



**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**

NEBOJŠA IGNJATOVIĆ

**IZBOR REKONSTRUKTIVNE PROCEDURE
NAKON TOTALNE GASTREKTOMIJE
ZBOG KARCINOMA ŽELUCA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

MENTOR

Prof. dr MIROSLAV STOJANOVIĆ

NIŠ, 2013.

**Iskrenu zahvalnost na konstruktivnoj pomoći
pri izradi ove doktorske disertacije
dugujem svojim učiteljima i prijateljima:
Prof. Dr Miroslavu Jeremiću,
Prof. Dr Miroslavu Stojanoviću,
Prof. Dr Tomislavu Ranđeloviću,
Prof. Dr Aleksandru Nagornom i
Prof. Dr Goranu Stanojeviću**

Svojoj porodici

I Autor	
Ime i prezime:	Nebojša Ignjatović
Datum i mesto rođenja:	02.08.1967. Leskovac
Sadašnje zapošljenje:	Lekar specijalista opšte hirurgije, subspecijalista digestivne hirurgije, Magistar medicinskih nauka, Klinika za opštu hirurgiju, KC Niš; Asistent na predmetu Hirurgija sa ratnom hirurgijom - Digestivna hirurgija, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
II Doktorska disertacija	
Naslov:	Izbor rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca
Broj stranica:	321
Broj šema/slika:	106
Broj grafikona:	24
Broj tabela:	32
Broj bibliografskih podataka:	992
Ustanova i mesto gde je rad izrađen:	Klinika za opštu hirurgiju, KC Niš
Naučna oblast:	Medicina (Digestivna hirurgija)
Mentor:	Prof. Dr Miroslav Stojanović
III Ocena i odbrana	
Datum odobrenja teme doktorske disertacije:	09.11.2006. br.04-671/06
Broj odluke i datum prihvatanja doktorske disertacije	
Komisija za ocenu podobnosti doktoranta i teme doktorske disertacije	Prof. Dr Miroslav Jeremić, predsednik Prof. Dr Miroslav Stojanović, član Prof. Dr Miroslav Stojiljković
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije	Prof. Dr Miroslav Jeremić, predsednik Prof. Dr Miroslav Stojanović, mentor i član Prof. Dr Tomislav Ranđelović, član sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu Prof. Dr Aleksandar Nagorni, član Prof. Dr Goran Stanojević, član
Datum odbrane doktorske disertacije	

SKRAĆENICE

15d-PGJ2 - prostaglandin 15-deoxy12,14-J2
5FU - 5-fluorouracil
AC - adenokarcinom
ACS (American College of Surgeons) - američko udruženje hirurga
AEG - adenokarcinoma ezofagogastrične junnkcije
AFP - alpha-fetoprotein
AFP (fibrinopeptide A) - fibrinopeptid A
AGA (The American Gastroenterological Association) - američko udruženje gastroenterologa
AGC (gastric adenocarcinoma) - adenokarcinom želuca
AJCC (The American Joint Committee on Cancer) - američki komitet za karcinome
APC (adenomatosis polyposis coli) - adenomatozna polipoza kolona
BMD (bone mineral density) - mineralna gustina kostiju
BMI (body mass index) - body mass index
CCK (cholecystokinin) - holecistokinin
CCK-PZ (cholecystokinin-pancreozymin) - holecistokinin-pankreozymin
CHPP (continuous hyperthermic peritoneal perfusion) -
kontinuirana hipertermička peritonealna perfuzija
CEA - (carcinoembryonic antigen) - karcinoembrionalni antigen
COX - ciklooksigenaza
CT (computed tomography) - kompjuterizovana tomografija
DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) - denzimetrijsko određivanje gustine kostiju
DIK - diseminovana intravaskularna koagulacija
DNA (deoxyribonucleic acid) - dezoksiribonukleidna kiselina
DSG - distalna subtotalna gastrektomija
DT - grupa pacijenata sa rekonstruktivnom procedurom nakon totalne gastrektomije sa
prezervacijom duodenalne pasaže (rekonstrukcija Roux-en-Y konfiguracija „double tract” i
rekonstrukcija po metodi Longmire-a)
EBV - Epstein-Barr virus
ECF - hemoterapijski trial za tretman karcinoma ezofagusa i želuca sa epirubicin-om, cisplatin-
om i 5-fluorouracil-om
ECL (enterochromaffin-like) - enterohromafilnim ćelijama nalik
EGC (early gastric cancer) - rani karcinom želuca
EGF (epidermal growth factor) - epidermalni faktor rasta
EGFR (epidermal growth factor receptor) - receptor epidermalnog faktora rasta
EORTC (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) -
Evropska organizacija za istraživanje i tretman karcinoma
EUS - endolimunalna ultrasonografija
FAP - familijarna adenomatozna polipoza
GCA-AA (gastric carcinoma-associated antigen) - гастриčni karcinom udruženi antigen
GICA (gastrointestinal carcinoma-associated antigen) -
gastrointestinalni karcinom udruženi antigen
GIP (gastric inhibitory polypeptide) - гастриčni inhibitorni polipeptid
GLP-1 (glucagonlike peptide-1) - glukagonu sličan peptid-1
HGFR (hepatocyte growth factor receptor) - receptor hepatocitnog faktora rasta
HNPCC - hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom
HP-NAP - Helicobacter pylori neutrofil-aktivacioni protein

HRQOL (Health related quality of life) - kvalitetom života u kontekstu zdravlja
HSTF-1 (heparin-binding secretory transforming growth factor) -
heparin vezujući sekretujući transformišući faktor rasta
IPT - intraperitonealna terapija
IARC (international agency for research on cancer) -
internacionalno udruženje za karcinom želuca
ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) - intracelularni adhezioni molekul-1
ICC (interstitial cell of Cajal) - intersticijalne Cajal-ove ćelije
IGCA (International Gastric Cancer Association) -
internacionalna agencija za istraživanje karcinoma
IL-6 - interleukin 6
IM - intestinalna metaplazija
INF - interferon
JRS GC (Japanese Research Society for Gastric Cancer) -
japansko udruženje za istraživanje karcinoma želuca
LN - limfni nodus
LPS (lipopolysaccharide) - lipopolisaharid
LUAE - (left upper abdominal evisceration) - leva gornja abdominalna evisceracija
LUS (laparoscopic ultrasonography) - laparoskopna ultrasonografija
MAG - multifokalni atrofični gastritis
MDCT (multidetector CT) - multidetektorska kompjuterizovana tomografija
MET - genski simbol za HGFR
MRI (magnetic resonance imaging) - magnetna rezonanca
MSCT (multislice CT) - multisegmentna kompjuterizovana tomografija
MUC - гастриčni mucin sa proteinskim jezgrom
NF-B (nuclear factor B) - nuklearni faktor B
NO (nitric oxyd) - azotni oksid
NSAIDs - nesteroidni antiinflamatorni lekovi
OGJ (oesophagogastric junction) - ezofagogastrična junkcija
PAI (pathogenicity island) - patogenetsko ostrvo
PEG (percutaneous endoscopic gastrostomy) - perkutane endoskopske gastrostome
PET (positron emission tomography) - pozitron emisiona tomografija
PGE2 - prostaglandin E2
PJS - Peutz-Jeghers sindrom
PMN (polymorphonuclear neutrophil) - polimorfonuklearni neutrofili
PMNs - polimorfonuklearne ćelije
PPG - pankreas prezervirajuća gastrektomija
PSG - proksimalna subtotalna gastrektomija
RY - grupa pacijenata sa rekonstruktivnom procedurom nakon totalne gastrektomije bez
prezervacije duodenalne pasaže (rekonstrukcija Roux-en-Y)
QLQ (Quality of Life Questionnaire) - upitnik za kvalitet života
QoL (Quality of Life) - kvalitet života
RB - retinoblastom
SEMS (self-expandable metal stent) - samoekspandirajući metalni stent
TG - totalna gastrektomija
TGF- α (transforming growth factor α) - transformišući faktor rasta alfa
TGF- β (transforming growth factor β) - transformišući faktor rasta beta
TK - tirozin kinaza
TLR (toll-like receptors) - prepoznavanje receptora
TNF- α (tumor necrosis factor alpha) - tumor nekrotišući faktor alfa
TNM (TNM Classification of Malignant Tumors) - TMN klasifikacija malignih tumora

TPA (tissue polypeptide antigen) - tkivni polipeptid antigen
UICC (Union for International Cancer Control) - internacionalno udruženje za lečenje karcinoma
VacA (vacuolating cytotoxin A) - vakualizacioni citotoksin A
VCAM (vascular cell adhesion molecule) - vaskularno ćelijski adhezioni molekul
VEGF (vascular endothelial growth factor) - vaskularni endotelijalni faktora rasta
VG (virtual gastroscopy) - virtuelna gastroskopija
VIP (vasoactive intestinal polypeptide) - vazoaktivni intestinalni polipeptid
WHO (World Health Organization) - Svetska Zdravstvena Organizacija

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORETSKA RAZMATRANJA	5
2.1. Hirurška anatomija želuca	5
2.2. Embriologija želuca	9
2.3. Histologija želuca	11
2.4. Vaskularizacija želuca	17
2.4.1. Arterijska vaskularizacija želuca	17
2.4.1.1. Varijeteti arborizacije arterijske vaskularizacije želuca.....	20
2.4.1.2. Arterijske anastomoze želuca.....	21
2.4.1.2.1. Submukozni arterio-venski pleksus želuca.....	21
2.4.2. Venska vaskularizacija želuca	23
2.5. Limfna drenaža želuca	25
2.6. Vagalna inervacija želuca	27
2.7. Fiziologija i patofiziologija želudačne motorike i sekrecije.....	30
2.8. Karcinom želuca	37
2.8.1. Opšte karakteristike	37
2.8.2. Istorijat.....	38
2.8.3. Epidemiologija i prevencija.....	38
2.8.3.1. Karcinom želuca kod mladih pacijenata	40
2.8.4. Etiologija i patogeneza karcinoma želuca	41
2.8.4.1. Etiologija karcinoma želuca.....	43
2.8.4.1.1. Dijetalni faktori.....	43
2.8.4.1.2. Faktori domaćina	44
2.8.4.1.3. Infektivni faktori	45
2.8.4.1.3.1. Helicobacter pylori.....	45
2.8.4.1.3.2. Infektivni faktor - Epstein-Barr virus.....	50
2.8.4.1.4. Način života	50
2.8.4.2. Patogeneza karcinoma želuca	51
2.8.4.2.1. Hromozomalni rearanžman.....	53
2.8.4.2.2. DNA aneuploidija.....	53
2.8.4.2.3. Aktivacija onkogen.....	53
2.8.4.2.4. Gubitak heterozigosti	53
2.8.4.2.5. Inaktivacija tumor supresornih gena	53
2.8.4.2.6. Gen p53.....	54
2.8.4.2.7. E-cadherin.....	55
2.8.4.2.8. Mirosatelitna nestabilnost.....	55
2.8.5. Premaligna stanja i lezije karcinoma želuca	56
2.8.5.1. Intestinalna metaplazija.....	56
2.8.5.2. Hronični atrofični gastritis	57
2.8.5.3. Gastrična displazija	58
2.8.5.4. Gastrični epitelni polip	62
2.8.5.5. Predthodna gastrektomija	63
2.8.5.6. Ménétrier-ova bolest.....	64
2.8.5.7. Ulkus želuca.....	64
2.8.5.8. Autoimuni gastritis i perniciozna anemija	65
2.8.5.9. Genetska predispozicija.....	65

2.8.6. Histološka klasifikacija karcinoma želuca	67
2.8.6.1. Klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization - WHO)	67
2.8.6.2. Laurén-ova klasifikacija	69
2.8.6.3. Ming-ova klasifikacija	71
2.8.6.4. Mulligan-ova i Rember-ova klasifikacija	71
2.8.6.5. Goseki-eva klasifikacija	72
2.8.6.6. Carneiro-va klasifikacija	72
2.8.6.7. Rezime različitih histoloških klasifikacija karcinoma želuca	72
2.8.7. Rani karcinom želuca - Early gastric cancer	74
2.8.7.1. Makroskopske osobine i klasifikacija ranog karcinoma želuca	75
2.8.7.2. Histologija ranog karcinoma želuca	77
2.8.7.3. Terapija ranog karcinoma želuca	78
2.8.7.4. Prognoza uznapredovalog karcinoma želuca	80
2.8.8. Uznapredovali karcinom želuca - makroskopske osobine i topografija	81
2.8.8.1. Anatomska distribucija karcinoma želuca - karcinom kardije	83
2.8.9. Širenje karcinoma želuca	86
2.8.9.1. Direktno širenje karcinoma želuca	86
2.8.9.2. Limfogeno širenje karcinoma želuca	86
2.8.9.3. Hematogeno širenje karcinoma želuca	87
2.8.9.4. Transperitonealno širenje karcinoma želuca	87
2.8.10. Retke varijante karcinoma želuca	88
2.8.10.1. Skvamocelularni i adenoskvamozni karcinom	88
2.8.10.2. Hepatoidni adenokarcinom	88
2.8.10.3. Horiokarcinom i adenokarcinom	89
2.8.10.4. Medularni karcinom sa limfoidnom stromom	90
2.8.10.5. Karcinom malih ćelija	91
2.8.10.6. Karcinom parijetalnih ćelija	91
2.8.10.7. Tumori endokrinih ćelija (kanceroidni tumori, neuroendokrini tumori, neuroendokrini karcinomi)	91
2.8.10.7.1. Karcinoidi udruženi sa hroničnim atrofičnim gastritisom	92
2.8.10.7.2. Karcinoidi udruženi sa Zollinger-Ellison-ovim sindromom	93
2.8.10.7.3. Sporadični gastrični karcinoidi	93
2.8.10.8. Mešoviti tumori (adenoendokrino ćelijski karcinomi)	95
2.8.10.9. Sekundarni karcinomi želuca	95
2.8.11. Kliničke karakteristike karcinoma želuca	97
2.8.12. Dijagnoza karcinoma želuca	98
2.8.12.1. Ezofagogastroduodenoskopija	99
2.8.12.2. Virtuelna gastroskopija - VT	100
2.8.12.3. Kontrastna radiografija	100
2.8.12.4. Ultrasonografija	101
2.8.12.5. Endoluminalna ultrasonografija - EU	101
2.8.12.6. Kompjuterizovana tomografija - CT	103
2.8.12.7. Trodimenzionalni MDCT	104
2.8.12.8. Magnetna rezonanca - MRI	105
2.8.12.9. Pozitron emisiona tomografija - PET	106
2.8.12.10. Dijagnostička laparoskopija	106
2.8.12.11. Laparoskopiska ultrasonografija - LUS	107
2.8.12.12. Citološka analiza abdominalnog lavata	107

2.8.13. TMN klasifikacija i preoperativni staging karcinoma želuca.....	108
2.8.13.1. TMN klasifikacija karcinoma želuca	108
2.8.13.2. Preoperativni staging karcinoma želuca	107
2.8.13.3. Molekularni staging karcinoma želuca	113
2.9. Hirurški tretman karcinoma želuca.....	114
2.9.1. Totalna gastrektomija.....	114
2.9.1.1. Istorijat totalne gastrektomije.....	114
2.9.1.2. Koncept totalne gastrektomije kod karcinoma želuca	117
2.9.1.3. Indikacije totalne gastrektomije kod karcinoma želuca	118
2.9.1.4. Morbiditet i mortalitet totalne gastrektomije kod karcinoma želuca	118
2.9.1.5. Operativna tehnika totalne gastrektomije kod karcinoma želuca	119
2.9.2. Ekstenzivna limfadenektomija kod karcinoma želuca.....	130
2.9.2.1. Operativna tehnika D2 - D3 limfadenektomije kod karcinoma želuca..	135
2.9.3. Splenektomija kod karcinoma želuca	144
2.9.4. Kombinovane resekcije kod karcinoma želuca	145
2.9.4.1. Pankreatikosplenektomija.....	145
2.9.4.2. Pankreatikoduodenotomija	145
2.9.4.3. Leva gornja abdominalna evisceracija (LUAE).....	146
2.9.4.4. Pankreas prezervirajuća gastrektomija (PPG)	146
2.9.4.5. Tipovi kurativnih gastrektomija	146
2.9.5. Komplikacije totalne gastrektomije i sistemske limfadenektomije kod karcinoma želuca.....	148
2.9.5.1. Patofiziološki poremećaji - postgastrektomijski sindrom.....	148
2.9.5.1.1. Abnormalni transit hrane	149
2.9.5.1.1.1. Dumping syndrome (Early and Late Dumping syndrome).....	149
2.9.5.1.1.1.1. Rani „Dumping syndrome”.....	150
2.9.5.1.1.1.2. Kasni „Dumping syndrome”	151
2.9.5.1.1.1.3. Terapija „Dumping syndrome-a”.....	151
2.9.5.1.1.2. Promena kapaciteta rezervoara nedostatkom želuca.....	152
2.9.5.1.1.3. Nedostatak duodenalne pasaže.....	153
2.9.5.1.1.4. „Afferent loop syndrome”	153
2.9.5.1.1.5. „Roux-stasis syndrome”	154
2.9.5.1.1.6. Alkalni reflukсни ezofagitis	155
2.9.5.1.1.7. Intestinalni dismotilitet.....	155
2.9.5.1.1.8. Pankreatikocibalna asihronija	156
2.9.5.1.2. Abnormalna nutricija.....	156
2.9.5.1.2.1. Gubitak telesne težine	157
2.9.5.1.2.2. Promena faktora okruženja.....	158
2.9.5.1.3. Abnormalna asimilacija nutrijenata - maldigestija i malapsorpcija nutrijenata	158
2.9.5.1.3.1. Malapsorpcija mikronutrijenata	159
2.9.5.1.3.1.1. Anemija uzrokovana deficitom gvožđa, vitamina B ₁₂ i folne kiseline.....	161
2.9.5.1.3.1.2. Poremećaj metabolizma kalcijuma i vitamin D	163

2.9.5.1.3.2. Bakterijska kolonizacija.....	165
2.9.5.2. Mehaničke komplikacije totalne gastrektomije	166
2.9.5.2.1. Intraoperativne komplikacije	166
2.9.5.2.1.1. Povrede krvnih sudova.....	166
2.9.5.2.1.2. Povrede jetre, žučnih puteva, pankreas i slezine	166
2.9.5.2.1.3. Povrede pleure	167
2.9.5.2.1.4. Neadekvatna primena mehaničkog šivača - „stapler-a”	167
2.9.5.2.1.5. Krvarenje sa mesta ezofagojejunalne anastomoze.....	167
2.9.5.2.1.6. Neadekvatno zatvaranje jejunalne vijuge	167
2.9.5.2.1.7. Neadekvatno zatvaranje mezoa transferalnog kolona	168
2.9.5.2.2. Postoperativne komplikacije.....	168
2.9.5.2.2.1. Dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze	168
2.9.5.2.2.2. Dehiscencija duodenalnog ostatka	169
2.9.5.2.2.3. Stenoza ezofagojejunalne anastomoze	170
2.9.5.2.2.4. Pneumonija.....	171
2.9.5.2.2.5. Intestinalna opstrukcija	171
2.9.5.2.2.6. Intraabdominalno krvarenje.....	171
2.9.5.2.2.7. Intraabdominalni absces	172
2.9.5.3. Komplikacije sistemske limfadenektomije	172
2.9.5.3.1. Povrede krvnih sudova	173
2.9.5.3.2. Povrede limfnih sudova	173
2.9.5.3.3. Povrede nervnih gangliona	173
2.9.5.3.4. Komplikacije distalne pankreatektomije i pankreas prezervirajuće totalne gastrektomije	173
2.9.5.3.5. Komplikacije splenektomije	174
2.10. Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije kod karcinoma želuca.....	175
2.10.1. Ezofagojejunostomija Roux-en-Y konfiguracijom.....	175
2.10.2. Ezofagojejunostomija Roux-en-Y konfiguracijom „double tract”	177
2.10.3. Ezofagojejunostomija interpozicijom jejunalnog segmenta po Longmire-u	178
2.11. Onkološki tretman karcinoma želuca.....	181
2.11.1. Adjuvantna terapija	181
2.11.1.1. Adjuvantna hemoterapija.....	181
2.11.1.2. Adjuvantna hemioradioterapija	181
2.11.1.3. Adjuvantna intraperitonealna hemoterapija	182
2.11.2. Neoadjuvantna terapija.....	183
2.11.2.1. Neoadjuvantna hemoterapija	183
2.11.2.2. Neoadjuvantna radioterapija	184
2.11.2.3. Neoadjuvantna hemoradioterapija.....	184
2.11.3. Perspektiva sistemske terapije karcinoma želuca	185
2.11.3.1. Ciljna „target” terapija.....	185
2.11.3.1.1. Ciljni „target-ni” agenti humanog epidermalnog faktora rasta receptor familije (EGFR).....	185
2.11.3.1.2. Ciljni „target-ni” agenti vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF)	187
2.11.3.1.3. Ostali ciljni „target-ni” agenti	187
2.12. Kvalitet života nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca.....	188
2.12.1. Opšte karakteristike kvaliteta života	188

2.12.2. Evaluacija kvaliteta života	189
2.12.3. Evaluacija upitnika kvaliteta života pacijenata sa karcinomom želuca	191
2.12.3.1. EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30 Item - EORTC QLQ-C30.....	192
2.12.3.1. EORTC Quality of Life Questionnaire Core STO22 Item - EORTC QLQ-STO22.....	192
2.12. Prognoza karcinoma želuca.....	193
3. CILJ RADA	195
4. MATERIJAL I METODE RADA	197
4.1. Bolesnici	197
4.2. Metodi rada.....	197
4.2.1. Kliničko ispitivanje pacijenata	197
4.2.2. Operativna tehnika rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom i bez prezervacije duodenalne pasaže	198
4.2.3. Neinvazivno određivanje koncentracije vodonika i metana u izdahnutom vazduhu bakterijske kolonizacije intestinuma nakon totalne gastrektomije.....	200
4.2.4. D-xylose apsorpcioni test - (D-xylose absorption test)	200
4.2.5. Glukoza tolerans test (OGTT)	200
4.2.6. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata nakon totalne gastrektomije	201
4.3. Statističke metode	201
5. REZULTATI RADA.....	203
5.1. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema polu i tipu rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije	203
5.2. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema tipu, lokalizaciji i stadijumu karcinoma želuca	204
5.3. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema dužini trajanja operacije i vremena hospitalizacije	205
5.4. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema komplikacijama i mortalitetu.....	210
5.5. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema broju obroka po danu.....	212
5.6. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima ukupnih proteina, albumina, triglicerida i holesterola.....	213
5.7. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema telesnoj težini i BMI	218
5.8. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednostima vodonika (H ₂) i metana (CH ₄) u izdahnutom vazduhu.....	220
5.9. Distribucija serumske vrednosti gvožđa (Fe) prema polu kliničkih grupa	221
5.10. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima vitamina B ₁₂ , transferina, hemoglobina (Hgb) i folne kiseline.....	223
5.11. Distribucija serumske vrednosti glukoze (OGTT test) prema polu kliničkih grupa	228
5.12. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti D-xylose	230
5.13. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima kalcijuma (Ca) i 25-(OH) vitamina D	231
5.14. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti alkalne fosfataze	234
5.15. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema simptomima postgastrektomijskog sindroma	236
5.16. Poređenje vrednosti pokazatelja kvaliteta života kliničkih grupa pacijenata analizom upitnika EORTC	240
5.16.1. Poređenje vrednosti pokazatelja kvaliteta života kliničkih grupa pacijenata analizom upitnika EORTC QLQ-C30.....	240

5.16.1. Poređenje vrednosti pokazatelja kvaliteta života kliničkih grupa pacijenata analizom upitnika EORTC QLQ-STO22.....	242
6. DISKUSIJA	245
7. ZAKLJUČAK	269
8. LITERATURA	271
SAŽETAK	319
SUMMARY	321
BIOGRAFIJA	
Prilog 1. Specimen upitnika EORTC QLQ-C30	
Prilog 2. Specimen upitnika EORTC QLQ-STO22	

1. UVOD

U najvećem delu XX veka karcinom želuca je bio po učestalosti vodeći karcinom širom sveta. U razvijenim zemljama po incidenci karcinom želuca po mortalitetu zauzima drugo mesto nakon karcinoma pluća. Napori usmereni ka prevenciji, ranom otkrivanju i intenzivnoj multimodalnoj terapiji su postali delotvorni. Postavljanje rane dijagnoze je smanjilo morbiditet i mortalitet karcinoma želuca. Postoje dva posebna biološka i etiološka podtipa karcinoma želuca: epidemični-intestinalni tip i endemični-difuzni-infiltrativni tip. Mnogobrojna istraživanja poboljšavaju naše razumevanje patogeneze ove bolesti, dijagnoze, hirurgije i hemoterapije, povećanje resektibilnosti lokoregionalne bolesti i postizanje kompletne remisije neresektibilne bolesti.

Hirurški princip totalne gastrektomije je baziran na kompletnoj resekciji želuca sa limfonodularnom disekcijom, usklađenom sa mogućnostima tolerancije pacijenta i sprovođenja onkohirurških principa (Meyer HJ, 1989).

Razvoj operacija na želucu jedno je od najfascinantnijih poglavlja u istoriji hirurgije. Sa prvom uspešno izvedenom distalnom subtotalnom gastrektomijom 29. januara 1881. godine od strane Theodor-a Billroth-a otpočela je era hirurškog tretmana karcinoma želuca. Prvu totalnu gastrektomiju je verovatno izveo Conner 1887. godine u Cincinnati-u, ali je pacijent preminuo (Conner PS, 1887). Prvu uspešnu totalnu gastrektomiju zbog karcinoma želuca je izveo Carl Schlatter u Švajcarskoj 1897. godine (Schlatter CA, 1997). Visok postoperativni mortalitet kod izvedenih totalnih gastrektomija do 1940-tih godina, smanjen je napretkom u perioperativnoj tretmanu (uvođenje antibiotika, primena transfuzija krvi, poboljšanje anestezika, itd.), kao i u hirurškim tehnikama na manje od 5% (Ikeguchi M, 2001). Petogodišnje preživljavanje, nakon kurativnih resekcija je u rasponu od 20-30%, u zavisnosti od stadijuma i obima maligne bolesti.

Rekonstrukcija digestivnog trakta nakon totalne gastrektomije se najvećim delom u početku izvodila kreiranjem direktne anastomoze ezofagusa sa duodenumom ili sa jejunalom vijugom. Neizbežan problem bilijarne regurgitacije je rešen usvajanjem kreiranja Roux-en-Y tipa konfiguracije ezofagojejunalne anastomoze 1909. godine (Ikard RW, 1989). Veliki broj hirurga nastavio je kreiranje rekonstrukcije jejunalom vijugom sve do 1947. godine, kada Orr promovise koncept termino-lateralne anastomoze koristeći Roux-en-Y tip konfiguraciju ezofagojejunalne anastomoze koja je danas standardna procedura rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije (Orr TG, 1947). Više od 60 različitih rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa i bez prezervacije duodenalne pasaže su bile, a i danas su u upotrebi u hirurškim institucijama. Autori češće primenjivanih rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa upotrebom jejunuma ili transverzalnog kolona su: Horsley, Nakayama, Hoffman-Steinberg, Tomoda, Hays, Tolley, Lawrence, Orr, Hunt, Lachey, Graham, Nissen, Hilarowitz, Rodino, Wagensteen, Maroney, Hunt-Siewert, Smith-Wicks, State-Kelly, Paulino, Lygidakis, Nadrowski, Monchel, Longmire-Beal, Hays, Gütgemann, Poth, Schrader-Koslowski, Cuschieri, Nakane, Hunicutt, Lee, itd.

Totalnom gastrektomijom nestaju mnogobrojne funkcije želuca. Napretkom hirurške operativne tehnike u današnje vreme značajan broj pacijenata ima dugoročno preživljavanje nakon totalne gastrektomije, tako da konsekvence gubitkom želuca trebaju biti podjednako razmotrene od strane gastroenterologa i hirurga. Najčešći problemi su abnormalan tranzit hrane, disturbacija nutricije i nedostaci mikronutrijenata. Glavni simptomi su posledica pojave ranog i kasnog „dumping sindrom-a”, refluks ezofagitisa, gubitak telesne težine, anemija, kao i osteopatija. Nije definitivno jasno da li i koji modalitet rekonstrukcije zaista može sprečiti razvoj i poboljšati simptome postgastrektomijskog sindroma. Dijetetske mere, retko ponovne operativne procedure, a naročito odgovarajuće praćenje metabolizma i nutritivnih parametara sa konsektivnim substituentima su glavne terapijske neophodnosti.

Zbog postojanja dugoročnog preživljavanja konsekvence nastale gubitkom želuca i sprovedenim rekonstruktivnim metodama moraju biti poznate, dijagnostikovane i ako je potrebno lečene. Konsekvence se mogu razlikovati u skladu sa poremećenom funkcijom ili morfologijom: abnormalnog tranzita hrane, disturbacije nutricije i nenormalne asimilacije nutrijenata (varenje i apsorpcija). Simptomi mogu značajno varirati i mogu biti u zavisnosti od individualne susceptibilnosti, pre operativnog komorbiditeta i kvaliteta izvedenih hirurških procedura (Ichikawa D, 2004).

Izbor operativne procedure rekonstrukcije ezofagointestinalnog kontinuiteta je od velikog značaja za očuvanje kvaliteta života gastrektomiranih pacijenata i smanjenje pojave postgastrektomijskog morbiditeta. Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije imaju za cilj: smanjenje opasnosti od pojave ezofagealnog alkalnog refluksa, uspostavljanje gastričnog rezervoara i omogućavanje ortogradne duodenalne pasaže. Pitanje izbora optimalne operativne rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije i njihov uticaj na kvalitet života i moguć nastanak pomenutih abnormalnosti i dalje nastavlja da bude predmet brojnih studija (Iivonen MK, 1998; Miyoshi K, 2001; Horvath OP, 2001).

Glavni modaliteti rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije su restitucija intestinalnog kontinuiteta, bez prezervacije duodenalne pasaže hrane (ezofagojejunostoma sa Roux-en-Y konfiguracijom) i restitucija intestinalnog kontinuiteta sa prezervacijom duodenalne pasaže (ezofagojejunostoma sa Roux-en-Y konfiguracijom i formiranje lateralno-terminalne jejunoduodenalne anastomoze „double tract” i ezofagoduodenalna interpozicija slobodnim jejunalnim segmentom po Longmire-u). Operacije u ovim kategorijama mogu se kombinovati sa formiranjem enteralnog „pouch-a” ili želučnog rezervoara koji bi simulirao funkciju rezervoara normalnog intaktnog želuca.

Roux-en-Y konfiguracija ezofagojejunostome je postala najčešće korišćena metoda rekonstrukcije intestinalnog kontinuiteta širom sveta (Herfarth C, 1987; Piessen G, 2010). Ova dragocena intestinalna konfiguracija se danas koristi u rekonstrukciji i drenaži želuca, jednjaka i pankreasno-bilijarnog stabla, kao i u bariatričkoj hirurgiji (Hutchison RL, Hutchison AL, 2010). Proceduru je inagurisao César Roux (1857-1934), švajcarski hirurg i profesor, 1893. godine (Roux C, 1893). Glavni cilj u izboru rekonstrukcije ezofagointestinalnog kontinuiteta Roux-en-Y konfiguracijom nakon totalne gastrektomije bez prezervacije duodenalne pasaže je u sprečavanju nastanka bilijarnog refluksa u jednjak. Bilijarni sadržaj može izazvati oštećenje mukoze jednjaka, odnosno, alkalni ezofagitis (Liedman B, 1996).

Rekonstruktivna procedura korišćenjem jejunuma nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže je ezofagojejunostoma Roux-en-Y konfiguracija „double tract” u uspostavljanju ezofagoduodenalnog kontinuiteta. Opis operativne tehnike je po prvi put izložen od strane japanskih autora Kajitani-a i Sato-a 1965. godine (Kajitani K, 1965). Benefiti Roux-en-Y konfiguracije „double tract” su: relativna jednostavnost procedure, prezervacija duodenalne pasaže i formiranje jejunoduodenalne anastomoze koja obezbeđuje nemogućnost postoperativne dehiscencije duodenalnog patrljka (Fujiwara Y, 2000).

Rekonstruktivna procedura korišćenjem jejunuma nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže je i interpozicija izoperistaltičkim slobodnim jejunalnim segmentom po metodi Longmire-a u uspostavljanju ezofagoduodenalnog kontinuiteta. Inauguraciju ove rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije posle prvih pokušaja Seo-a 1941. godine i iako je ideja bila predložena od strane Saccharow-a 3 godine ranije, izvršio je Longmire 1951. godine (Seo S, 1941; Longmire WP, 1952; Traverso LW, 2003; Sharma D, 2004).

Rekonstrukcije sa restitucijom intestinalnog kontinuiteta sa prezervacijom duodenalne pasaže (ezofagojejunostoma sa Roux-en-Y konfiguracijom i formiranje lateralno-terminalne jejunoduodenalne anastomoze „double tract” i jejunalna interpozicija po Longmire-u) pružaju teorijske prednosti u odnosu na Roux-en-Y konfiguraciju (Bandurski R, 2011). Himus na putu intestinalne digestije pasira duodenum i vrši distenziju crevnog zida stimulišući ganglijske ćelije mienteričnog plexusa, čime se odvija adekvatna nishodna regulacija crevne motorike. Svojim

fizičkim kontaktom sa intestinalnom mukozom himus stimuliše veliki broj njenih ćelija da produkuju i postprandijalno oslobađaju intestinalne hormone i regulatorne peptide sa parakrinim i neurokrinim dejstvom (Longmire WP, 1952; Heil T, 1981; Henley FA, 1953; Pan Y, 2008). Ulazak himusa u duodenum u prvom redu stimuliše lučenje: sekretina, holecistokinina, holecistokinin-pankreoimina, enteroglukagona, vazointestinalnog peptida, motilina, somatostatina, gastričnog inhibitornog peptida, bombenzina, YY peptida, crevnog gastrina, serotonina, insulina, insulinglukagona, P supstancu, neurotenzina i enkefalina. Ovi mnogobrojni polipeptini imaju složenu inicijalnu i stimulativnu regulatornu ulogu u fazi digestije hrane: lučenje žuči, podsticaj kontakcije žučne kese, relaksacija Oddi-jevog sfinktera, sekrecija pankreasnog soka, vazodilatacija krvnih sudova mezoa intestinuma i portalnog bazena vena, crevna sekreciji i peristaltici, absorpcija hrane, lučenje inzulina, kao i inhibitorni efekti u interdigestivnog fazi.

Nedavne, nerandomizirane retrospektivne studije su nedvosmisleno pokazale superiornost izvođenja rekonstrukcija sa duodenalnom pasažom nad Roux-en-Y konfiguracijom ezofagojejunostome u pogledu smanjenja incidence nastanka postgastrektomijskog sindroma, normalizacije ishrane i poboljšanja postoperativnog kvaliteta života (Adachi S, 2003; Ogoshi K, 2005; Murawa D, 2006; Bandurski R, 2011; Szabó M, 2011).

2. TEORETSKA RAZMATRANJA

Zbog kompleksnosti etiopatogeneze, kliničke slike, dijagnostike i hirurške terapije karcinoma želuca neophodno je poznavanje anatomskih, embrioloških, histoloških i fizioloških osobina želuca.

2.1. HIRURŠKA ANATOMIJA ŽELUCA

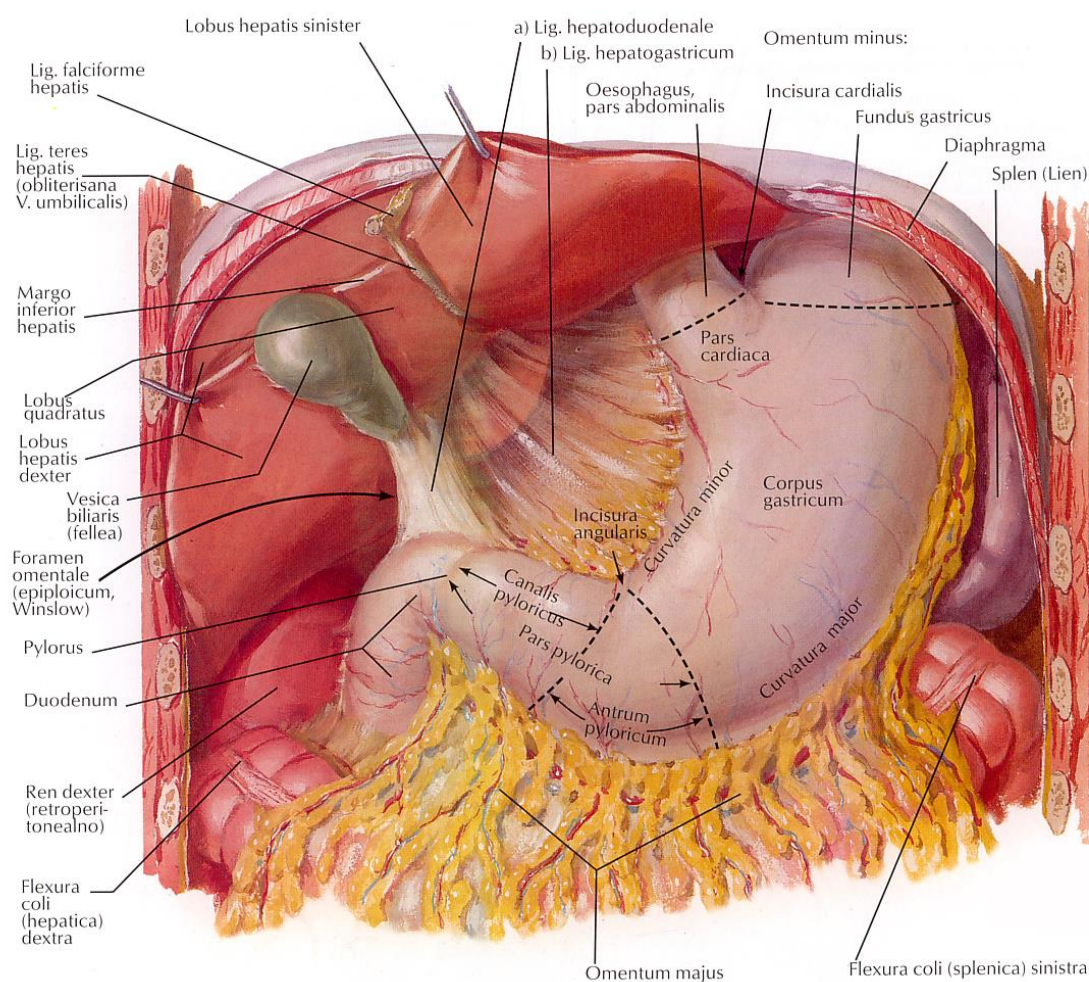
Hirurška anatomija želuca predstavlja kombinaciju sistematske i topografske anatomije, proizašlu iz potrebe hirurškog lečenja bolesti želuca. Želudac je najširi deo digestivne cevi, koji služi za privremeno skladištenje i varenje hrane i njen dalji transport u niže partije digestivnog trakta. Želudac je mobilni organ fiksiran svojim krajevima na kardiju, koja nastavlja jednjak i pilorus, kojim se nastavlja duodenumom.

Želudac je smešten u gornjem ili nadmezokoličnom spratu trbušne duplje (situs abdominis superior) u kome svojim gornjim delom ležeci ispod dijafragme zauzima levi podrebarni predeo (regio hypochondriaca sinistra), dok je svojim donjim delom pokriven muskulaturom prednjeg trbušnog zida smešten u srednjem ili epigastričnom predelu ovog sprata (regio epigastrica).

Sistematska anatomija razlikuje na želucu sledeće regije: kardiju, fundus, korpus, antrum, pilorus. Samo kardija i pilorus imaju, eventualno, jasne granice, dok granice između ostalih partija želuca, hirurug ne može jasno makroskopski diferencirati.

Normalno polje hirurške eksploracije želuca je relativno malo zbog ograničenja izazvanih anatomskim pozicijama levog rebarnog luka, levog lobusa jetre i transverznog kolona.

Želudac svojim oblikom podseća na udicu ili na veliko slovo J. Otuda se na želucu razlikuju dva dela: uspravni, znatno duži, i horizontalni kraći deo. Osovina želuca se pruža od ezofagealnog hijatusa dijafragme u kaudalnom smeru i nešto ulevo i ventralno, tako da korpus i velika krivina želuca dolaze u dodir sa prednjim ventralnim abdominalnim zidom. Kaudalni deo korpusa i antrum skreću preko preko medijalne linije desno i dorzalno prema pilorusu. Topografska pozicija želuca i njegova najniža tačka (sinus ventriculi) su u zavisnosti od konstitucionalnih karakteristika osobe i njenog habitusa, i bitno se razlikuju pri praznom ili punom želucu, kao i u uspravnom ili ležećem položaju tela. Takođe, položaj želuca u trbušnoj duplji se menja od stanja njegovog opšteg volumena, tonusa kontrakcija, kao i položaja dijafragme (Skandalakis JE, 2004).



Slika 1. Želudac in situ.
(Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2003.)

Kardija (cardia), odnosno, njen otvor (ostium cardiacum) je postavljena neposredno ispod ezofagogastričnog spoja i od fundusnog i korpusnog dela može se jasno razlikovati jedino histološki. Kardija je pokrivena levim režnjem jetre, a svojom zadnjom stranom leži na levom krusu dijafragme. Kardija se u ležećem položaju nalazi u visini leve strane X torakalnog pršljenja, dok je u stojećem stavu smeštena između X i XI ili XI i XII torakalnog pršljenja, na 2-3 cm ispod jednjačnog otvora dijafragme (hiatus oesophageus diaphragmae). Na prednjem zidu, projekcija kardije je u predelu VII leve rebarne hrskavice, na 3 cm ulevo od njenog strernalnog pripoja.

Gornji kraj ili svod želuca (fundus ventriculi), nepravilno nazvan dno želuca, lokalizovan je ispod leve dijafragme, predstavlja virtuelni deo želuca iznad aortalne linije koja prolazi kroz ezofagogastrični spoj. Fundus želuca je odvojen od terminalnog jednjaka dubokim usekom (incisura cardiaca) poprimajući oblik 4-5 cm visoke kupole, spljoštene od spreda put nazad.

Telo želuca (*corpus ventriculi*) se pruža u visinu od kardije do horizontalne ravni kroz uglasti usek male krivine (*incisura angularis*) ispod koje se nastavlja horizontalnim ili antralnim delom želuca. Telo želuca zauzima dve trećine želuca, dok antrum i pilorus zauzimaju distalnu trećinu.

Horizontalni ili pilorični deo želuca (*pars pylorica ventriculi*), dug je oko 10 cm, pruža se horizontalno udesno i malo naviše ispred kičmenog stuba od *incisurae anglaris* do pilorusa sužavajući se postepeno. Na piloričnom delu želuca se razlikuje levi prošireni deo ili trem (*antrum vetriculi*) i desni suženi deo ili pilorični kanal (*canalis pyloricum*).

Pilorični trem (*antrum pyloricum*) je dužine oko 7 cm sa donjim zidom koji odgovara temenu ugla između vertikalnog i horizontalnog dela želuca koji predstavlja najniži deo ili stvarno dno želuca. Prilikom radiološkog pregleda antrum pokazuje snažne peristaltičke pokrete usled čega njegove ivice poprimaju izgled talasaste linije. Pilorusni kanal (*canalis pyloricus*) je dužine 3 cm i priža se od antruma do izlaznog otvora želuca (*pylorus*).

Pilorus, izlazni otvor želuca (*ostium pyloricum*) je pokriven četvrtastim režnjem jetre i svojom zadnjom stranom odgovara pankreasu i završnoj račvi *a. hepaticae communis*. Pilorus se projektuje na prednjem trbušnom zidu u visini horizontalne linije na oko 3-5 cm udesno od medijalne linije u predelu prednje strane desnog IX rebra. Prema kičmenom stubu nalazi se u visini desne strane I lumbalnog pršljenja. Pri ekstremno ispunjenom želucu, *pylorus* se pomera više udesno, udaljavajući se 6-7 cm od medijalne linije.

Želudac je intraperitonealan organ koga visceralni peritoneum potpuno obavija pomoću dva lista, prednjeg i zadnjeg, spajajućiu se duž male krivine (*curvatura ventriculi minor*) i velike krivine želuca (*curvatura ventriculi majus*).

Mala krivina želuca (*curvatura ventriculi minor*) je pokrivena celom svojom dužinom jetrom i ogovara pripoju donje ivice omentuma minusa, između čija dva lista prolaze *a. gastrica dextra* i *a. gastrica sinistra*, koje anastomozirajući se grade arterijsku arkadu male krivine, i koje prate: *v. gastrica dextra*, *v. gastrica sinistra* i *v. prepylorica* (*s. coronaria ventriculi*). Mala krivina želuca se projektuje na grudnom košu duž leve ivice ksifoidnog nastavka. Prema kičmenom stubu mala krivina želuca se pruža u visinu od XI torakarnog do I lumbalnog pršljenja, spuštajući se svojim gornjim uspravnim delom niz levu stranu kičmenog stuba do *incisura angularis* a svojim donjim horizontalnom blago ascedentnim delom prelazi poprečno preko tela I lumbalnog pršljenja.

Velika krivina želuca (*curvatura ventriculi majus*) je odozdo oivičena poprečnim kolonom, a počev od leve fleksure kolona naviše do dijafragme prednjom ivicom slezine. Duž donjeg horizontalnog dela velike krivine želuca na kome se pričvršćuje gastrokolični ligament (*lig. gastrocolicum*), između čija dva peritonealna lista prolaze udaljene 1-1,5 cm od ove ivice desna gastroepiploična arterija i vena (*a. gastroepiploica sinistra* i *v. gastroepiploica dextra*). Na srednji uspravni deo velike krivine pripaja se gastrolijenalni ligament (*lig. gastrolienale*) kroz koji pristupa dole leva gastroepiploična arterija (*a. gastroepiploica sinistra*), a gore kratke gastične arterije (*aa. gastricae breves*). Velika krivina želuca u svom gornjem konveksnom delu oivičava dno želuca (*fundus ventriculi*) dopirući temenom svoje krivine do V levog rebra. U srednjem, uspravnom delu velika krivina želuca odgovara prednjoj aksilarnoj liniji na grudnom košu. Položaj njenog donjeg horizontalnog dela je često promenljiv i normalno dopirući na 6-7 cm iznad umbilikusa, odnosno do horizontalne linije koja spaja prednje krajeve obeju IX rebarnih hrskavica. Kod ptoze želuca, donja granica velike krivine želuca se pomera znatno niže, spuštajući se do velike karlice. Prilikom ovog pomeranja oba kraja želuca zadržavaju svoj fiziološki položaj (*kardia* sa zadnjom stranom fundusa predstavlja najjače pričvšćeniji i najnepokretljiviji deo želusa, dok pilorus može pokazati izvesnu pokretljivost od oko 2-3 cm prema kičmenom stubu)(Hansen JT, 2005).

Ventralni želudačni zid je u dodiru sa dijafragmom, jetrom i prednjim trbušnim zidom. Palpaciji je jedino dostupan deo prednjeg zida korpusa želuca, koji dolazi u dodir sa prednjim trbušnim zidom (Labbe-ov želudačni trougao epigastrijuma). Labbe-ov želudačni trougao epigastrijuma ograničen je desno kosom linijom koja odgovara donjoj ivici jetre, levo rebarnim lukom, između prednjih krajeva VIII rebarne hrskavice i IX rebra, a dole horizontalnom linijom, koja povezuje prednje krajeve oba IX rebra prolazeći sredinom razmaka između pupka i vrha ksifoidnog nastavka. Deo zida grudnog koša koji je odvojen od prednje strane želuca samo dijafragmom i donjim naborom plućne maramice dajući pri perkusiji jasan timpaničan zvuk naziva se Traube-ov polumesečast prostor (spatium semilunare - Traube). Traube-ov polumesečast prostor je ograničen odozdo levim rebarnim lukom, a odozgo polukružnom linijom, konkavnom nadole i udesno koju opisuju prednje-donja ivica jetre, donja ivica levog plućnog krila i prednja ivica slezine.

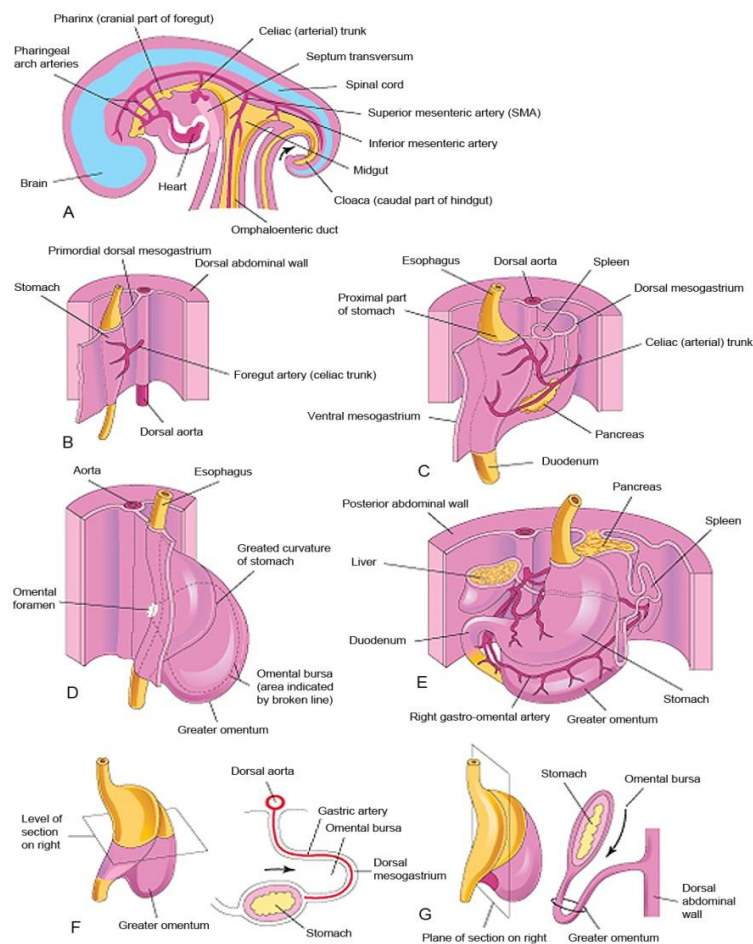
Dorzalni zid želuca, preko najvećeg špaga peritonealne duplje, opornjačke kese (bursa omentalis), dolazi u dodir sa velikim delom tela i repa pankreasa i arterijom i venom lienalis, levim bubregom, levom nadbubrežnom žlezdom, hilusom slezine i peritonealni mezo transverzalnog kolona. Između zadnjeg zida želuca i pomenutih organa koji zajedno, grade želudačni krevetac (lectulus ventriculi), želudac leži svojom lako konvexnom zadnjom stranom.

Želudac je na svojim ivicama duplikaturama visceralnog peritoneuma povezan sa susednim organima i zidom trbušne duplje. Hepatogastrična veza (lig. hepatogastricum), odnosno levi deo malog opornjaka (omentum minus), povezuje malu krivinu želuca sa donjom površinom jetre, dok se desni deo malog opornjaka, hepatoduodenalna veza (lig. hepatoduodenale) pruža od donje strane jetre do gornjeg dela duodenuma. Kratka gastrofrenična veza (lig. gastrophrenicum) čvrsto povezuje fundus želuca sa svodom dijafragme, gastrolijenalna veza (lig. gastrolienale) povezuje veliku krivinu želuca i hilus slezine, dok gastrokolična veza (lig. gastrocolicum), kao deo slobodnog dorzalnog mezogastrijuma tkz. velikog opornjaka (omentum majus), povezuje veliku krivinu želuca i transverzalni kolon. Kroz lig. hepatoduodenale, uz njegovu desnu, slobodnu ivicu, penje se prema jetri v. porta, a ispred i ulevo od v. portae penje se a. hepatica propria, dok ispred i udesno od v. portae silazi ductus hepaticoholedochus. Kroz lig. gastrolienale prolazi a. gastroepiploica sinistra, a kroz lig. gastrocolicum prolazi a. gastroepiploica dextra, koje se anastomoziraju gradeći arterijsku arkadu velike krivine želuca.

U odnosu na okolne organe, želudac je slobodan i pristupačan hirurškoj disekciji.

2.2. EMBRIOLOGIJA ŽELUCA

Želudac nastaje od primitivnog creva u 5. nedelji embrionalnog razvitka, kaudalno od jednjaka. Od samog početka razvoja želudac ima vretenast oblik, koji se nejednakim rastom menja tako da proširenjem dorzalne strane nastaje velika krivina, a ventralne strane, mala krivina. Postepenom rotacijom oko uzdužne ose u periodu od 6. nedelje do kraja III fetalnog meseca, želudac prelazi iz sagitalne u frontalnu ravan, a velika krivina želuca prelazi na levu, dok mala na desnu stranu tela, tako da prvobitno leva površina želuca postaje prednja, a desna zadnja. Prateći ovu rotaciju, levi n. vagus inerviše pretežno prednji zid želuca, a desni zadnji zid (Sadler TW, 2009). Istovremeno, sa rotacijom oko uzdužne osovine, želudac trpi i rotaciju oko sagitalne osovine. Na ovaj način kardija biva potisnuta ulevo i nešto naniže, a pilorus udesno i naviše ka jetri (Bogart IB, 2007). U III fetalnom mesecu razvoja, intenzivnim rastom velike krivine, nastaje fundus želuca (Cochard LR, 2002). Dorzalni mezogastrijum nastao redukcijom mezenhima oko endodermalne osnove želuca, postavlja se u frontalnu ravan, ulevo od medijalne linije i formira prostor između želuca i zadnjeg trbušnog zida (bursa omentalis)(Moore KL, 2007).

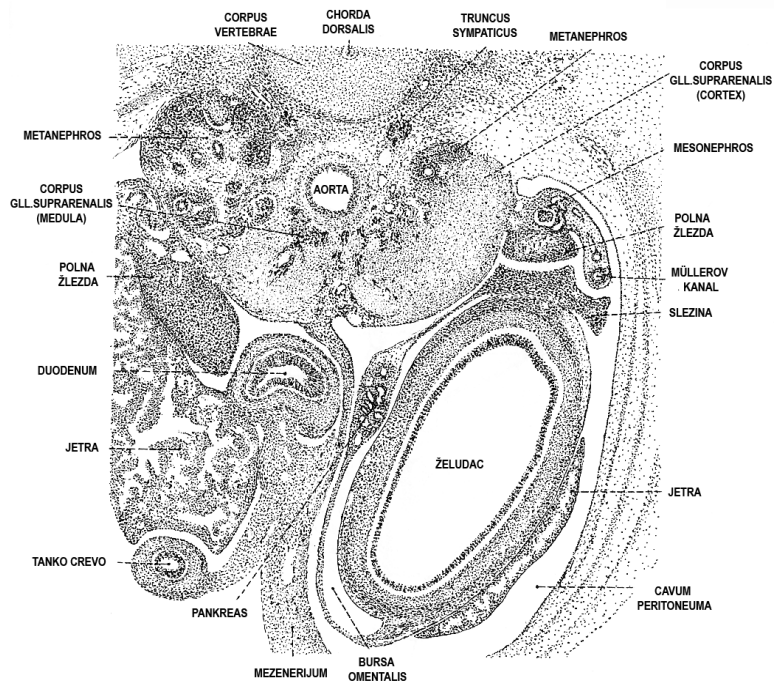


Slika 2. Prikaz embriološkog razvoja i rotacije želuca sa formiranjem bursae omentalis i omentuma majus-a: A, B) medijalni i anterolateralni presek embriona u 28. danu razvoja, C) embrion u 35. danu razvoja, D) embrion u 40. danu razvoja, E) embrion u 48. danu razvoja, F) lateralni presek želuca i omentum-a majus-a embriona u 52. danu razvoja (transverzalni presek prikazuje formiranje bursae omentalis i foramen-a epiploicum-a Winslowi, G) sagitalni presek želuca, omentum-a majus-a i bursae omentalis.

(Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2007.)

Epitel embrionalnog želuca nastaje od endoderma. U početku, od jednoslojnog nastaje višeslojan, a kasnije nastaje jednoslojan cilindričan. Želudačne kripte počinju da se javljaju od 5. do 7. nedelje razvoja, a ubrzo nakon njih i začeci želudačnih žlezda. Ivične i glavne ćelije se diferentuju krajem III i početkom IV fetalnog meseca, a neuroendokrine ćelije u periodu od 8. do 12. nedelje (Brauer PR, 2003). Mišićni sloj želuca i vezivne strukture, kao i seroza želuca, razvijaju se od visceralnog mezoderma, koji naleže uz endodermalnu osnovu. Cirkularni mišićni sloj se diferentuje u 5. nedelje razvoja, longitudinalni u 12. nedelji, dok se potpuna zrelost mišićnog sloja postiže u VII fetalnom mesecu (Skandalakis JE, 1994).

Najčešća anomalija embrionalnog razvića želuca je hipertrofija pilorusa, koja nastaje usled hipertrofije prevashodno cirkularnog, a u manjoj meri i longitudinalnog mišićnog sloja.



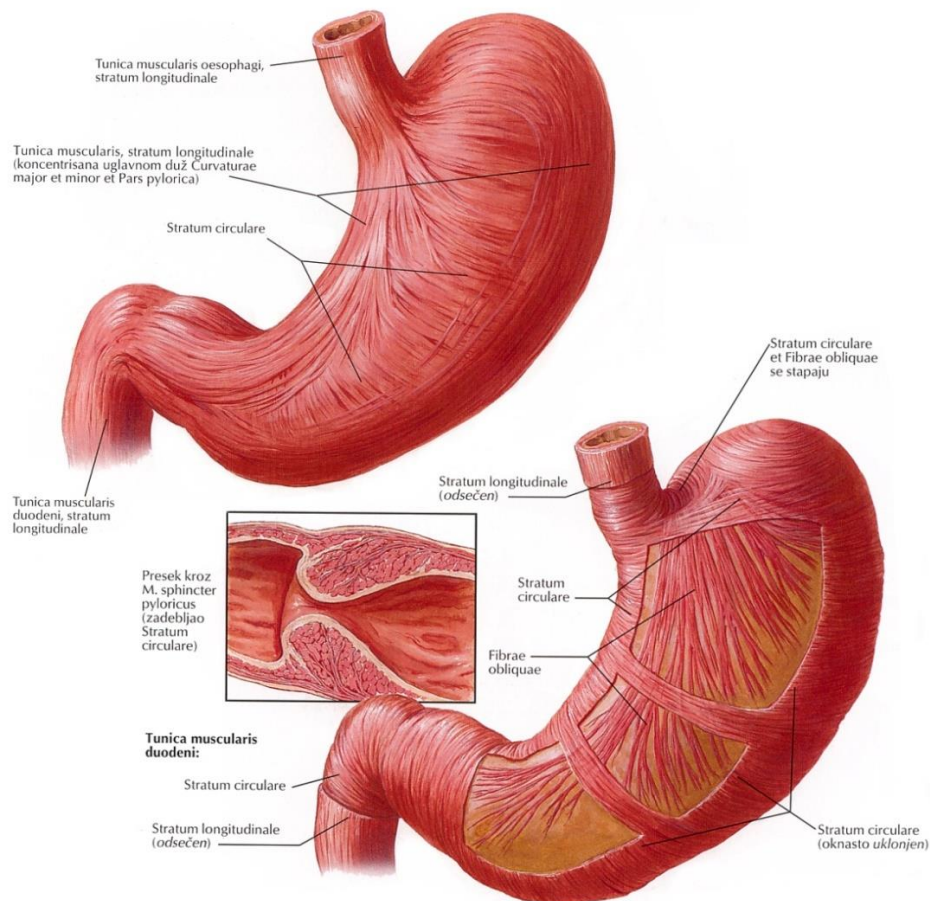
Slika 3. Poprečni presek želuca i abdominalnih struktura u 9. nedelji razvoja embriona. (Duančić V. Osnove embriologije čovjeka. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1980.)

2.3. HISTOLOGIJA ŽELUCA

Želudac, po svom obliku i funkciji je elastičan i vrlo adaptibilan šuplji organ, tj. mišićno proširenje digestivne cevi. Želudac je, kao i ostali deo digestivne cevi, sastavljen (od spolja prema unutra) od: seroze, mišićnog sloja, lamine proprije, submukoznog i mukoznog sloja.

Seroza (tunica serosa) čini spoljašnji sloj želuca i predstavlja produženje okolnog, visceralnog peritoneuma, koji oblaže prednju i zadnju stranu želuca, i na maloj krivini prelazi u mali omentum, a na velikoj u veliki omentum. Seroza je pokrivena je slobodnim vlaknima vezivnog tkiva i jednoslojnim pločastim mesotelijalnim ćelijskim epitelom koji joj pružaju glatkoću i sjaj. Subserozni sloj je razvijen samo na velikoj i maloj krivini želuca .

Mišićni sloj (tunica muscularis), za razliku od ostalih delova alimentarnog trakta, se sastoji iz tri sloja glatke muskulature: spoljašnji uzdužni (pars longitudinalis), srednji kružni (pars circularis) i unutrašnji kosi (pars oblique) koji omogućavaju normalnu pokretljivost želuca i pokrete mešanja, od čega zavisi digestija hrane. Uzdužni mišićni sloj je najbolje razvijen u području krivina želuca, dok je srednji cirkularni sloj jako zadebljan u području pilorusa, čineći kružni mišić (m. sphincter pylori). Cirkularna mišićna vlakna obrazuju posebne gornje i donje spletove koje se ujedinjuju u kompleks ili mišićno zadebljanje duž manje krivine. Između spoljašnjeg i srednjeg cirkularnog mišićnog sloja, nalaze se ganglijske ćelije i autonomni plexus myentericus - Auerbachii . Deo vlakana uzdužnog mišićnog sloja nastavlja se u duodenum, dok se drugi okreće i vraća mešajući se sa cirkularnim mišićnim vlaknima piloričnog sfinktera određujući tip i lokalizaciju adultne pilorične stenoze (Ross MH, 2002).



Slika 4. Slojevi glatke muskulature želuca.
(Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2003.)

Unutrašnji cirkularni mišićni sloj se nastavlja sa ezofagusa i okružuje ceo želudac. Ovom sloju pridodata kosa mišićna vlakna se pružaju od kardije put pilorusa manje ili više paralelno sa manjom krivinom stapajući se sa cirkularnim mišićnim slojem.

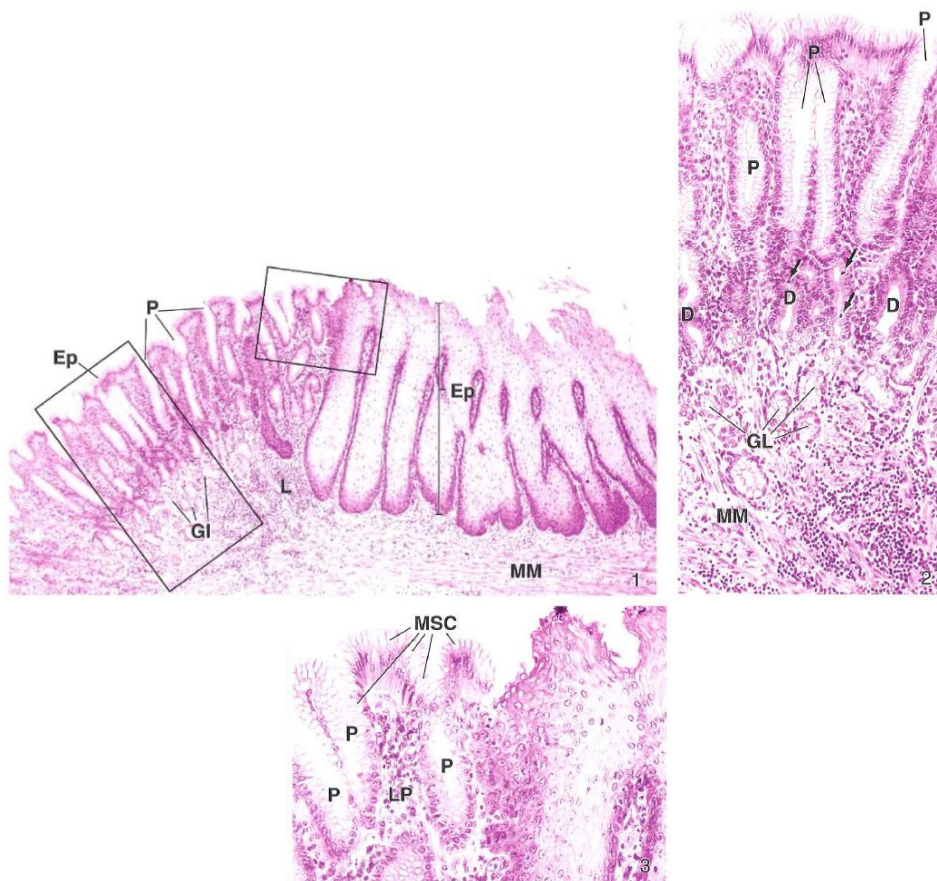
Lamina propria se sastoji od fibroznog vezivnog tkiva u kome leže krvni sudovi, limfatici, nervna vlakna i brojne ćelije imunog i makrofagnog sistema. Plazma ćelije koje su sporadično prisutne u lamini propriji mukoze korpusa želuca, ali brojnije u antralnom području sadrže imunoglobulin A (IgA). Broj prisutnih plazma ćelija u lamini propriji varira ali je njihov odnos IgA:IgG:IgM je izvanredno stalan od pacijenta do pacijenta, u pojedinačnim biopsijama, od izorka do uzorka. IgG može biti pronađen ekstracelularno u bazenima između kripti u korpusu mukoze i između antralnih žlezda, dok je IgA naročito prisutan u antralnom istmusu gde je intracelularan i ograničen sekretornom komponentom. Postoji u lamini propriji i mali broj limfocita koji je u preko 95% T-ćelijskog tipa. Sporno je da li su limfoidni agregati ili folikuli lamine proprije opisani u neonatusa ali nikad viđeni u široj praksi ikada prisutni u odsustvu gastritisa.

Debljina lamine muskularis mukoze (laminae muskularis mucosae) čitavog želuca varira od 30-210 μm i ne pokazuje normalnu fragmentaciju ili infiltraciju inflamatornim ćelijama. U distalnom pilorusu ona se širi ka pilorusu odvajajući pilorične žlezde, nastavak ovog procesa je odgovoran za submukozalni položaj Brunner-ovih žlezda u duodenum.

Submukozni sloj (tunica submucosa) se sastoji od jakog sloja vezivnog tkiva, koji, zajedno sa mišićnim slojem, podnosi najveći teret digestije i mehaničke opterećenosti. U ovom sloju su najvažnije komponente vaskularizacija želuca (submukozni pleksusi sa A-V anastomozama), limfna drenaža i autonomni nervni plexus Meissneri, kao i brojne ćelije imunog i makrofagnog sistema. A-V šantovi mukoze, mogu svojim otvaranjem da ishemiziraju mukožu želuca, što predstavlja predisponirajući faktor za razvoj ulkusa. U submukozi pilorusa mogu se naći i limfoidni agregati, koji se nikada ne nalaze u submukozi fundusa ili korpusa želuca.

Mukozni sloj, sluznica (tunica mucosa) je debljine od 400 do 1500 μm , koja je podeljena po funkciji i po morfologiji na više delova: korpusni segment (obuhvata fundus i korpus u celini sa specifično digestivnom sekrecijom) i antropilorusni segment sa ulogom regulacije želudačne aktivnosti. Sluznice korpusnog i antralnog segmenta se značajno razlikuju u svojoj osnovnoj histološkoj građi, specifičnoj funkcionalnoj morfologiji i u finoj makromorfologiji. Sluznica želuca je oštro ograničena od sluznice jednjaka nazubljenom prugom (ora serrata), na mestu gde pločasto slojevit epitel jednjaka prelazi u cilindrični epitel želuca.

Sluznica je prema mišićnom sloju labavo pričvršćena, tako da se, u odnosu na muskulaturu želuca, može slobodno pokretati. Zbog toga, sluznica stvara privremene nabore (plicae mucosae) kada je želudac prazan, a isti se ispravljaju i nestaju kada je želudac ispunjen i rastegnut. Najizraženiji nabori (ima ih 6-8) se formiraju u predelu korpusa velike krivine želuca, i međusobno se anastomoziraju, što nije slučaj kod nabora na maloj krivini (Ross MH, 2002). Prema korpusnoantralnoj anatomo-histološkoj granici, koso od angulusa prema pilorusu, korpusni nabori sluznice postepeno nestaju tako da je sluznica antralnog predela katkada potpuno glatka. Površina sluznice je podeljena sitnim manje-više poligonalnim brazdama na manja polja tkz. gastrične areje (areae gastricae). Ova polja su bolje izraženije u korpusnom segmentu sluznice, dok su u antralnom delu slabije vidljiva. Pod većim uvećanjem, na površini gastričnih areja, zapažaju se mnogobrojni sićušni otvori, želudačne jamice (foveolae gastricae), predstavljeni levkastim izlivima želudačnih žlezdi (Junqueira LK, 2007). Unutrašnja površina želuca, makroskopski gledana, u području korpusne sluznice ima tipičnu narandžastocrvenu boju, dok je ona u antralnom segmentu često za jedan ton svetlija, i ima uglavnom fin marmorizovan izgled (Mitchell B, 2004).



Slika 5. Presek ezofagogastričnog prelaska (mikroskopski preparat)

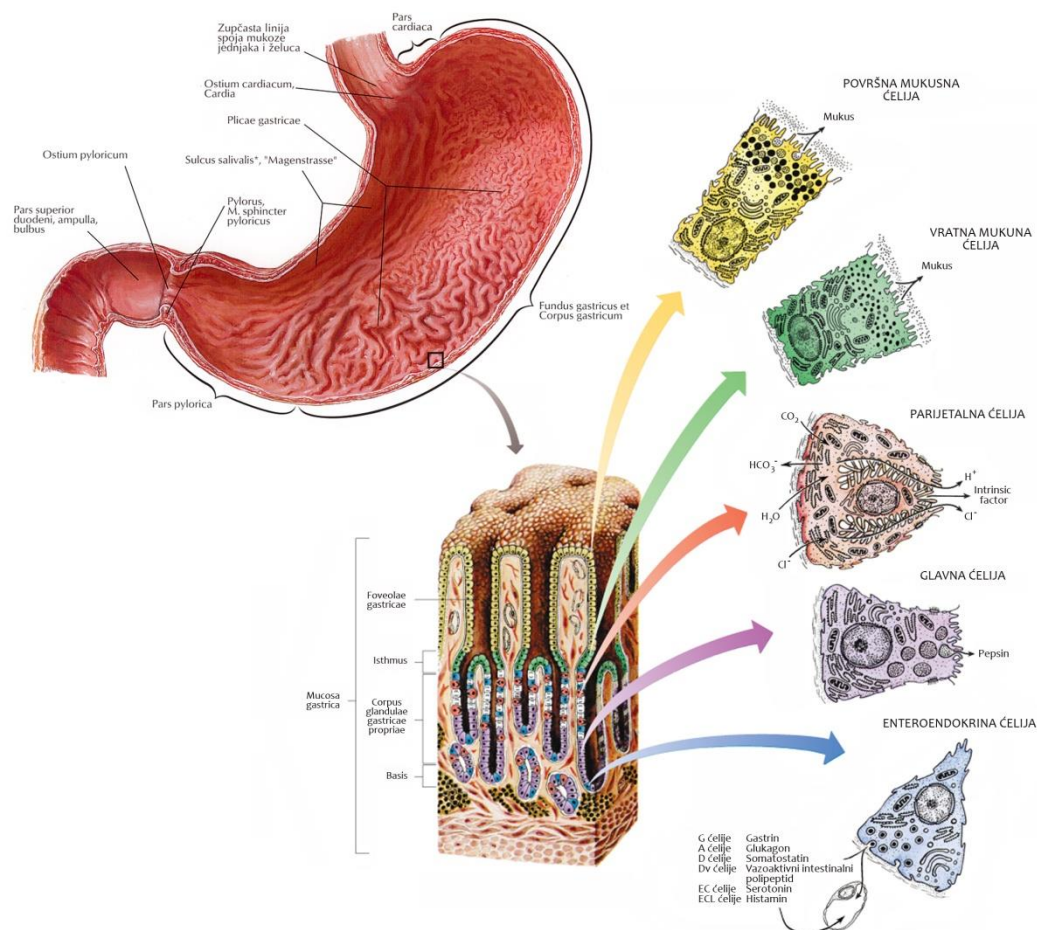
- 1) mikroskopski preparat H&E 100x; 2) mikroskopski preparat H&E 260x; 3) mikroskopski preparat H&E 440x;
 D) duktus kardijalne žlezde; Ep) epitel; GI) kardijalna žlezda (slika 1); GL) kardijalna žlezda (slika 2);
 L) limfocit; LP) lamina propria; MM) lamina muscularis mucosae; MSC) površna mukusna ćelija;
 P) гастриčna jamica; Strelica) intraepitelni limfocit.

(Ross MH. Histology: A Text and Atlas. 4th ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.)

Mukozni sloj je sačinjen od sloja cilindričnog epitela, lamine proprie sa sekretornim žlezdama i lamine muskularis mukose sastavljene od tankih dvoslojnih glatkih mišićnih vlakana (površne lezije iznad ove lamine označavaju se kao „erozije”, a ako lezija penetrira ovaj sloj onda se smatra „ulkusom”). Želudačno površinski epitel (lamina epithelialis) sastavljena je od reda cilindričnih mukoznih ćelija, koje jedinstveno oblažu slobodnu površinu sluznice čitavog želuca. Ovaj epitel za razliku od drugih žlezdanih ćelija konstantno luči sluz (mukus), koji funkcionalno ima protektivnu ulogu, štiteći sluznicu od proteolitičkog delovanja želudačnog soka (100 ml sluzi neutrališe 40 ml želudačne HCl). Unutar korpusne mukoze, arterijski kapilari se šire pod pravim uglom na površini stvarajući mrežu ispod površnog epitelijalnog sloja. Ova mreža arterijskih kapilara se drenira retkim kolektornim venulama. Korpusna mukoza ne poseduje arterio-venske anastomoze tako da krv mora dopreći do površine mukozne pre nego što može uteći u venske kapilare (Ross MH, 2002).

Sekretorne žlezde (glandulae gastricae propriae) su smeštene na dnu kripte površinskog epitela, u lamini proprijii, uz različitu zastupljenost sekretornih ćelija u žlezdama na različitim partijama želuca. U svakoj гастриčnoj žlezdi se nalaze (sa različitom brojnošću) tri tipa sekretornih ćelija: parijetalne, glavne i mukusne (ove zadnje se razlikuju od mukusnih ćelija površinskog epitela).

Parijetalne ćelije sekretuju HCl i velikim delom vodu i elektrolite želučanog soka. Parijetalne ćelije proizvode i unutrašnji (intrinsic) faktor (IF) koji omogućuje apsorpciju kobalamina (vitamina B₁₂), obezbeđujući velikim lipofobnim molekulima ovog vitamina aktivni transport do receptora mukoze terminalnog ileuma. Nedostatak kobalamina usled poremećaja apsorpcije (autoimuna geneza) izaziva razvoj perniciozne anemije i oštećenje kičmene moždine (funikularna mijeloza). Broj parijetalnih ćelija može jako da varira, tako da je povećan kod pravih glandularnih hiperpalzija po tipu Zollinger-Ellison-ovog sindroma, duodenalnog ulkusa i kod konstitucione hipersekracije, a smanjen kod svih oblika atrofičnog gastritisa sa pernicioznom anemijom (Ross MH, 2002).

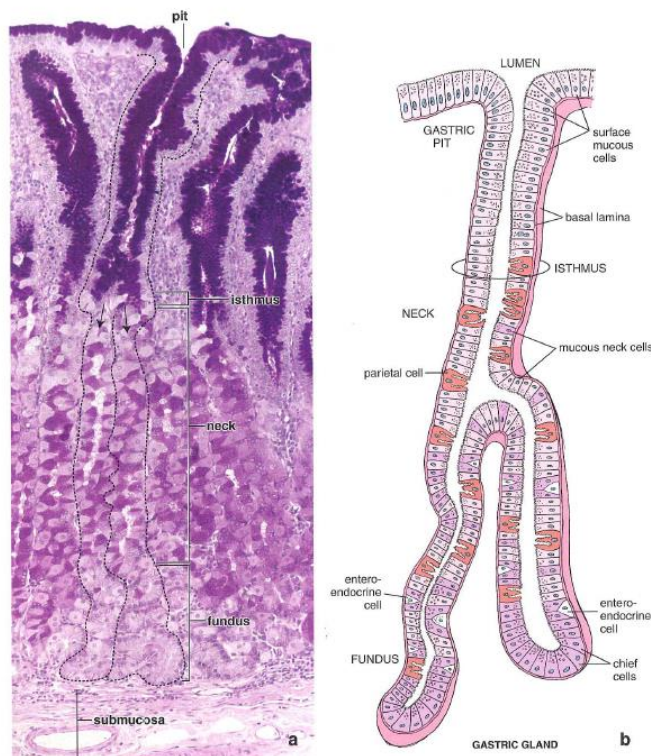


Slika 6. Shematski prikaz ćelija želučnih žlezdi.

(Ross MH. Histology: A Text and Atlas. 4th ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.)

Glavne ili pepsinogen-sekretujuće ćelije su od parijetalnih manje po veličini i manjeg broja. Nalaze se smeštene u dubljim delovima tubula. Glavne ćelije su više brojnije ka kardijalnom kraju korpuse mukoze, u suprotnosti sa parijetalnim ćelijama koje su brojnije distalno. One su kuboidalnog ili nisko stubičastog izgleda sa neutrofilnom citoplazmom. Njihova apikalna površina nosi kratke iregularne mikrovile sa površinskim glikokaliksom (DeHertogh G, 2003). Glavne ćelije preko homogenih sferičnih granula prečnika 0,5-3,0 μm prisutnih u apikalnom supranuklearnom regionu sekretuju grupu enzima proteaza-pepsinogen I i II (A ili C) i druge proteolitičke enzime uključujući i lipase (Junqueira LK, 2007). Sekretija pepsinogena stimulišu isti agensi koji izazivaju stimulaciju sekrecije HCl.

Mukusne ćelije unutar citoplazme sadrže granule u prečniku 0,1-1,0 μm neutralnog mucina (većinom jednake elektronske gustine). Mucinozni gel koga ove ćelije sekretuju na površini sluznice obrazuje postojan sloj sa bikarbonatnim jonima produkovanih od strane epitelnih ćelija sa ciljem da neutrališu želudačnu HCl i održe pH na vrednostima približno 7. Mitozna aktivnost mukusnih ćelija je izraženija od mitoze parijetalnih i glavnih ćelija.

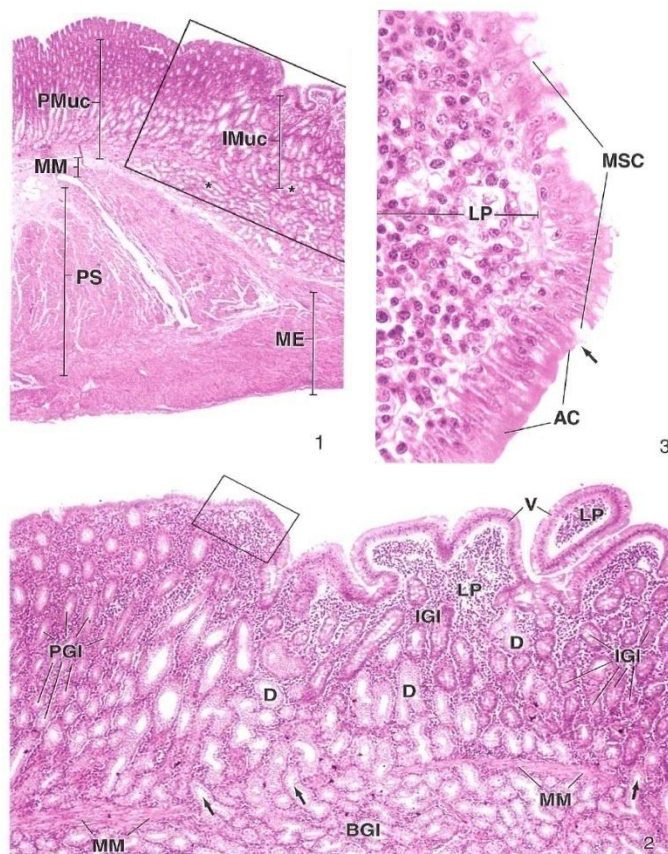


Slika 7. Mikroskopski i shematski prikaz ćelija želudačnih žlezdi.

(Ross MH. Histology: A Text and Atlas. 4th ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.)

Pored ova tri glavna tipa sekretornih ćelija, u želučanoj sluznici se nalaze neuroendokrine ćelije (endogene ćelije APUD sistema). Ove ćelije su najčešće raspoređene u antrumu (gastrin produkujće G ćelije oko 50%, serotonin produkujće EC ćelije 30% i somatostatin produkujće D ćelije 15%), fundusu (histamin produkujće ECL ćelije), ali su prisutne i u ostalim delovima želuca, duodenumu, tankom crevu, pankreasu. U mehanizmu fiziološke sekrecije želuca, dejstva gastrina i vagusa su usko međusobno povezana.

Želudac se funkcionalno deli na acido-sekretorni (korpus) i humoralno-motorički deo (antrum). U acido-sekretornom delu su najbrojnije mukusne ćelije, a zatim parijetalne ćelije, čija brojnost opada od antruma prema fundusu. U ovom delu želuca nalaze se i glavne ćelije. Združena acidopeptična sekrecija je vezana, uglavnom za ovaj deo želuca sa pH 1,8-4. U antropilorusnom delu su najzastupljenije enteroendokrine ćelije, koje stvaraju preko 20 polipeptidnih hormona. Polovina od ukupnog broja endokrinih ćelija pripada gastrin-secernirajućim ćelijama (G-ćelije), 30% serotonin-secernirajućim ćelijama (EC ćelije), 15% somatostatin-secernirajućim ćelijama (D-ćelije), dok su u telu želuca najbrojnije histamin-secernirajuće ćelije (ECL ćelije)(Ross MH, 2002).



Slika 8. Presek gastroduodenalnog prelaska (mikroskopski preparat)

1) mikroskopski preparat H&E 100x; 2) mikroskopski preparat H&E 260x;

3) mikroskopski preparat H&E 440x; AC) absorptivne ćelije; BGI) Brunner-ove žlezde;

D) duktus; IGI) intestinalne žlezde; IMuc) intestinalna mukoza; LP) lamina propria;

ME) lamina muscularis externa; MM) lamina muscularis mucosae; MSC) površna mukusna ćelija;

PGI) pilorična žlezda; PMuc) pilorična mukoza; PS) pilorični sfinkter; V) villi intestinales;

Strelica) Brunner-ova žlezda smeštena između tunicae mucosae i tunicae submucosae (slika 2),

granica između gastričnog i duodenalnog epitela (slika 3); Zvezdica) prekid tunicae muscularis mucosae.

(Ross MH. Histology: A Text and Atlas. 4th ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.)

Sluznica u području pilorusa se često razlikuje od sluznice antralnog segmenta, zbog prisustva prelazne zone sa duodenalnim i intestinalnim žlezdama. Interesantno je da se ulkusne lezije želuca najčešće javljaju u tzv. „prelaznim zonama” sluzokože, koje čine granicu između njenih različitih delova. Pretpostavlja se da su te zone slabije vaskularizovane u odnosu na ostale, zavisno od funkcije submukoznih šantova. Na primer, prelaz korpusne gastrične u antramsku sluzokožu je nagao i predstavljen prelaznom zonom u obliku obrnutog latiničnog slova S, koja polazi ispod kardije sa male krivine na oko 2/5 njene dužine i spušta se prema velikoj krivini želuca. Neretko se antralna sluznica širi uz malu krivinu gotovo do kardije, naročito kod žena (Day DW, 2003). Ova prelazna zona predstavlja zonu preklapanja parijetalnih ćelija sa zonom gastrinskih ćelija. Sa starošću, sluznica korpusnog tipa u želucu smanjuje se u korist antralne sluznice, naročito duž male krivine (Ross MH, 2002).

2.4. VASKULARIZACIJA ŽELUCA

2.4.1. ARTERIJSKA VASKULARIZACIJA ŽELUCA

Želudac je vaskularizovan bogatom mrežom krvnih sudova koji potiču iz celijačnog stabla (*truncus coeliacus*) koji se kao neparna i najjača visceralna grana trbušne aorte (*aorta abdominalis*) odvaja u visini donje ivice XII torakalnog pršljenja.

Topografski celijačni trunkus je smešten iza malog opornjaka neposredno iznad gornje ivice pankreasa, a levo od njega se nalazi kardija. Celijačni trunkus odlikuje izuzetno kratko osnovno stablo (dužine do 2,5 cm) koje se pruža ventralno i kaudalno pokriveno vlaknima aortnog hijatusa dijafragme i mrežom vegetativnog spleta abdomena (*plexus coeliacus*). Početak celijačnog trunkusa je obuhvaćen između dva polumesečasta gangliona (*ganglion coeliacum dextrum et sinistrum*). Na mestu izlaska celijačnog trunkusa ispod aortnog hijatusa dijafragme unutrašnji lučni ligament (*ligamentum arcuatum medianum*) u izvesnom broju slučajeva izaziva njegovu spoljnu kompresiju sa sledstvenim razvojem kliničkog sindroma celijačne ishemije „*arcuate ligament encroachment*”.

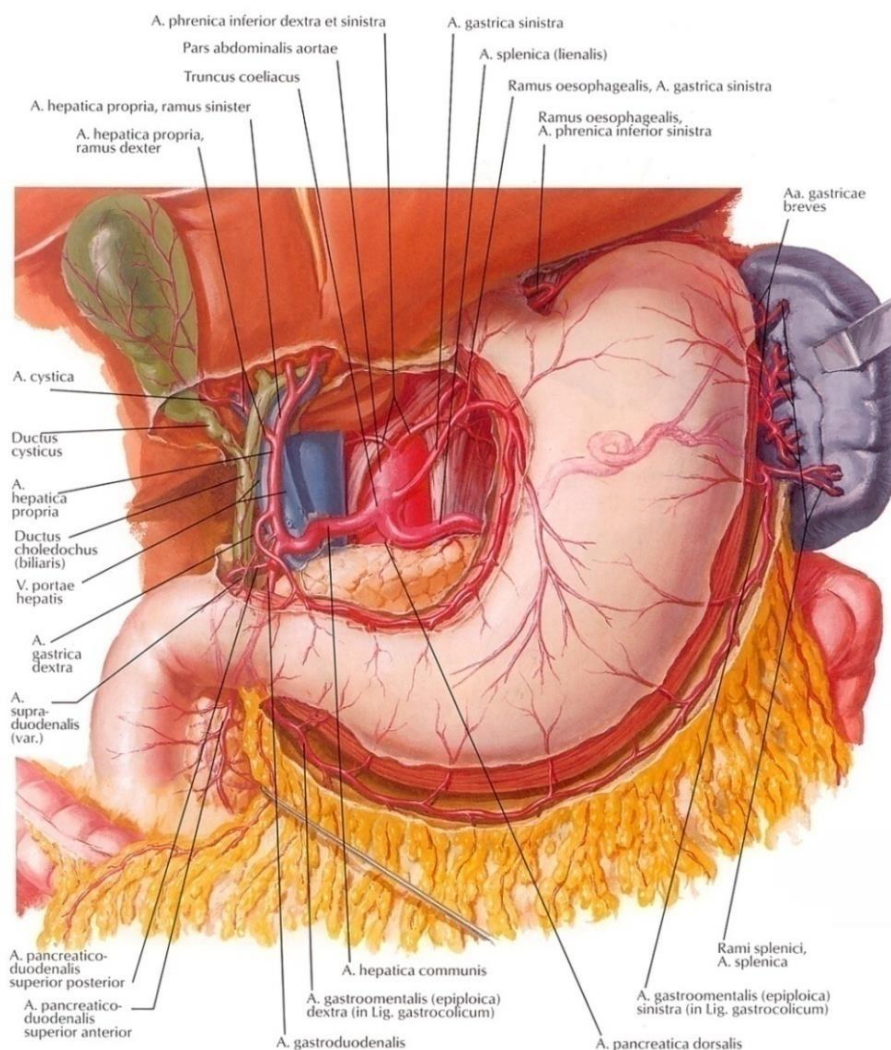
Trunkus celijakus (*truncus caeliacus*) terminalnim grananjem formira tri velike arterije (Haller-ov Tripus): zajedničku hepatičnu arteriju (*a. hepatis communis*), lijenalnu arteriju (*a. lienalis*) i levu želudačnu arteriju (*a. gastrica sinistra*). Anatomski varijeteti grananja celijačnog trunkusa mogu biti mnogobrojni.

Zajednička jetrena arterija (*a. hepatis communis*) kao najjača grana celijačnog trunkusa vaskularizuje jetru i gastroduodenalni prelaz. Svojim početnim delom upravljena je horizontalno udesno, između donje strane *lobus-a caudatus-a* jetre i gornje ivice pankreasa. Nakon odvajanja svoje nishodne grane, arterije *gastroduodenalis* (*a. gastroduodenalis*), koja učestvuje u izgradnji kolateralne mreže prema gornjoj mezenteričnoj arteriji (*a. mesenterica superior*), zajednička hepatična arterija nastavlja svoj put kao hepatična arterija (*a. hepatica propria*). Grane hepatične arterije su: supraduodenalna arterija (*a. supraduodenalis*), desna gastrična arterija (*a. gastrica dextra*) i cistična arterija (*a. cystica*). Desna gastrična arterija (*a. gastrica dextra*) kao leva pobočna grana hepatične arterije se odvaja od nje na donjem rubu *pilorusa* i pružajući se malom krivinom želuca anastomozira se sa levom gastričnom arterijom (*a. gastrica sinistra*). *Gastroduodenalna* arterija (*a. gastroduodenalis*) se odvaja od zajedničke hepatične arterije iznad *pilorusa* na 2-3 cm ispred leve ivice *v. portae*, ide iza *pilorusa* i deli se na dve grane: desnu gastroepiploičnu arteriju (*a. gastroepiploica dextra*) i gornju zadnju pankreatičnoduodenalnu arteriju (*a. pancreaticoduodenalis superior posterior*), obezbeđujući vaskularizaciju I i II segmenta duodenuma. Desna gastroepiploična arterija je znatno jačeg kalibra, prati na odstojanju od 1-2 cm s desna ulevo horizontalni deo velike krivine prolazeći između dva peritonealna lista gastrokoličnog ligamenta (*lig. gastrocolicum*) i anastomozira se sa levom gastroepiploičnom arterijom (*a. gastroepiploica sinistra*). Bočne grane desne gastroepiploične arterije irigiraju prednju i zadnju stranu želuca (*rr. gastricae*). Epiploične grane (*ramus omentalis*) nastaju duž pružanja leve i desne gastroepiploične arterije i spuštaju se između omotača gastrokoličnog ligamenta (*lig. gastrocolicum*) u veliki omentum. Velike epiploične grane najčešće potiču blizu ishodišta leve i desne gastroepiploične arterije, spuštajući se u spoljašnji deo velikog omentuma i obezbeđuju spoljašnju vaskularizaciju velikog omentuma (Tank PW, 2009).

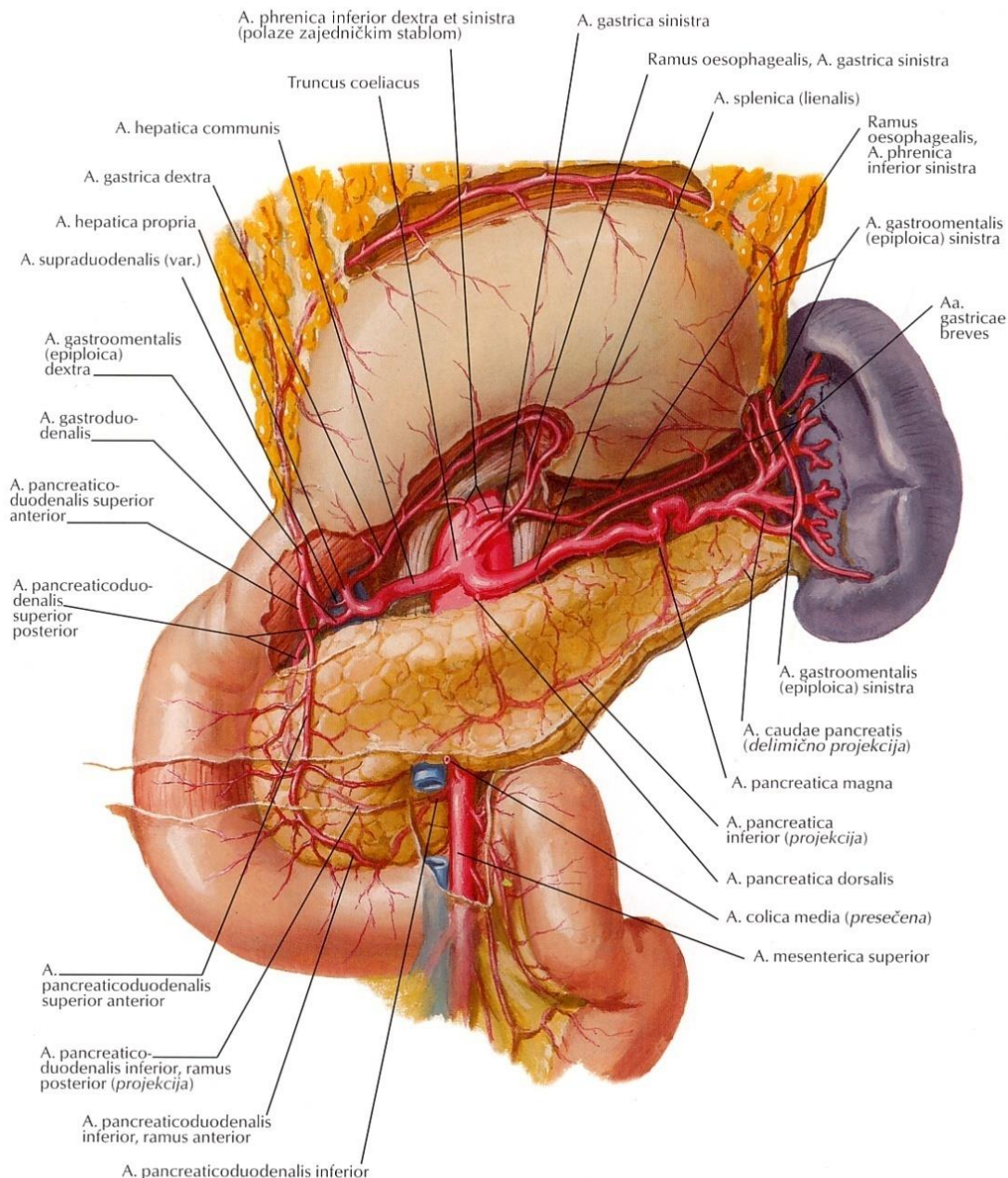
Slezinska arterija (*a. lienalis*) kao srednja po veličini grana celijačnog trunkusa je svojim iregularnim i tortuoznim tokom upravljena put levo i smeštena u horizontalnom žlebu zadnje strane pankreasa neposredno ispod njegove gornje ivice. Slezinska arterija nastavlja svoj put dalje prelazeći preko ureza na granici tela u repa pankrassa na prednju stranu repa do hilusa slezine, kada ukrštajući prednju stranu bubrega, daje se ispred hilusa slezine dve završne grane (*r. terminalis superior et inferior*), od kojih se svaka pre ulaska u slezinu deli na dve do tri grane.

Na svom putu lijenalna arterija daje bočne grane: za pankreas (rr. pancreatici) neznatnog kalibra, osim velike pankreatične arterije (a. pancreatica magna - Halleri), levu gastroepiploičnu arteriju (a. gastroepiploca sinistra) i terminalnih 4-6 grančica kratkih želudačnih aretrija (aa. gastricae breves) za fundus želuca. U manjem broju slučajeva kratke gastrične aretrije (aa. gastricae breves) mogu nastati i od leve gastroepiploične arterije (a. gastroepiploca sinistra). Leva gastroepiploična arterija (a. gastroepiploca sinistra) dolazi do velike krivine želuca sadržana u gatrolijenalnom ligamentu (lig. gastrolienale), silazi zatim niz njen uspravni deo i anastomozira se sa desnom gastroepiploičnom arterijom. Gastroepiploična arterija (a. gastroepiploca sinistra) je dužine oko 8-10cm i duža u odnosu na desnu gastroepiploičnu arteriju (a. gastroepiploca dextra).

Leva gastrična arterija (a. gastrica sinistra) kao najslabija grana celijačnog trunkusa polazi put kranijalno i došavši do kardije, sadržana u peritonealnoj duplikaturi leve ili želudačne ivice malog opornjaka (omentum minus) spušta se duž male krivine i anastomozira sa desnom gastričnom arterijom (a. gastrica dextra), granom zajedničke hepaticne arterije. Leva gastrična arterija daje kranijalno grane za jednjak (rr. oesophagei), a duž male krivine od nje se izdvajaju male arteriole (rr. gastrici), podelivši se prethodno u grane za prednji, odnosno zadnji zid želuca. Ove male arteriole (rr. gastrici) se u zidu želuca anastomoziraju sa istovetnim granama prednjeg, odnosno zadnjeg zida želuca desne i leve gastroepiploične arterije. Arteriole za malu krivinu su relativno užeg lumena, čime se objašnjava veća učestalost ulkusa na maloj krivini.



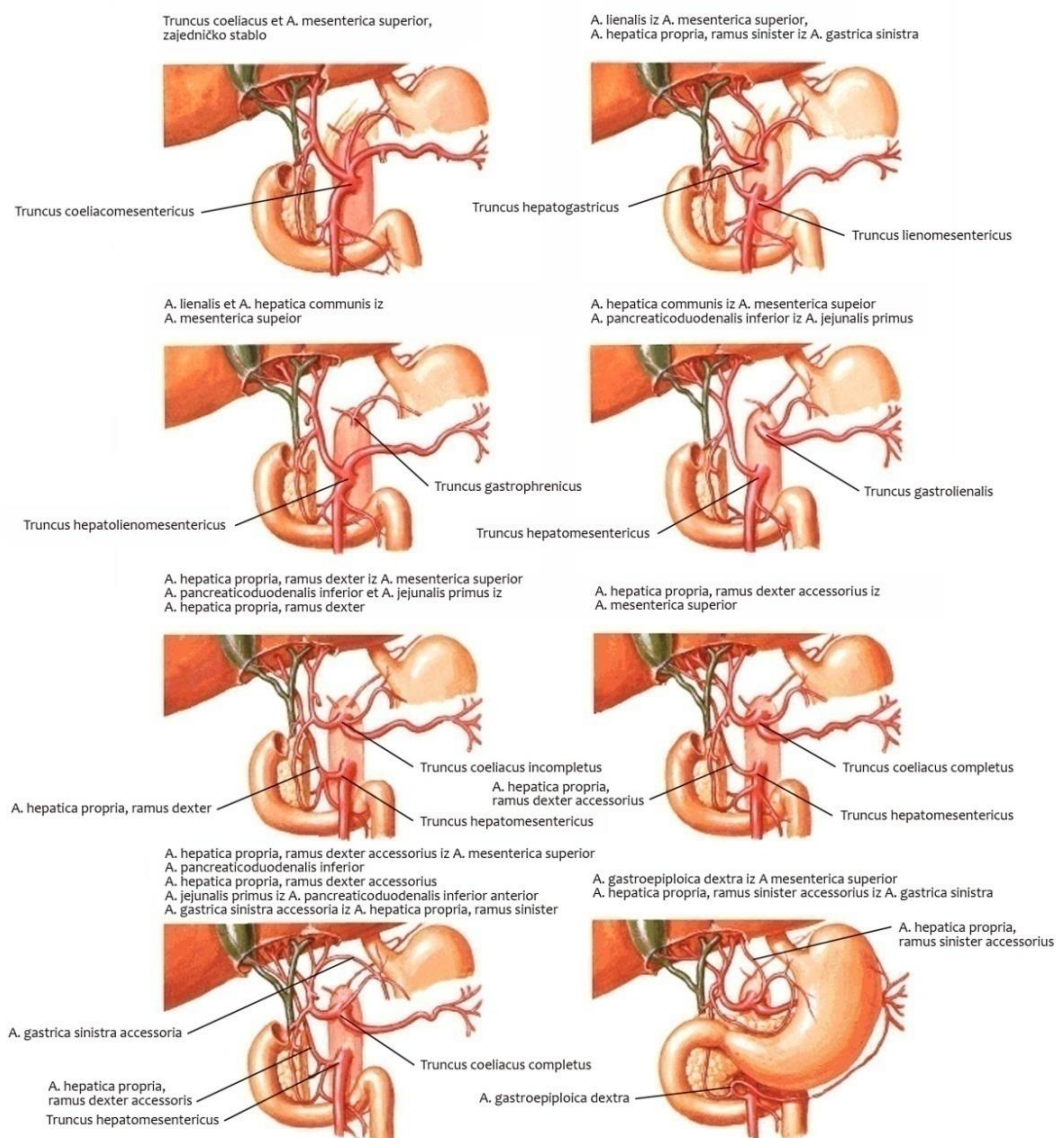
Slika 9. Arterijska vaskularizacija želuca, prikaz prednje strane. (Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2003.)



Slika 10. Arterijska vaskularizacija želuca, prikaz zadnje strane. (Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2003.)

Manji, kolateralni, arterijski izvori vaskularizacije želuca su: gornja prednja pankreatičnoduodenalna aretrijska (a. pancreaticoduodenalis superior anterior) i gornja zadnja pankreatičnoduodenalna aretrijska (a. pancreaticoduodenalis superior posterior); grane gastroduodenalne arterije, poprečna pankreatična aretrijska (a. pancreatica transversalis) i donja pankreatična arterijska (a. pancreatica inferior); grane gornje mezenterične arterije i donja leva frenična aretrijska (a. phrenica inferior sinistra) kao najviša grana abdominalne aorte.

Dobra vaskularizacija želuca je potvrđena i eksperimentalnim putem, pri čemu je dokazano da čak 95% arterijskih izvora može biti ligirano, bez opasnosti od ishemije i oštećenja gastrične mukoze (Skandalakis JE, 2004).



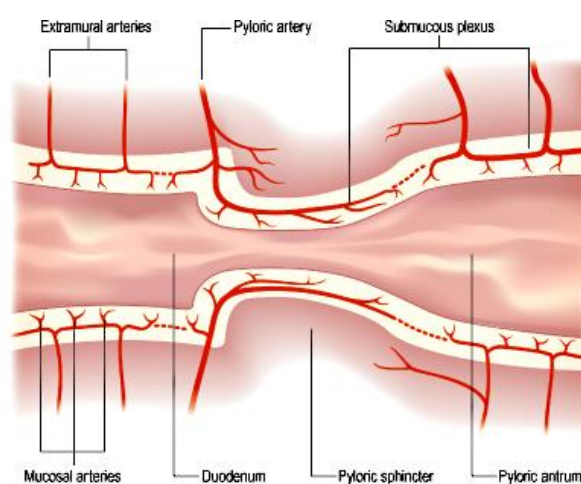
Slika 11. Varijete arborizacije truncus-a coeliacus-a.
(Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2003.)

2.4.1.1. VARIJETETI ARBORIZACIJE ARTERIJSKE VASKULARIZACIJE ŽELUCA

Leva gastrična arterija (a. gastrica sinistra) može nastati od zajedničke hepaticke arterije (a. hepatis communis) ili njenih grana. Najčešća je varijacija ishodišta leve gastrične arterije (a. gastrica sinistra) od leve hepaticke arterije (a. hepatica propria, ramus sinister), kada ona prolazi između peritonealnog omotača malog omentuma pružajući se ka manjoj krivini želuca. Ostale varijacije uključuju njeno zajedničko porijeklo sa zajedničkom hepatickom arterijom. Aberantna hepaticka arterija (a. hepatica propria, ramus sinister accessorius) može povremeno nastati i od leve gastrične arterije. Ishodište desne gastrične arterije (a. gastrica dextra) je obično varijabilno ali je najčešće alternativno porijeklo zajednička hepaticka arterija (a. hepatica communis), leva hepaticka (a. hepatica propria, ramus sinister), gastroduodenalna i supraduodenalna arterija (a. gastroduodenalis et a. supraduodenalis) (Netter FH, 2006). Identifikacija aberantnog arterijskog porijekla ima izuzetnu važnost za vreme hirurške mobilizacije korpusa želuca (Skandalakis JE, 2004).

2.4.1.2. ARTERIJSKE ANASTOMOZE ŽELUCA

Arterijske anastomoze želuca su mnogobrojne i formiraju se: a) u predelu kardijalnog otvora između ezofagealnih arterija nastalih od torakalne aorte i krvnih sudova koji učestvuju u vaskularizaciji fundusa, b) u predelu piloričnog otvora gde je prisutna jaka mreža krvnih sudova koji vaskularizuju duodenum a koji potiču od piloričnih krvnih sudova i krvnih sudova gornje mezenterične arterije (a.mesenterica superior), c) duž velike i male krivine želuca gde se desna i leva gastroepiploična arterija (a. gastroepiploica dextra et sinistra) anastomoziraju sa levom i desnom gastričnom arterijom (a. gastric dextra et sinistra), d) u predelu fundusa između kratkih gastričnih arterija (aa. gastricae breves) i leve gastrične arterije (a.gastrica sinistra), i e) u predelu antruma između desne gastrične arterije (a.gastrica dextra) i desne gastroepiploične arterije (a.gastroepiploica dextra). Sem postojanja seroznih anastomoza, anastomoze se formiraju i unutar želudačnog zida na intramuskularnom, submukoznom i mukoznom nivou.



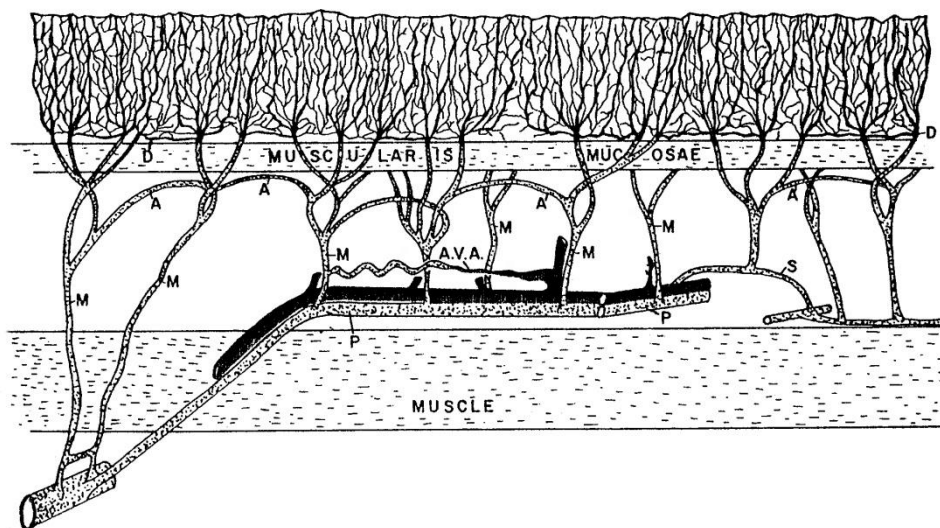
Slika 12. Vaskularizacija antropilorične regije i proksimalnog duodenuma (tačkaste linije prikazuju moguća mesta diskontinuiteta submukoznog pleksusa). (Standring S. Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 39th ed. London, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2008.)

Pilorične arterije (aa.pyloricae) su grane desne gastrične (a.gastrica dextra) i desne gastroepiploične arterije (a.gastroepiploica dextra) koje vaskularizuju duodenum probijajući se kroz serozu proksimalno duž čitave njegove cirkumferencije do piloričnog sfinktera. One prolaze kroz muskularni sloj do submukoze gde se deleći na dve, tri grane ispod mukoze i vraćaju se u pilorični kanal do njegovog antralnog dela. Grane ovih piloričnih submukoznih arterija mogu da formiraju anastomoze sa duodenalnim submukoznim arterijama. Njihove završne grane se takođe anastomoziraju i sa gastričnim arterijama prepiloričnog antruma. Pilorični sfinkter je snabdeven gastričnim i piloričnim arterijama preko grana koje napuštaju njihove matične krvne sudove u subseroznom i submukoznom sloju do probijanja sfinktera (Hansen JT, 2008).

2.4.1.2.1. SUBMUKOZNI ARTERIO-VENSKI PLEKSUS ŽELUCA

Brojne anastomoze u submukozi želuca između ogranaka arterija i vena, čine duž čitavog želuca dobro razvijen arterio-venski pleksus. Ove anastomoze, odnosno arterio-venski šantovi, sadrže krvne sudove velikog prečnika (do 140 μm), od čijeg zatvaranja ili otvaranja zavisi funkcija sekretornih žlezdi u mukozni (Lehnert T, 1985). U interdigestivnoj fazi anastomoze su otvorene, čime se sluznica anemizira, odnosno krv iz arterijskih spletova mišićnog sloja najvećim delom odlazi direktno u vene, dok u fazi funkcionalne aktivnosti, šantovi se zatvaraju i omogućuju dobru

prokrvljenost mukoze, koja nije ista u svim delovima želuca (selektivno zatvaranje odnosno otvaranje submukoznih šantova (Listrom MB, 1987). Na primer, u digestivnoj fazi, prokrvljenost sluznice antruma je manja, a u acidosekretornom delu maksimalno pojačana, što dovodi do relativne ishemije antruma, posebno u tzv. kritičnoj zoni (submukozni „steal sindrom“). Unutar korpusne mukoze, arteriovenski kapilari se šire pod pravim uglom ka površini stvarajući mrežu ispod površnog epitelijalnog sloja. Korpusna mukoza je drenirana retkim kolektornim venulama (Cannon B, 1984).



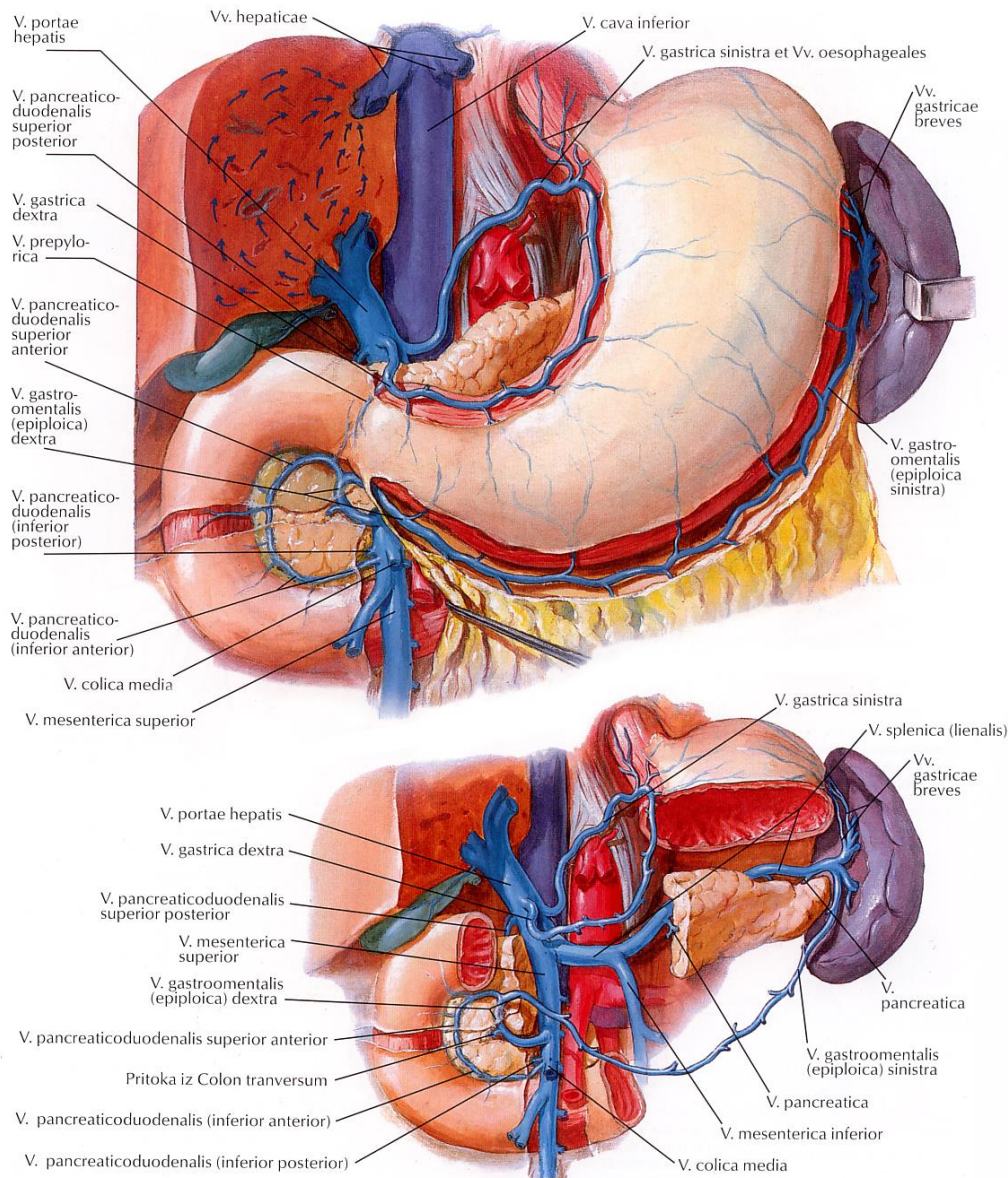
Slika 13. Mnogobrojna mreža kapila u mukoznom sloju sa relativno velikim kalibrom arteriola i arterio-venski plexus u submukoznom sloju želuca. (D) anastomotski kanali, (A) anastomoze, (M) arterije mukoze, (AVA) arteriovenske anstomoze, (P) submukozni plexus, (S) pomoćni anastomtski kanali. (Schwartz SI IS, Schires TG, Spencer CF, Husser C W. Principles of Surgery. 6th ed. New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokio, Toronto: McGraw - Hill. Inc. Health Proffesions Division, 1994.)

Abnormalna intramuralna vaskularizacija želuca je veoma redak uzrok krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta. Takozvane „Dieu la Foy“ lezije se najčešće pojavljuju u gornjem delu tela i fundusa želuca. Kada nema aktivnog krvarenja, one se pojavljuju kao male, uzdignute crvene plaže označavajući mukoznu površinu proksimalnog dela tela ili fundusa želuca. U početku se mislilo da su to male arteriovenske malformacije submukoznog plexusa. Sada se smatra da su ovakve lezije uzrokovane većim penetriranjem arterijskih krvnih sudova kroz muskularni sloj želuca u submukozni sloj pre granjanja u submukozni plexus. Iako nisu patološka abnormalnost, krvni sudovi imaju veći prečnik od normalnih arterija na ovom nivou. Pulzacioni tok kombinovan sa uvećanim prečnikom ovih arterijama submukoze želuca, može usled minornih trauma mukoze dovesti do fokalnih ulceracija i rupture krvnih sudova sa sledstvenim teškim profuznim intraluminalnim krvarenjem (Day DW, 2003).

Nasuprot predhodnom izlaganju, dobra vaskularizacija želuca omogućuje ekstenzivne hirurške zahvate sa velikom devaskularizacijom bez kompromitacije njegove vitalnosti (posle totalne ezofagektomije i rekonstrukcije formiranjem želudačnog tubusa, isti se uspešno vaskularizuje samo desnom gastroepiploičnom arterijom)(Skandalakis JE, 2004).

2.4.2. VENSKA VASKULARIZACIJA ŽELUCA

Venska drenaža želuca ne prati u potpunosti arterijsku vaskularizaciju, zbog anatomske usmerenosti prema sistemu vene porte. Malu krivinu želuca drenira polukružna želudačna vena (v. coronaria ventriculi) koju sačinjavaju desna i leva želudačna vena (v. gastrica dextra et sinistra) i prepilorična vena (v. prepylorica - Mayo), koja im se, penjući se prednjom stranom pilorusa, pridružuje na njegovoj gornjoj ivici. Desna i leva gastroepiploična vena (v. gastroepiploica dextra et sinistra) i kratke gastrične vene (vv. gastricae breves) odvođe vensku krv sa velike krivine želuca pridružujući se desnoj količnoj veni (v. colica dextra) pri utoku u gornju mezenteričnu venu (v. mesenterica superior) i dalje u venu porte (v. portae)(Hansen JT, 2008).

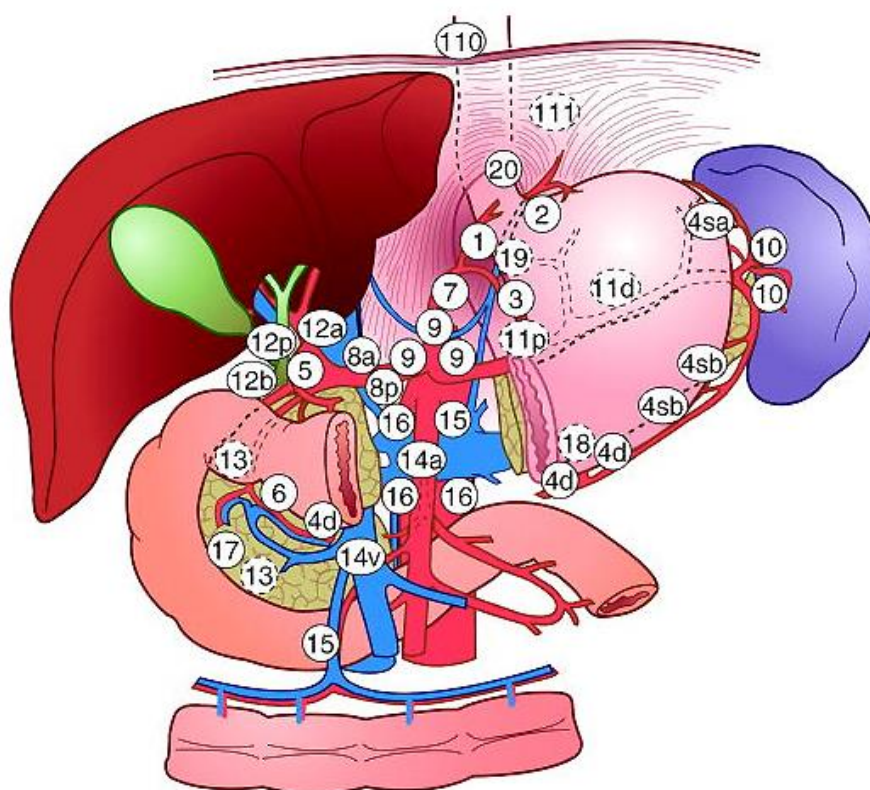


Slika 14. Venska drenaža želuca.
(Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2003.)

Ushodne vene kardije jedino imaju utok u venama jednjaka (vv. oesophageae) koje se preko leve bezimene vene (v. anonyma sinistra, s. v. brachiocephalica sinistra) ulivaju u gornju šuplju venu (v. cava superior). Preko vena na kardiji upostavlja se anastomoza između venskih sistema vene porte (v. portae) i gornje šuplje vene (v. cave superior). Kompromitacija venskog krvotoka u slivu vene porte dovodi do varikoznog proširenja submukoznih vena na kardiji i abdominalnom delu jednjaka (varices oesophagei)(Netter FH, 2006).

2.5. LIMFNA DRENAŽA ŽELUCA

Limfna drenaža želuca počinje u njegovoj sluznici, odakle se limfa drenira u submukozni limfatični pleksus. Preko limfnih puteva koji prolaze kroz mišićni sloj, limfa se, dalje, drenira u subserozni limfatični pleksus, a zatim u ekstragastrične noduse. Mogućnosti limfogenog širenja malignog procesa su veoma velike (10% metastaza u regionalnim limfnim nodusima kod ranog karcinoma želuca). Submukozni pleksus je u direktnoj vezi sa submukoznim pleksusom jednjaka, što omogućava limfogeno širenje metastaza na jednjak. Subserozni pleksus se direktno nastavlja na subserozni pleksus duodenuma, što omogućava rano širenje karcinoma sa želuca na duodenum (resekcija antropilorusnih karcinoma zahteva istovremeno i resekciju 1,5-2 cm duodenuma).



Slika 15. Prikaz lokacije limfnih nodusa želuca.

(Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2ed English Edition.
Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer 1998; 1: 10-24.)

Ekstragastrični limfni putevi (uključujući i noduse) prate glavne arterije želuca. Prvi put limfne drenaže se odvija duž desne gastroepiploične arterije prema pilorusnim limfonodusima. Drugi put limfne drenaže se odvija preko a. gastroepiploicae sin. i vasa brevia u limfne noduse hilusa slezine i repa pankreasa, a odatle u celijačne noduse i noduse oko kardije. Treći put je drenaža duž leve gastrične arterije prema celijačnim nodusima i para- i subkardijalnim limfnim nodusima. Četvrti put čine limfni putevi i žlezde duž a. gastricae dextrae, a odatle dalje u limfne noduse pleksusa celijakusa, gastroduodenalne noduse i noduse hepatoduodenalnog ligamenta i porte hepatis. Centralni kolektor limfne drenaže želuca su celijačni limfni nodusi. Probijanjem ove barijere javljaju se udaljene paraaortalne metastaze i metastaze preko ductusa thoracicus (Virchow-ljev limfni nodus, Irish-ov limfni nodus)(Skandalakis JE, 2004).

Jedinstven TNM sistem po koncepciji druge engleske edicije 13-te Japanske klasifikacije (1998) razlikuje 16 grupa limfnih nodusa, kojima je Japansko udruženje za istraživanje raka želuca pridružilo: 17. grupu limfnih nodusa prednje strane pankreasa, 18. grupu limfnih nodusa donje ivice pankreasa, 19. infradijafragmalnu grupu limfnih nodusa, 20. grupu limfnih nodusa u hijatusu ezofagusa na dijafragmi, 110. grupu paraezofagealnih limfnih nodusa u donjem delu toraksa, 111. grupu supradijafragmalnih limfnih nodusa i 112. grupu posteriornih medijastinalnih limfnih nodusa kada tumor želuca vrši invaziju na ezofagus. Svi ovi nodusi su podeljeni u IV grupe (N1, N2, N3, i udaljene metastaze Nx). U zapadnim zemljama se više primenjuje No-N2 sistem, dok grupe N3 i N4 predstavljaju sedišta udaljenih metastaza.

Iz proksimalne trećine želuca, limfa se drenira u limfne noduse 1, 2, 3, 4, 7, 10. Iz srednje trećine želuca, limfotok otiče u noduse 1, 3, 4, 6, 10, a iz donje trećine želuca u limfne noduse 3, 4, 5, 6. Kod uznapredovalih karcinoma želuca neophodno je proširiti opseg limfadenektomije D1 (limfadenektomija limfnih nodusa 1, 2, 3, 4, 5, i 6. grupe) i D2 (limfadenektomija limfnih nodusa 7, 8, 9, 10, 11, i 12a grupe), na tzv. proširenu sistemsku limfadenektomiju D3 (disekcija limfnih nodusa 12b, 13 i 14 grupe) i D4 limfadenektomiju (disekcija 15 i 16 grupe limfnih nodusa).

Grupa limfnih nodusa i lokacija	LMU/M UL/ML U/UML	LD/L	LM/M /ML	MU/ UM	U	E+
No.1 Desni parakardijalni limfni nodusi	1	2	1	1	1	
No.2 Levi parakardijalni LN	1	M	3	1	1	
No.3 LN duž male krivine	1	1	1	1	1	
No.4sa LN duž kratkih gastričnih arterija	1	M	1	1	1	
No.4sb LN duž leve gastroepiploične arterije	1	3	1	1	1	
No.4d LN duž desne gastroepiploične arterije	1	1	1	1	2	
No.5 Suprapilorični LN	1	1	1	1	3	
No.6 Infrapilorični LN	1	1	1	1	3	
No.7 LN duž leve gastrične arterije	2	2	2	2	2	
No.8a LN duž zajedničke hepatičke arterije (anterosuperiorna grupa)	2	2	2	2	2	
No.8p LN duž zajedničke hepatičke arterije (posteriorna grupa)	3	3	3	3	3	
No.9 LN oko celiaknog trunkusa	2	2	2	2	2	
No.10 LN u hilusu slezine	2	M	3	2	2	
No.11p LN duž proksimalne splenične arterije	2	2	2	2	2	
No.11d LN duž distalne splenične arterije	2	M	3	2	2	
No.12a LN hepatoduodenalnog ligamenta (duž arterije hepaticae)	2	2	2	2	3	
No.12b LN hepatoduodenalnog ligamenta (duž žučnog voda)	3	3	3	3	3	
No.12p LN hepatoduodenalnog ligamenta (iza vene porte)	3	3	3	3	3	
No.13 LN na posteriornoj površini glave pankreasa	3	2	3	M	M	
No.14v LN duž superiorne mezenterične vene	2	M	3	3	M	
No.14a LN duž superiorne mezenterične arterije	M	M	M	M	M	
No.15 LN duž arteriae colicae mediae	M	M	M	M	M	
No.16 a1 LN hiatusa aorte	M	M	M	M	M	
No.16a2 LN oko abdominalne aorte (od gornje ivice celiaknog stabla do donjeg dela leve renalne vene)	M	3	3	3	3	
No.16b1 LN oko abdominalne aorte (od donje ivice leve renalne vene do gornje ivice arteriae mesentericae superior)	3	3	3	3	3	
No.16b2 LN oko abdominalne aorte (od donje ivice donje mezenterične arterije do bifurkacije aorte)	M	M	M	M	M	
No.17 LN na prednjoj strani glave pankreasa	M	M	M	M	M	
No.18 LN duž donje ivice pankreasa	M	M	M	M	M	
No.19 Infradijafragmalni LN	3	M	M	3	3	2
No.20 LN u hiatusu ezofagusa na dijafragmi	3	M	M	3	3	1
No.110 Paraezofagealni LN u donjem delu toraksa	M	M	M	M	M	3
No.111 Supradijafragmalni LN	M	M	M	M	M	3
No.112 Posteriorni medijastinalni LN	M	M	M	M	M	3

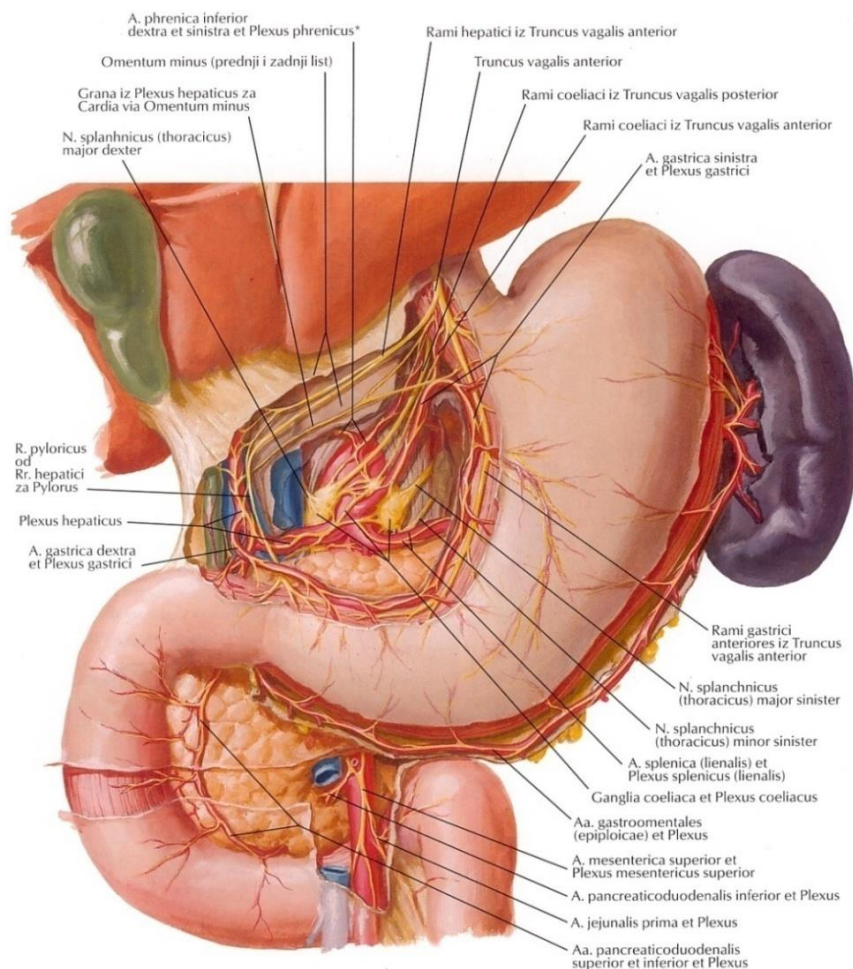
Legenda: M) LN koji se tretiraju kao udaljene metastaze; E+) glupe LN reklasifikovane u slučajevima invazije ezofagusa; U) gornja trećina želuca; M) srednja trećina; L) donja trećina; E) ezofagus;

Tabela 1. Podela regionalnih limfnih nodusa želuca prema II engleskoj ediciji 13-te japanske klasifikacije japanskog udruženja za istraživanje karcinoma želuca (1998) na grupe LN (kopartimenti 1-3) po lokaciji tumora (Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2ed English Edition. JGCA. Gastric Cancer 1998; 1: 10-24.)

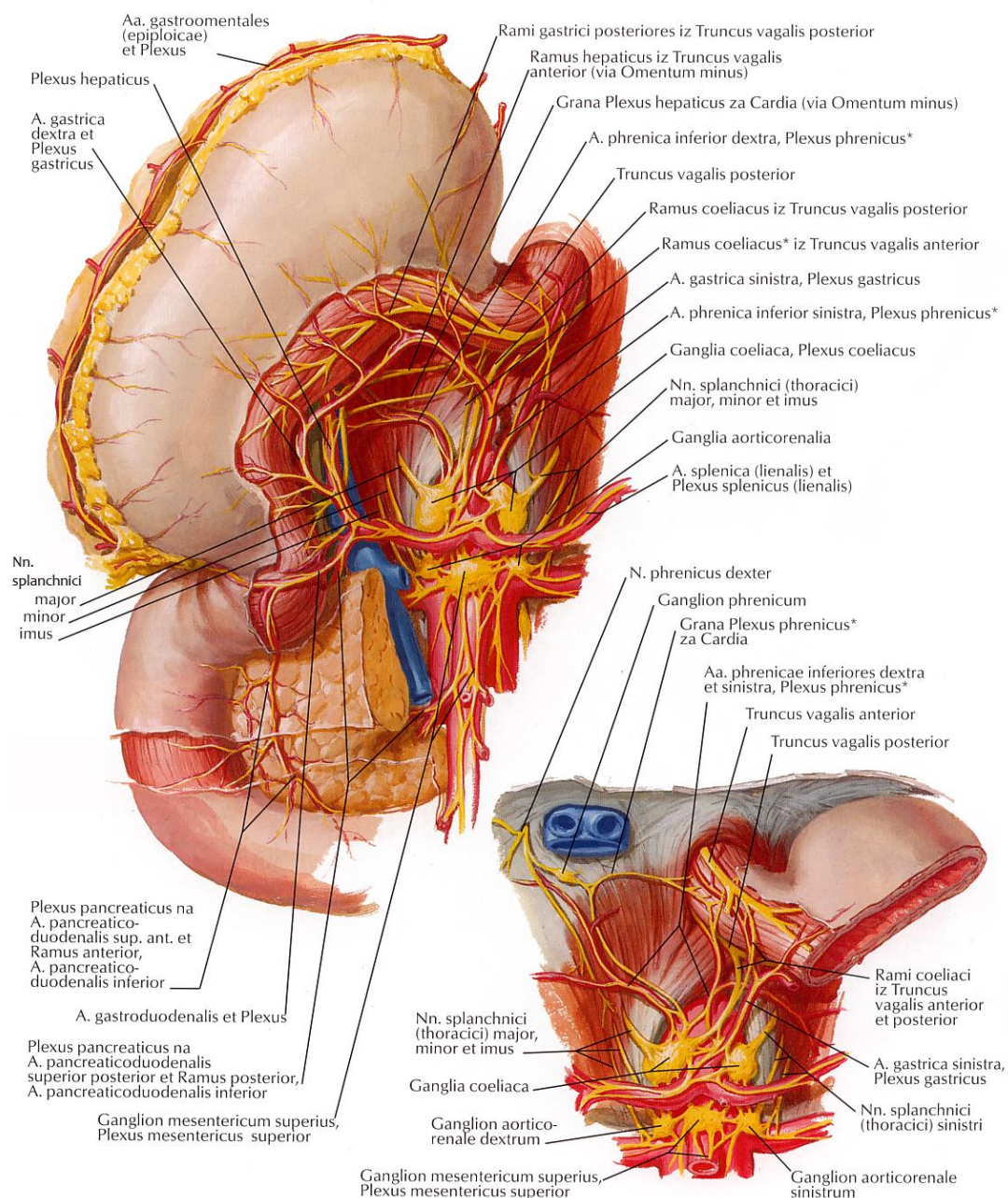
2.6. VAGALNA INERVACIJA ŽELUCA

Inervacija želuca ostvaruje se sa jedne strane preko parasimpatičkog holinergičnog sistema putem bilateralnog vagusa (n. vagus) i sa druge strane simpatičkim vlaknima celijačnog plexusa. Motorna, a delom i sekretorna vagalna inervacija je pod kontrolom prednjeg (levog) i zadnjeg (desnog) trunkusa vagusa, koji nastaju od zajedničkog stabla n. vagusa. Prednji trunkus vagusa, nakon prolaska kroz hijatus ezofagusa, spušta se uz desnu ivicu prednjim zidom jednjaka, dok je zadnji vagus postavljen ispred desnog krusa dijafragme i duž zadnje strane jednjaka.

Prednji vagus se u visini kardije deli u dve grane: prednju gastričnu i hepatičnu. Gastrične grane (4-6) se odvajaju od leve strane vagusa i idu ka donjim delovima jednjaka, kardiji i prednjoj površini fundusa kao prednji gastrični ramus (prednji Laterjet-ov nerv), koji nastavlja kroz omentum minus, paralelno sa malom krivinom želuca (na 1-3 cm) i završava se sa 3-5 grana na angulusu male krivine, koje se nazivaju „pes anserinus erozije” („pačja noga”). Od prednjeg trunkusa n. vagusa se odvajaju grane za inervaciju većeg dela korpusa želuca i deo fundusa (više grančica koje upravno ulaze u mišićni sloj želuca i svaka inerviše određenu površinu od oko 2 cm). Najproksimalnija grana prednjeg vagusa (Hedenstedt-ov nerv) inerviše najveći deo fundusa želuca. Hepatične grane (2-4) ulaze kroz omentum minus i usmeravaju se ka hilusu jetre, gde sa simpatičkim vlaknima čine plexus hepaticus. U visini pilorusa od hepatičnog plexusa odvaja se ogranak za pylorus (Kyosala K, 1980).



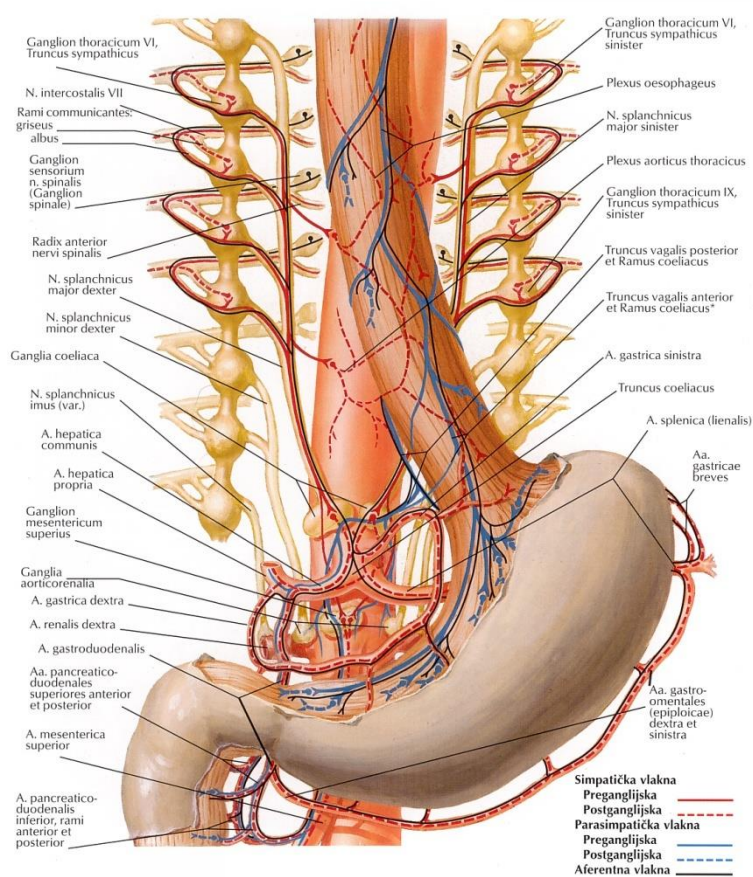
Slika 16. Vagalna inervacija želuca (prikaz prednje strane).
(Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2003.)



Slika 17. Vagalna inervacija želuca (prikaz zadnje strane).
(Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2003.)

Zadnji (desni) trunkus vagusa je uvek jedinstven, i u visini kardije se uvek deli na celijačnu i zadnju gastričnu granu (n. Laterjet posterior). Celijačni ramus prati tok celijačnog trunkusa i ulazi u sastav pleksusa celijakusa, odakle polaze grane za pankreas, slezinu, tanko crevo i desnu polovinu debelog creva. Gastrična grana odnosno n. Laterjet posterior ide zadnjom stranom želuca, duž male krivine, u malom omentumu, subserozno, čineći, takođe u području incisurae angularis zadnji „pes anserinus”. Analogno prednjem (levom) vagusu, i od ovog vagusa se odvaja 4-6 grana za zadnju stranu fundusa nazvanih Grassi-jev nerv. Moguće je postojanje i Rossatti-jevog nerva, grane zadnjeg Latarjet-ovog nerva, koji se pruža velikom krivinom želuca, prateći desnu gastroepiploičnu arteriju i daje grane za prednji zid korpusa želuca (Netter FH, 2008).

Interesantno je da je za funkciju „antralne pumpe” dovoljan samo prednji Laterjet-ov živac sa svojim pes anserinus-om, jer se u zidu želuca oba ova živca (prednji i zadnji) međusobno ukrštaju (ukrštena inervacija). Obzirom na to da je očuvana vagalna inervacija neophodna za neurogenu ili humoralnu stimulaciju gastrinskih ćelija, što važi i za parijetalne i glavne ćelije, jasno je da vagalna denervacija za korpus i fundus, čini parijetalne ćelije refraktarnim na različite humoralne i neurogene stimulanse. Kompletna denervacija antralnih vlakana dovodi do poremećaja antralne peristaltike sa zastojem himusa, što kod trunkalnih i selektivnih vagotomija iziskuje neophodnu drenažnu operaciju (piloroplastika ili gastrojejunalna anastomoza)(Hansen JT, 2008). Kod proksimalnih selektivnih vagotomija (PSV), gde je očuvana antralna inervacija (sačuvan Laterjet-ov nerv) i prezervacija hepatičnih i celijačnih vagusnih grana drenažne operacije nisu neophodne, kao i smanjenje incidence postvagotomijske dijareje (Skandalakis JE, 2004).



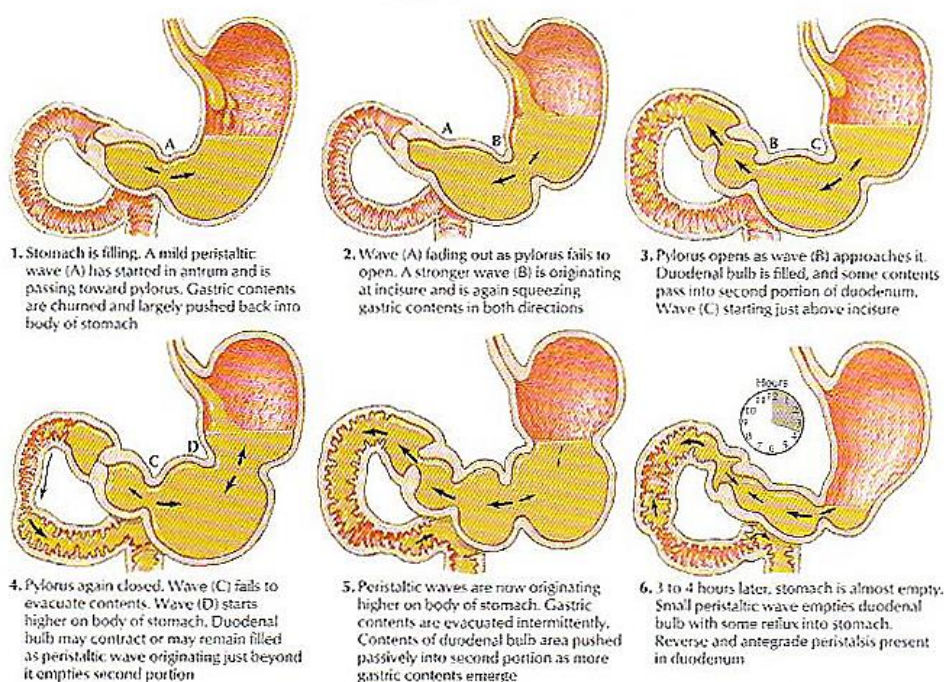
Slika 18. Vagalna inervacija želuca, prikaz zadnje strane.
(Netter FH. Atlas anatomije čoveka. Beograd: Data status, 2002.)

Simpatička inervacija dolazi od bočnih rogova D6-D10 segmenta kičmene moždine dosežući do celijačnog gangliona preko velikog splanhničkog nerva šireći se otuda ka želucu gde su prisutni submukozni i mijenterički pleksusi. Unutar mijenteričkog pleksusa nalazi se mala mreža isprepletanih aksona acetilholinesteraza (AChE) pozitivnih, koji su ponekad sakupljeni zajedno u vidu snopova ili fascikulusa obrazujući veći broj razbacanih ganglija. U submukozi mnoštvo AChE-pozitivnih aksona obrazuje perivaskularne nervne trunkuse i pleksuse, a slična povezanost prisustna je i prema želudačnim sekretujućim ćelijama u mukozi. Zapaženo je da želudačna nervna vlakna sadrže vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) koji služi kao interneuromedijator između AChE i adrenergičnih neurona. Druga nervna vlakna koji sadrže supstancu P mogu imati senzornu funkciju (Rhoades RA, 2009).

2.7. FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA ŽELUDAČNE MOTORIKE I SEKRECIJE

Osnovna funkcija želuca je primanje sažvakane hrane, njeno prolazno deponovanje i pripremanje za prelazak u distalne delove probavnog trakta radi dalje digestije (receptivna funkcija). Hrana, u bolusima, u želucu poprima toplinu okoline i prelazi u polutečno stanje. Jedan deo hrane počinje da se podvrgava digestiji a manje količine vode, alkohola i nekih lekova se apsorbuju u želucu (digestivna funkcija). Receptivna i digestivna funkcija su pod kontrolom unutrašnjih regulacionih mehanizama lokalizovanih u antralnom segmentu želuca, i spoljnih neuroloških i hormonalnih mehanizama centralnog nervnog sistema (n. vagus), i iz različitih delova digestivnog trakta (hormoni APUD sistema).

Motorna funkcija želuca se sastoji od deponovanja i mešanja hrane, i njenog prelaska u duodenum. U normalnim uslovima distenzije, kapacitet želuca je od 1500 do 2000 ml sa površinom želuca od oko 850 cm² kod mušakraca i oko 760 cm² kod žena. Veličina želuca zavisi od stepena ispunjenosti hranom, ali je distenzija ograničena samo na proksimalni deo želuca (Johnson LR, 2001).

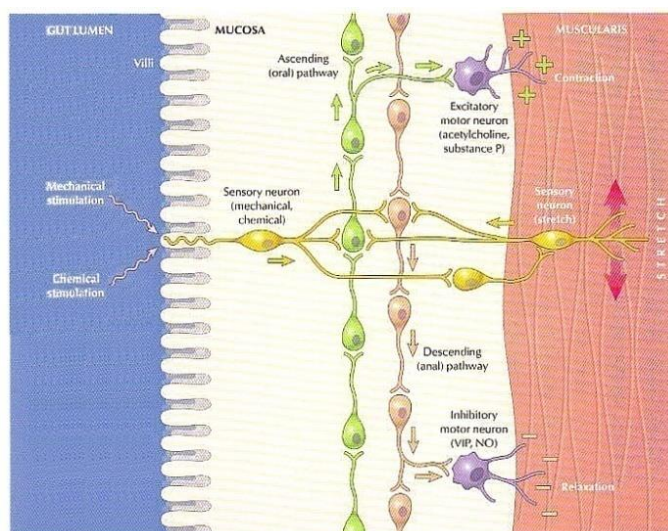


Slika 19. Sekvence motiliteta želuca.

(Hansen JT, Koeppen BM. Netter's Atlas of Human Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 2002.)

Vagovagalnim refleksom izazvanim gutanjem bolusa hrane nastaje otvaranje donjeg ezofagealnog sfinktera i kratkotrajno širenje proksimalnog želuca (receptivna relaksacija) koji traje sve dok hrana ulazi u želudac (vagovagalni akomodacioni refleks). Hrana se kontrakcijama želuca, u vidu toničkih i talasa mešanja, sjedinjuje sa želudačnim sokom. Tonični kontrakcioni talasi se javljaju visoko na velikoj krivini korpusa želuca i ciklično se smenjuju spuštajući se od proksimalnog želuca prema antrumu gde su najintenzivniji. U području srednje trećine korpusa nalaze se intersticijalne Cajal-ove ćelije „pacemaker” čiji membranski potencijal oscilira na svakih 20 s formirajući karakteristične spore talase. Brzina (0,5-4cm/s) i amplituda (0,5-4mV) ovih talasa se povećavaju kako se oni šire prema pilorusu (Wood JD, 2000). Od zbira nervnih i hormonskih uticaja zavisi da li i koliko često će se kontrakcije nadovezati na ovakav ekscitatorni talas. Gastrin

utiče stimulatивно na intersticijalne Cajal-ove ćelije povećavajući frekvenciju i brzinu eksitatornog talasa. Hormoni slični glukozo-zavisnom insulinotropnom peptidu (GIP) direktno deluju inhibitorno na miocite i motilitet želuca, dok somatostatin (SIH) to ostvaruje indirektno, inhibišući oslobađanje gastrin-oslobađujućeg polipeptida (GRP)(Despopulus A, 2003).



Slika 20. Neurološka kontrola peristaltike želuca. Prisustvo bolusa hrane u lumenu intestinuma uzrokuje kontrakcije glatkih mišića iznad (zelene strelice) i relaksaciju ispod bolusa (narandžaste strelice).

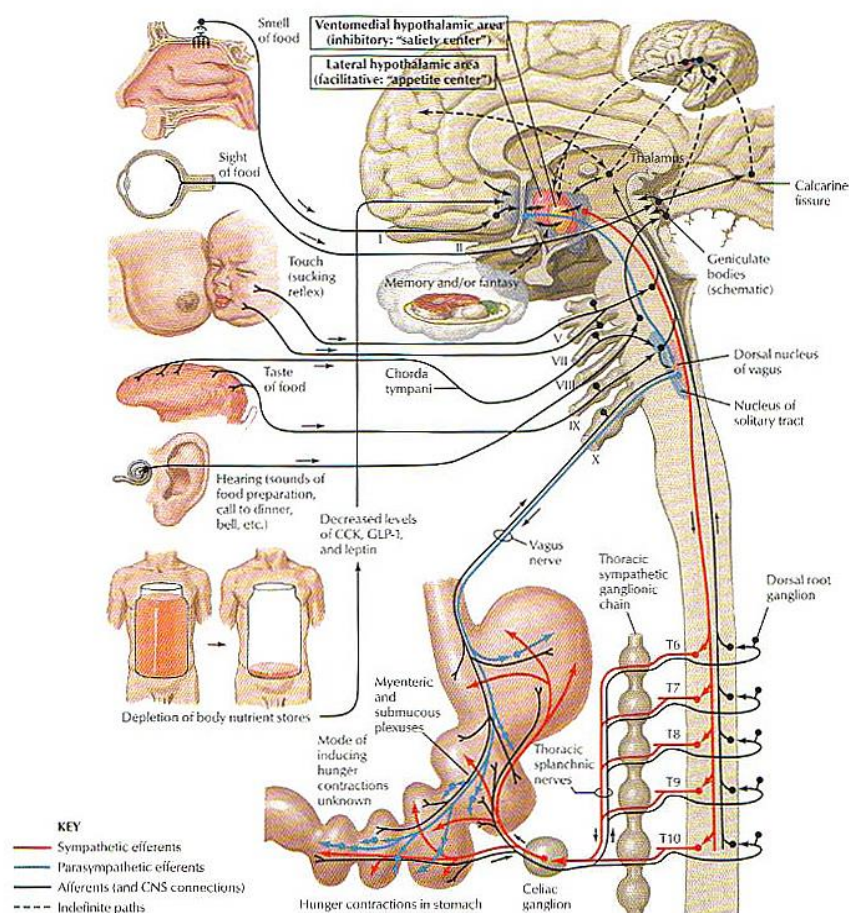
Proces uzrokuje peristaltički talas koji kretanje bolusa u distalne partije intestinuma.

Neuroni mienteričkog plexusa (prikazani na slici) smešteni su u lamina muscularis externa.

(Hansen JT, Koeppen BM. Netter's Atlas of Human Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 2002.)

Talasi kontrakcije su najizraženiji kada je želudac pun. Savladavši tonus pilorusa od oko 5 mm H₂O, koji je dovoljan da spreči prelazak himusa u duodenum, želudac se prazni relativno konstantnom antralnom peristaltikom. Svakim propulzivnim peristaltičkim talasom antralnog dela želuca, tkz. „antralnom pumpom”, u duodenum se istisne nekoliko mililitara himusa. Pojačana aktivnost antralne pumpe je regulisana iz želuca signalima n. Vagus-a i neuronima lokalnih mioenteričnih plexusa. Pojačana distenzija želuca i pojačana sekrecija gastrina gastričnih ćelija antralne mukoze povezana je sa prisutnošću određene vrste hrane. Vreme potrebno da se oko 50% unetog volumena himusa isprazni je različito (za vodu je potrebno 10-20 min, za čvrstu hranu 1-4 sata). Sekrecija gastrina, pored stimulacije sekrecije HCl i pojačane motorne aktivnosti antralne pumpe, relaksira sfinkter pilorusa i kontrahuje ezofagogastrični prsten onemogućavajući prelazak hrane u jednjak za vreme pojačane aktivnosti muskulature želuca delujući poput hormona rasta korpusne sluznice. Smanjena aktivnost antralne pumpe iz duodenuma se kontroliše enterogastričnim refleksom, pokrenutim stepenom rastegljivosti duodenuma i iritacije sluznice duodenuma, stepenom kiselosti i osmolarnosti himusa, kao i od prisustva proteina u himusu duodenuma. Pražnjenje želuca pored enterogastričnog refleksa regulišu i hemosenzitivni enterociti i ćelije mukoze tankog creva i određeni hormoni: holecistokinin (CCK), glukozo-zavistan insulinotropni peptid (GIP), sekretin i motilin. Faktori koji smanjuju aktivnost antralne pumpe, istovremeno pojačavaju kontrakciju piloričnog sfinktera. Pilorus je u fiziološkim uslovima blago otvoren omogućavajući slobodan prolaz himusa. Pilorus se kontrahuje na kraju „antralne sistole” kako bi zadržao čvrstu hranu i pri kontrakciji duodenuma kako bi sprečio refluks žučnih soli. U slučaju pojave duodenalnog refluksa, refluksirane slobodne aminokiseline izazivaju refleksni spazam pilorusa. Pojava hipertoničke i spastične funkcije piloričnog sfinktera usled hipersekrecionih stanja i nadražanih receptora u želucu, dovodi do zadržavanja velike količine sadržaja i gasova u želucu, sa bolnom napetošću u epigastrijumu i pojavom refluksa (Rhoades RA, 2009).

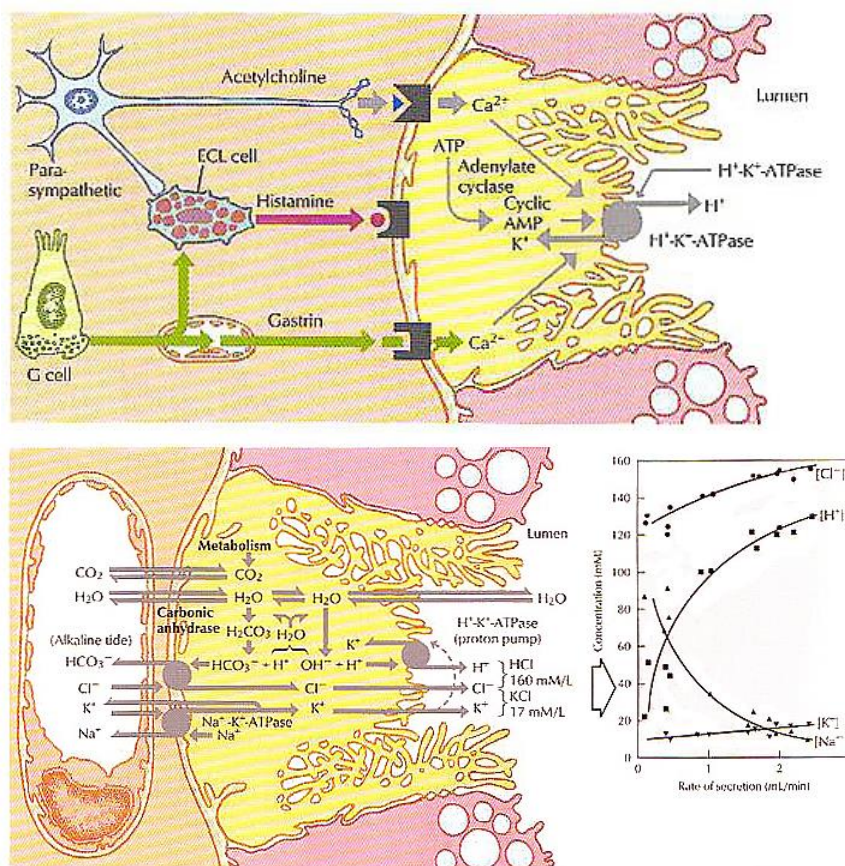
Pražnjenje želuca je otežano kod različitih patoloških stanja, uzrokovanih mehaničkom preprekom kod stenoze pilorusa usled ulkusa, razvoja tumora ili pritiska spolja, ili kod hipokalemije, dijabetične acidoze i dijabetične neuropatije. Specijalni kontrakcioni talasi tkz. migratorni motorni kompleksi (MMC) prolaze kroz želudac i tanko crevo na svakih 1,5 sata tokom interdigestivne faze. Ovim peristaltičkim talasima kontrolisanim motilinom prenose se nesvarene materije iz želuca i bakterije iz tankog creva do debelog creva (Patton KT, 2000).



Slika 21. Neurološka regulacija motiliteta želuca.

(Hansen JT, Koeppen BM. *Netter's Atlas of Human Physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 2002.)

Sekretorna funkcija želuca se sastoji u stvaranju i izlučivanju HCl, sluzi, enzima, hormona i unutrašnjeg faktora. Želudačni sok je svetla, bezbojna tečnost, bez mirisa, koja predstavlja mešavinu želudačnog sekreta, pljuvačke i alkalnog intestinalnog sadržaja, refluksum vraćenog sadržaja iz duodenuma. Dnevna produkcija želudačnog soka iznosi, u bazalnim uslovima, oko 1,5 litar, ali količina želudačnog soka može da poraste do 3-4 litara na dan pod uticajem uzimanja hrane. Čist želudačni sok je proizvod dve glavne komponente sekrecije: kisele, parijetalne i neutralne ili blago alkalne, superficijalne epitelne sekrecije. Superficijalne parijetalne ćelije proizvode HCl (primarna kisela sekrecija ili parijetalna sekrecija), čija koncentracija iznosi 143-160 mmol/L sa pH vrednošću pri maksimalnoj sekreciji od oko 0,9. Hrana dospevši do želuca puferizuje želudačni sok na pH od 1,8-4, što pogoduje većini pepsina i želudačnih lipaza. Nizak pH u želucu ima baktericidno dejstvo i izaziva denaturaciju proteina hrane. Alkalna sekrecija želuca odgovara funkcionalnoj sposobnosti neparijetalnih ćelija i sastavljena je od proteina, enzima, bikarbonantnih jona i intersticijalne tečnosti (Despopulus A, 2003).

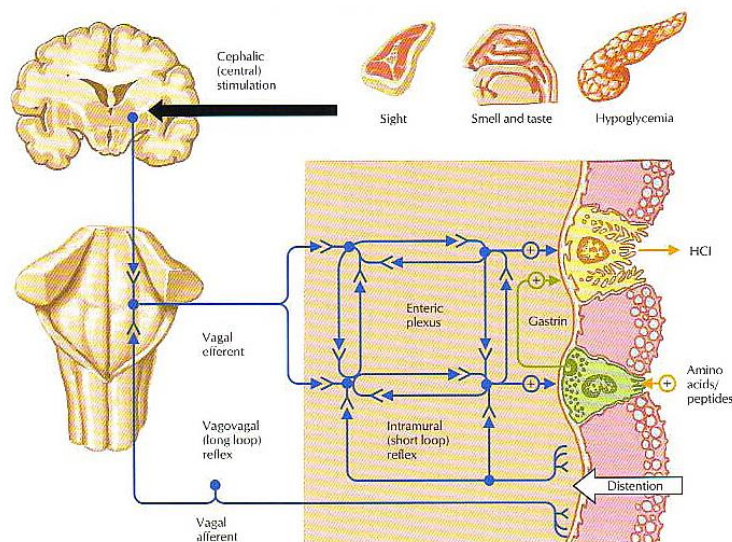


Slika 22. Mehanički i regulacijski aspekti sekrecije HCl u parijetalnim ćelijama pod uticajem neurokričnih, parakričnih i endokričnih mehanizama. (Hansen JT, Koeppen BM. *Netter's Atlas of Human Physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 2002.)

Sekrecija želudačne HCl se odvija preko acidne protonске pumpe, stimulacijom histaminskih H_2 receptora na bazoluminalnoj membrani parijetalnih ćelija, koja koristeći energiju iz ATP-a, upumpava vodonikove (H^+) i jone hlora (Cl^-) u citoplazmatske kanalike pomoću enzima H^+/K^+ ATP-aze u zamenu za K^+ jone (primarni aktivni transport). Koncentracija H^+ jona u lumenu žlezde može se povećati oko 10^7 puta. Ovako preuzeti K^+ joni se vraćaju nazad u lumen preko luminalnih K^+ kanala. Za svaki izlučeni H^+ jon, jedan HCO_3^- jon napušta parijetalnu ćeliju (joni HCO_3^- nastaju reakcijom $\text{CO}_2 + \text{OH}^-$ koju katalizuje enzim karboanhidraza (CA)) i odlazi u intersticijum, dok u parijetalnu ćeliju ulazi jedan Cl^- jon preko anjonskog antiportera. Na taj način dolazi do nakupljanja jona Cl^- unutar parijetalne ćelije i omogućava se njihova difuzija iz ćelije u lumen preko Cl^- kanala, tako da se za svaki izlučeni jon H^+ , jedan jon Cl^- stiže u lumen (Despopulus A, 2003).

Regulacija lučenja želudačne kiseline odvija se pod uticajima nervnih, lokalnih i intestinalnih faktora. Refleksnu stimulaciju sekrecije želudačnog soka izaziva unos hrane i smanjenje koncentracije glukoze u mozgu. Impulsi za ovaj delom uslovni refleks provode aferentna nervna vlakna optičkih, gustativnih i olfaktornih nerava, dok eferentni impulsi idu preko nervus-a Vagus-a. Ach oslobođen sa neurona nervus-a Vagus-a direktno aktivira parijetalne ćelije fundusa preko M_3 holinoreceptora na sekreciju HCl-a. G ćelije antruma pod uticajem iz neurona oslobođenog gastrin oslobađajućeg peptida (GRP), sekretuju gastrin koji dospevši u sistemsku cirkulaciju povratno aktivira parijetalne ćelije preko CCK_B receptora (gastrinski receptori) (Koh TJ, 2000). H ćelije (histaminske ćelije) fundusnih žlezdi ili ECL ćelije (enterohromafinolike ćelije) aktiviraju se pod uticajem gastrina (CCK_B receptori), Ach i β_3 adrenergičkih supstanci i izlučuju histamin koji aktivacijom H_2 receptora ostvaruje parakrino dejstvo na susedne parijetalne ćelije. Na stimulaciju

lučenja gastrina utiče i prisustvo himusa u antrumu i duodenumu čime se ostvaruje dejstvo lokalnih želudačnih i enteralnih faktora na sekreciju HCl. Inhibicija stimulacije sekrecije HCl-a ostvaruje se u uslovima smanjenja antralnog pH manjeg od 3, koji inhibiše G ćelije (negativna povratna sprega) i aktivniše antralne D ćelije na oslobađanje somatostatina (SIH)(Lloyd KCK, 1994). Somatostatin svojim parakrinim dejstvom inhibiše H ćelije fundusa kao i G ćelije antruma. Na aktivaciju D ćelija antruma i fundusa i oslobađanje somatostatina ostvaruje i kalcitonin genski srodan peptid (CGRP) koji se oslobađa iz neurona nervus-a Vagus-a. Na lučenje želudačnog soka retrogradno utiču oslobođeni sekretin i glukozo-zavisani insulinotropni peptid (GIP) iz tankog creva (Rhoades RA, 2009).



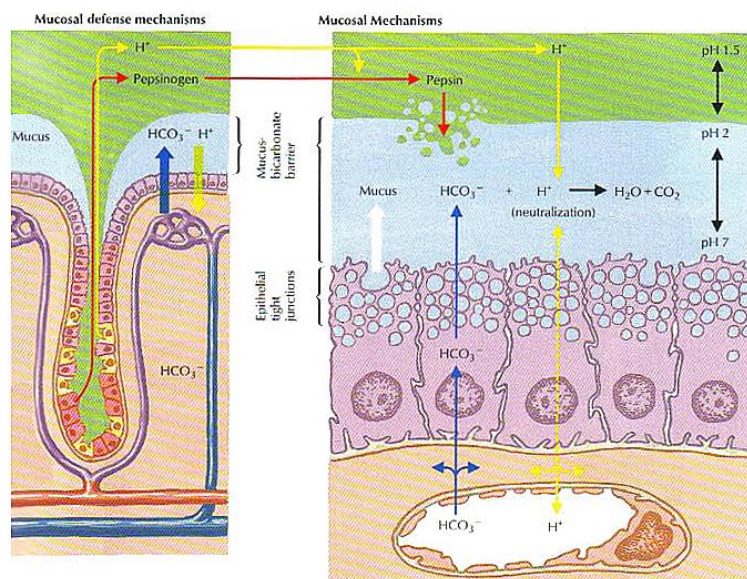
Slika 23. Inicijalna i modulirana sekrecija želudačne kiseline pod uticajem nervnog sistema preko centralne stimulacije pod sredstvom vagusnih eferentnih stimilansa i enteričkog pleksusa i intramuralnih feedback (short loop) i sekundarnih (long ili vagovagal) feedback loop stimilisanih distenzijom antruma želuca. (Hansen JT, Koepfen BM. Netter's Atlas of Human Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 2002.)

Želudačni sok sadrži različite proteolitičke enzime. Glavne ćelije proizvode proteolitički enzim pepsin, koji je proizvod aktivacije inaktivnih prekusora pepsinogena I i II, pod dejstvom aktivatora acetilholina (ACh) lokalno oslobođenog u prisustvu H^+ jona (a indirektno i u prisustvu gastrina). Molekuli pepsina se otcepljuju iz pepsinogenih lanaca egzocitozom izbačenih u žlezdani i želudačni lumen. Aktivnost pepsina je maksimalna pri pH 2,0, dok prestaje pri pH 4,0. Oba pepsinogena se nalaze u sluznici fundusa želuca, a male količine pepsinogena II se nalaze u antrumu, proksimalnom duodenumu i u pilorusnim i Brunner-ovim žlezdama. Postoji dosta uska korelacija između kisele želudačne sekrecije i pepsina, odnosno povećanje aciditeta želučane sekrecije je praćeno povećanjem pepsina. Na obe ove sekrecije deluju zajednički stimulatori, naročito pod dejstvom vagusa. Međutim, moguća je disocijacija ove dve sekrecije (kod ahlorhidrije može biti očuvana sekrecija pepsinogena). U želudačnom soku mogu se naći i drugi enzimi: ureaza, koja učestvuje u razgradnji ureje i sa NH_3 jonom učestvuje u neutralizaciji HCl; karboanhidraza učestvuje u stvaranju HCl; renin i lizozimi, kao i unutrašnji factor (intrinsic factor)(Hansen JT, 2002).

U fiziološkim uslovima lučenje sluzi od strane epitelnih ćelija sluznice, kao i sporednih ćelija korpusnih želudačnih žlezda i mukoidnih ćelija žlezda kardije i pilorusa je konstantno i ima zaštitnu ulogu od destruktivnog dejstva HCl-a. Želudačna sluznica je stalno prekrivena viskoznom tečnošću, čija je debljina veća u predelu fundusa u odnosu na prepiloričnu regiju. Želudačni mukoid poseduje visoku viskoznost i adhezivnu sposobnost oblaganja sluznice. Sluz ima ulogu tampona za neutralizaciju slobodne HCl, a pepsin se inaktivniše apsorpcijom. Izlučena HCO_3^- mukoznih ćelija želudačne mukoze difunduje kroz mukusni sloj i puferizuje HCl. Na podsticaj sekrecije HCO_3^-

3 utiču prostaglandini PGE_2 i PGI_2 . Objašnjenje nastanka želučnog ulkusa pod dejstvom nesteroidnih antiinflamatornih lekova leži u njihovoj inhibiciji ciklooksigenaze 1 i ciklooksigenaze 2 (COX-1 i COX-2) katalizatora koji arahidonsku amino kiselinu (AA) prevodi u PGG_2 , iz koga nastaje PGH_2 , primarna supstanca biološki aktivnih smeša prostaglandina PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, prostaciklin (PGI_2) i tromboksan (TXA_2) čime se smanjuje sekrecija HCO_3^- i oslabljuje zaštita želučane mukoze.

U želučanom soku koncentracija natrijuma (Na^+) je 150 mmol/L, kalijuma (K^+) 10 mmol/L, hlora (Cl^-) 145 mmol/L, kalcijuma (Ca^{++}) 2,5 mmol/L i bikarbonata (HCO_3^-) 8 mmol/L.

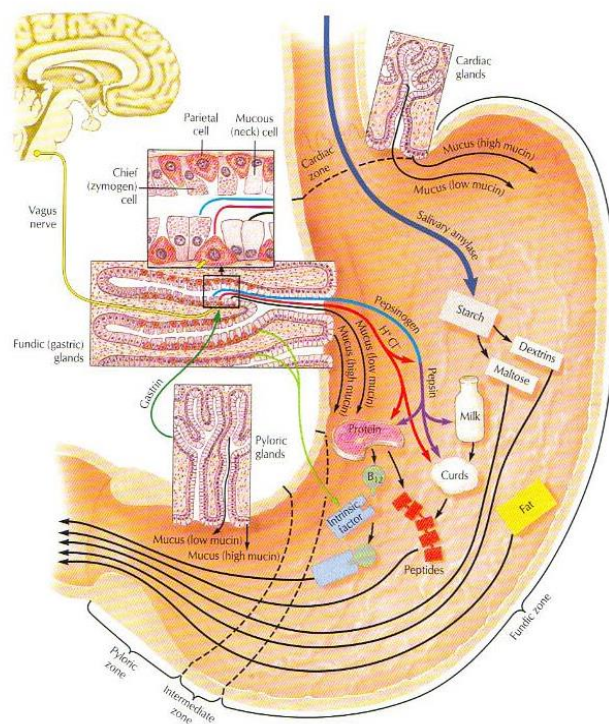


Slika 24. Protektivno dejstvo mukusno-bikarbonatne barijere pri neutralizaciju slobodne HCl.
(Hansen JT, Koepfen BM. Netter's Atlas of Human Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 2002.)

Fiziologija sekrecije želuca se odvija preko tri faze: cefalična, gastrična i intestinalna, koje su međusobno povezane i isprepletane neurogenim i humoralnim faktorima.

Cefalična faza sekrecije počinje pre dolaska hrane u želudac i posledica je određenih neuroloških nadražaja preko senzornih receptora (vid, miris, ukus), koji se preko vagalnih živaca prenose iz kore velikog mozga, ili iz centra za apetit u hipotalamusu do želuca. Pod dejstvom vagusa i acetilholina, iz gastrinskih ćelija antruma želuca oslobađa se gastrin, koji humoralnim putem stiže do acidosekretornih ćelija korpusa i fundusa, gde mehanizmom „protonske pumpe” stimuliše parijetalne ćelije na produkciju HCl. Istovremeno stimulisane, glavne ćelije proizvode manju količinu pepsinogena. Sekretorna faza čini 15-20% sekretorne aktivnosti želuca.

Gastrična faza sekrecije započinje ulaskom hrane u želudac, a prestaje nešto kasnije sa njenim napuštanjem želuca. Sekretiju prouzrokuje mehanička distenzija korpusa i antruma želuca bolusima hrane, čime se stimulišu holinerški receptori, koji preko izlučenog acetilholina, podstiču G ćelije na lučenje gastrina. Zbog dužeg zadržavanja hrane u želucu, ova aktivnost je prolongirana. Sa unetom hranom, taktilnom stimulacijom mukoze dolazi i do lučenja mukoidnih ćelija. Stimulaciju G ćelija na lučenje gastrina uslovljava i hemijski nadražaj nekih proteina iz hrane (peptoni, neke aminokiseline). Kada aciditet u želučanom sadržaju dostigne pH 1,5 podstredstvom pH receptora antralne mukoze, gastrinski efekat prestaje zajedno sa gastričnom fazom sekrecije. Prisustvo hrane u želucu pokreće i lokalne reflekse mienteričnog plexusa i vagovagalne reflekse, izazivajući parasimpatičku aktivnost želučanih žlezdi. U ovoj fazi nastaje 70% ukupne acidne sekrecije želučnog soka. U fiziološkim uslovima cefalična i gastrična faza su međusobno uslovljene i nisu jasno razgraničene.



Slika 25. Faze želudačne digestije.

(Hansen JT, Koeppen BM. Netter's Atlas of Human Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 2002.)

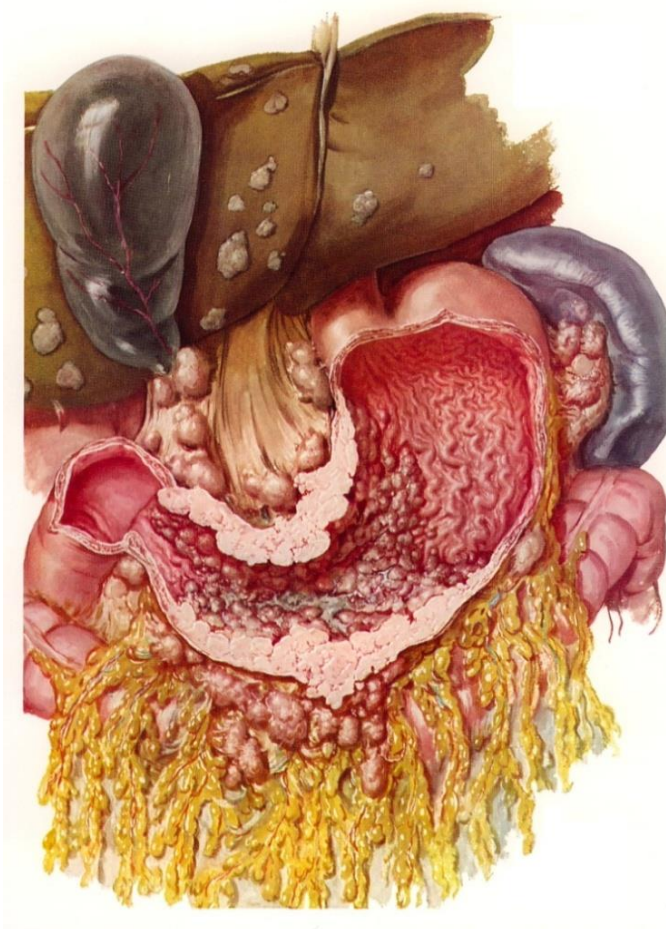
Intestinalna faza sekrecije čini 5-10% ukupne želudačne sekrecije i stimulirana je sa prelaskom hrane u duodenum i jejunum, čijom se distenzijom stimulišu holinergički receptori za oslobađanje gastrina, pomoću mehanizma povratne veze. Puna acidosekretorna aktivnost postiže se sinergičkim delovanjem gastrina i acetilholina. Apsorpcija sekretagognih materija u tankom crevu humoralnim putem utiče na želudačnu sekreciju HCl-a parijetalnih ćelija, dok se mukoid i pepsin izlučuju u zanemarljivoj količini. Stimulansi želudačne sekrecije su ekstrati mesa, ekstrati jetre, proteaze, peptoni, neke aminokiseline, enteralni gastrin, a inhibitori sekretin, glukagon, koji inhibiše gastroduodenalnu motoriku, GIP (gastric inhibitory peptide), VIP (vasoactive intestinal peptide), somatostatin, holecistokinin (CCK), dopamine, GRP (gastrin releasing peptide), TRH (thyrotropin releasing hormone) i druge materije. Prisustvo hrane u duodenumu i tankom crevu i acidifikacija mukoze duodenuma pokreće enterogastrični refleks, koji preko n. vagusa inhibitorno deluje na gastričnu sekreciju. Presecanjem želudačnih vlakana n. vagusa, izolovana gastrinska komponenta neće biti dovoljna za stimulaciju acidosekretornih žlezdi, u čemu se i ogleda značaj terapijskog efekta vagotomije. Ova hirurška intervencija, ne daje rezultate kod pacijenata sa hiperplazijom parijetalnih ćelija i povećanom acidopeptičkom sekrecijom u Zollinger-Ellison-ov sindromu, kod koga su visoke vrednosti gastrina produkt lučenja gastrinoma, tumora pankreasa.

Određena neurohumoralna dešavanja na nivou mezencefalona, pre svega vegetativnog nervnog sistema, dovode do želudačne hipersekrecije (povećana aktivnost vagusa). Acidna hipersekrecija remeti ravnotežu između agresivnih i zaštitnih faktora želudačne sluznice. Razlog ulkusne bolesti želuca i duodenuma je zajednički: nepuferirani želučani sok, ali je njihov uzrok nastajanja nešto različitiji. „Nema ulkusa bez kiseline antralne pumpe” (Shwartz, 1910), ali za nastajanje ulkusne bolesti potrebno je prisustvo još nekih faktora (refluks duodenalnog sadržaja, anemizacija mukoze želuca, gastrična staza, lekovi, duvan, alkohol, *Helicobacter pylori*, itd.).

2.8. KARCINOM ŽELUCA

2.8.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ŽELUCA

U najvećem delu XX veka karcinom želuca je bio po učestalosti vodeći karcinom širom sveta. U razvijenim zemljama po incidenci karcinom želuca po mortalitetu zauzima drugo mesto nakon karcinoma pluća. Napori usmereni ka prevenciji, ranom otkrivanju i intenzivnoj multimodalnoj terapiji su postali delotvorni. Postavljanje rane dijagoze je smanjilo morbiditet i mortalitet karcinoma želuca. Postoje dva posebna biološka i etiološka podtipa adenokarcinoma želuca: epidemični-intestinalni tip i endemični-difuzni-infiltrativni tip. Mnogobrojna istraživanja poboljšavaju naše razumevanje patogeneze ove bolesti, dijagnoze, hirurgije i hemoterapije, povećanje resektibilnosti lokoregionalne bolesti i postizanje kompletne remisije neresektibilne bolesti. Ovaj razvoj događaja može pretvoriti bolest koja je prethodno tretirana sa ravnodušnošću i pesimizmom, u istraživanje mnogih opcija za potencijalno uspešnu intervenciju. Razumevanje molekularne biologije ove bolesti relevantno etiologije, prognoze, čak i terapije mora napraviti brzi korak. Napori fokusirani na *Helikobakter pylori*, prefinjen tretman za stadijum IV bolesti, smanjenje medikamenata i njihove jačine u korist bezbednosti i smanjenje stadijuma T2-4 tumora. I ako postoji mnogobrojna adjuvantna terapija sa podržavajućim kliničkim dokazima, sve ostaje na nivou istraživanja.



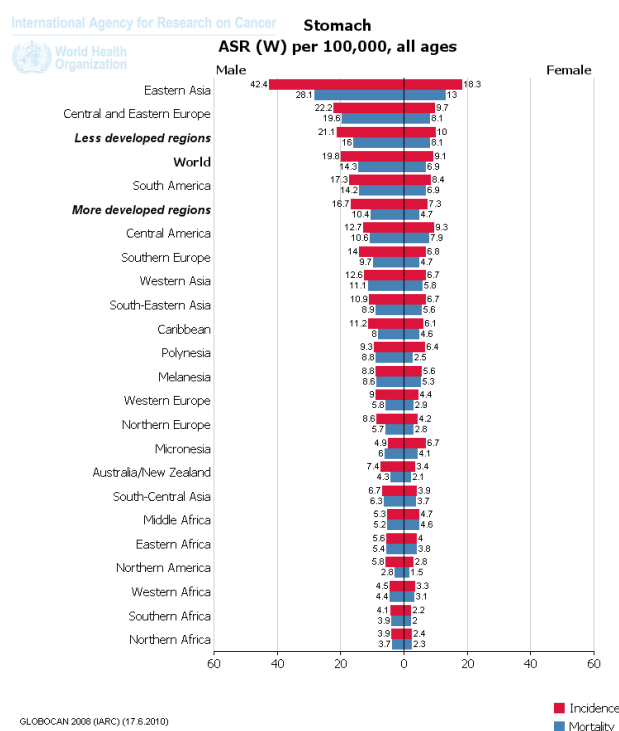
Slika 26. Difuzna forma karcinoma korpusa i antropilorične regije želuca sa metastazama u jetri, infiltracijom velikog i malog opornjaka, transversalnog kolona, glave i tela pankreasa i sa limfadenopatijom hepatoduodenalnog ligamenta i hilusa slezine.
(Buja ML, Kueger GRF. *Netter's Illustrated Human Pathology*. Barcelona, Madrid, Mexico, Amsterdam, Beijing, Boston, Philadelphia, London, Milan, München, Orlando, Paris, Sidney, Tokio, Toronto: MMV Elsevier Inc., 2006.)

2.8.2. ISTORIJAT KARCINOMA ŽELUCA

Sa istorijskog aspekta Galen (131-202) je prvi dao opis kliničkog entiteta želudačnog karcinoma. U XI veku persijski fizičar Avicenna, a potom Vesalius (1514-1564) i Morgagni (1682-1771) unapredili su opis i pružili prva objašnjenja nastanka karcinoma želuca (Alvarez WC, 1942). Sugimura je 1988. godine prvi hemijski izazvao karcinom želuca u pacova koristeći N-methyl-N9-nitro-N-nitrosoguanidine (Sugimura T, 1988). Billroth je prvi uspešno izveo distalnu subtotalnu gastrektomiju, dok Schlatter prvu totalnu gastrektomiju (Billroth T, 1881; Schlatter C, 1897). Childs i kolegesu prvi ustanovili ulogu multidisciplinarnе terapije sa uspešnim dodavanjem 5-fluorouracil (5-FU) radioterapiji (Childs DS, 1968).

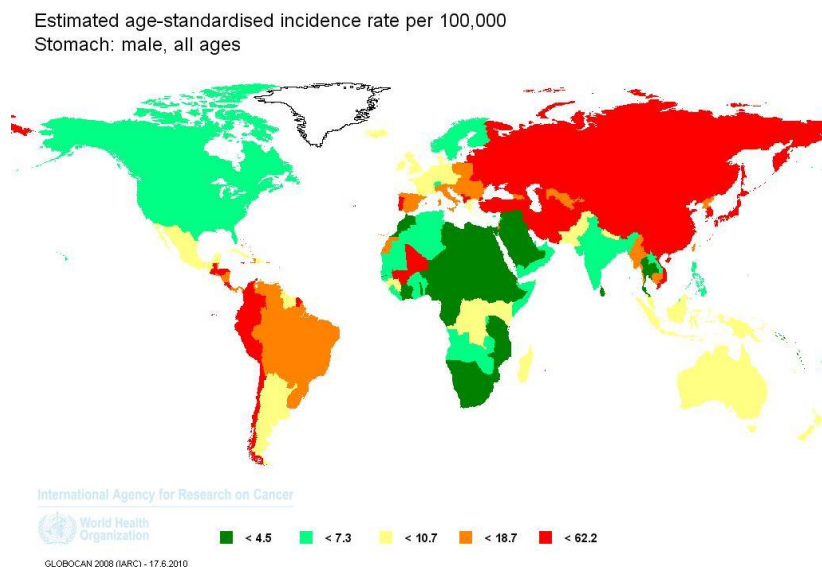
2.8.3. EPIDEMIOLOGIJA I PREVENCIJA KARCINOMA ŽELUCA

Incidenca karcinoma želuca pokazuje postepen pad u poslednjih nekoliko decenija u zapadnim zemljama ali je i dalje po godinama prisutan uvećan broj novih slučajeva, tako da je u 2008. godini u svetu zabeleženo 989.000 novo dijagnostikovanih slučajeva (GLOBOCAN, 2010). Danas karcinom želuca učestvuje sa 7,8% svih karcinoma u svetu i četvrti je karcinom po učestalosti iza karcinoma pluća, dojke i kolo-rektuma. Više od 70% slučajeva (712.000 slučajeva) se javljaju u zemljama u razvoju (466.000 muškaraca, 246.000 žena), polovina od ovog broja u Istočnoj Aziji (najčešće u Kini). Procenjena stopa incidencije za karcinom želuca je 2008. godine standardizovana u svetskoj populaciji i kreće se od 6,3-8,6/100.000 u USA i Severnoj Africi, dok je u Južnoj i Jugoistočnoj Aziji 60,4/100.000. Najniža incidencija je u USA, ispod 5/100.000 kod bele populacije, potom u Indiji i na Filipinima, većini afričkih zemalja i nekim zemljama Zapadne Evrope i Australiji (Grafikon 1). Razlika u incidenciji je oko 15-20 puta veća između zemalja Istočne Azije i bele populacije na Zapadu.



Grafikon 1. GLOBOCAN 2008: Incidenca i mortalitet karcinoma želuca u svetskoj populaciji u 2008. godini. (GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence. Worldwide. IARC 2010 IARC Cancer Base No. 6, Version 2.0. Lyon CEDEX 08, France IARC Press: 2010; GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer; <http://globocan.iarc.fr/>)

Varijacije u incidenciji beleže se i unutar jedne zemlje. Italija je tipičan primer razlike u incidenciji po regionima: provincija Florans 36,3/100.000, Raguza 13,2/100.000. Najveći mortalitet u svetu beleži se u južnoameričkim zemljama Kostariki i Čileu, a najniži u Meksiku i Kubi. Koristeći histološku klasifikaciju, predloženu od Jarvy-a i Lauren-a, Munoz je analizom karcinoma želuca u različitim populacijama u Kolumbiji, Meksiku, Izraelu, Poljskoj, bivšoj Jugoslaviji i USA, utvrdio predominaciju intestinalnog histotipa u oblastima visokog rizika, posebno kod muškaraca starije životne grupe. Po njegovim istraživanjima, difuzni tip je učestaliji u zemljama niskog rizika i kod osoba mlađih dobnih grupa (Ferlay J, 2004).



Gragikon 2. GLOBOCAN 2008: Incidenca i mortalitet karcinoma želuca u svetskoj populaciji u 2008. godini. (GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence. Worldwide. IARC 2010 GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer; IARC Press: 2010. <http://globocan.iarc.fr/>)

Analize vremenskog trenda i histotipova pokazuju smanjenje incidencije, uglavnom zbog opadanja intestinalnog tipa. Nasuprot opštem opadanju adenokarcinoma, raste incidencija karcinoma kardije u Kanadi, USA, nekim Evropskim zemljama i Australiji. U mnogim zemljama porast incidencije karcinoma kardije je udružen sa rastućom incidencijom karcinoma jednjaka. Mada razlozi za ovo povećanje nisu potpuno jasni, izgleda da promene u dijagnostici i klasifikaciji imaju svoj doprinos. Nedavne epidemiološke studije ukazuju da adenokarcinomi kardije i distalnog jednjaka dele zajedničke faktore rizika (gojaznost, gastroezofagealni refluks i posledični Barrett-ov jednjak). Porast prevalencije ovih faktora rizika može biti moguće objašnjenje za porast incidencije navedenih karcinoma.

Karcinom želuca je izuzetno redak kod osoba ispod 30 godina. Incidenca karcinoma želuca kod starijih dobnih grupa rapidno raste i duplira se sa svakom dekadom života počevši od 55-65. godine, i dostižući najvišu stopu od 75-85. godine. Incidenca intestinalnog tipa karcinoma želuca je u bržem porastu sa godinama nego kod difuznog tipa, i učestaliji je kod muškaraca nego kod žena. Muški predominantni trend je evidentan u visoko rizičnoj populaciji sa odnosom 1,6:1 u odnosu na žensku populaciju (Parkin DM, 1988). Incidenca endemičnog tipa adenokarcinoma želuca Borrmann IV je veća među mladim ženama (mlađe od 50 god.) nego među mladim muškarcima. Postoji širom sveta preteće povećanje incidence karcinoma lokalizacije proksimalnih delova želuca uprkos metodološkom problemu korektno identifikaciji primarne lokacije tumorske lezije želuca i nasuprot karcinomu distalnog ezofagusa koji predstavlja drugo anatomsko mesto po važnosti sa povećanjem incidence adenokarcinoma. Endemične forme karcinoma želuca, naročito histološki rane forme sa „signet ring cell” morfoloijom, pojavljuju se u niskom riziku sa povećanjem incidence, čak i u visoko rizičnim zemljama. Incidenca endemičnog adenokarcinom

želuca je najčešće izjednačena između muškaraca i žena i ponekad se javlja u mlađim godinama. Nedostatak patoloških metoda je bio sistematski korišćen da razlikuje epidemičnu i endemičnu formu umanjujući napore da u potpunosti okarakteriše ove trendove. Heterogene promene u dijagnostičkim tehnikama rangirane od uticaja skrininga do raspoloživosti endoskopije, zajedno sa teškoćama detekcije ranog karcinoma (naročito u proksimalnom želucu) doprinose nedostatku uniformnih izveštaja širom sveta. Nedavne teškoće i nedoumice u uniformnom izveštaju su se povećale prepoznavanjem da Japanski patolozi ne zahtevaju invazivne karakteristike da bi ustanovili dijagnozu ranog karcinoma želuca. Neki patolozi odbijaju da private ove kao prave karcinome. Ovo ima mnogo implikacija za dijagnozu ranog karcinoma želuca i selekciju za endoskopsku hirurgiju.

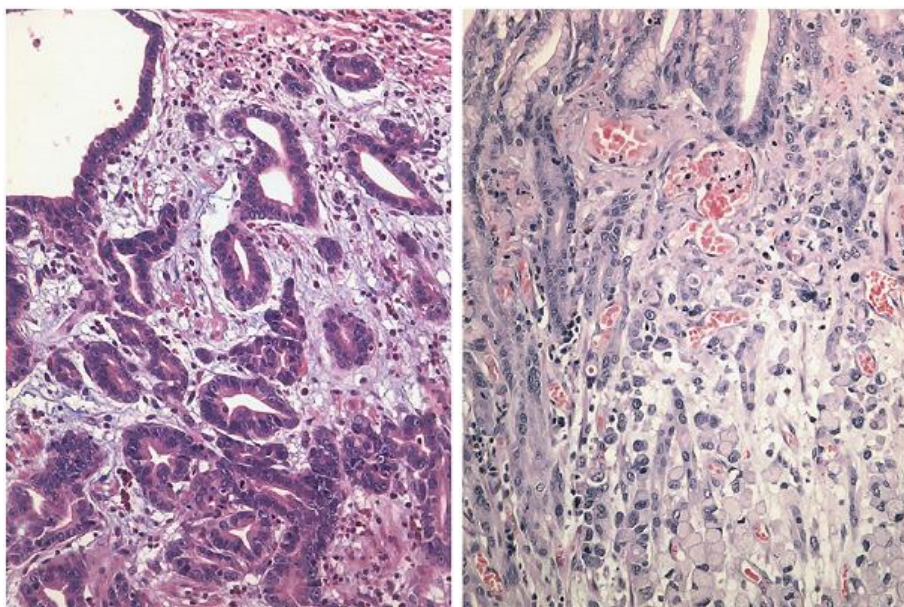
Karcinom želuca je drugi po učestalosti vodeći uzrok mortaliteta zbog karcinoma u oba pola širom sveta (737.000 smrti, 9,7% od ukupnog broja). Najviša stopa smrtnosti je procenjena u Istočnoj Aziji (28,1/100.000 kod muškaraca, 13,0/100.000 kod žena), najniža u Severnoj Americi (2,8 i 1,5 za svaki pol posebno). Visoka stopa smrtnosti je takođe prisutna u oba pola i u Centralnoj i Istočnoj Evropi, i Centralnoj i Južnoj Americi (Grafikon 2)(GLOBOCAN, 2010).

2.8.3.1. KARCINOM ŽELUCA KOD MLADIH PACIJENATA

Manje od 5% karcinoma želuca javlja se ispod 35 godine starosti, a nakon tih godina incidenca sa godinama postepeno raste (Matley PJ, 1988; Tso PL, 1987). Karakteristike karcinoma želuca se razlikuju kod mlađih u odnosu na obolele u starijim uzrastima. Procenat obolelih mlađih ženskog pola je približno jednak muškom polu ili pokazuje blagu predominaciju (Tamura PY, 1960). Tumori su obično slabo diferentovani, difuznog tipa ili infiltrativni karcinomi (Matley PJ, 1988; Tso PL, 1987; Rugge M, 1999), sa generalno lošom prognozom). Neki karcinomi želuca su nasledni tumori kod pojedinaca sa ćelijskom mutacijom E-cadherin gena (Huntsman DG, 2001).

2.8.4. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA KARCINOMA ŽELUCA

Karcinom želuca je podeljen u dva posebna entiteta sa različitim epidemiološkim i prognostičkom odlikama, intestinalni i difuzni tip (slika 27)(Lauren R, 1965; Munoz N, 1968). Intestinalni tip karcinoma želuca se karakteriše glandularnim formacijama sličnih tubularnim strukturama koje su nalik intestinalnim glandulama. Ovaj tip karcinoma je tesnije povezan sa ekološkim i dijetalnim faktorima rizika, i teži da bude predominantni tip karcinoma u regionima sa visokom incidencijom karcinoma želuca. Intestinalni tip karcinoma želuca je danas u opadanju širom sveta. Difuzni tip se patohistološki odlikuje siromašnijom diferencijacijom uz nedostatak glandularnih struktura. Zabeležena je ista učestalost ovog tipa u svetu, pojavljivanje u populaciji mlađe životne dobi, ali i udruženost sa lošom prognozom većom u odnosu na intestinalni tip karcinoma želuca.



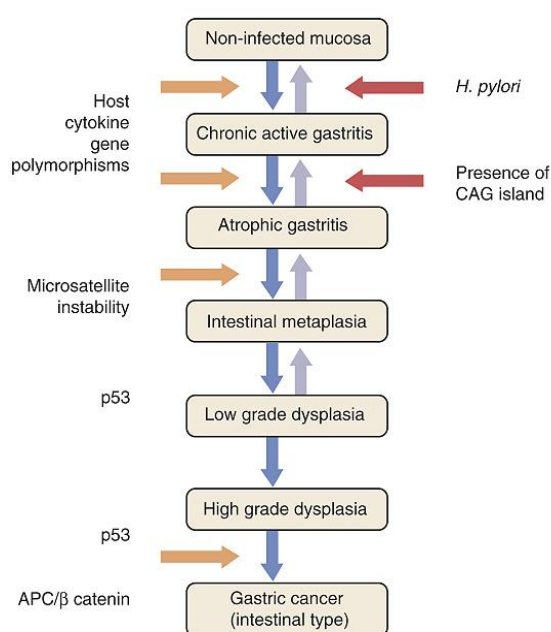
Slika 27. Mikroskopski prikaz tipa karcinoma želuca:

- a) Intestinalni tip adenokarcinoma želuca sa karakteričnim formacijama nalik žlezdanim tubularnim strukturama podražavajući intestinalne žlezdane strukture (levo),
- b) Difuzni tip karcinoma želuca sadrži pojedinačne invazivne tumorske ćelije sa obilnim sadržajem mucina i oskudnim sadržajem glandularnih struktura (desno)

(Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier; 2007.)

Danas se veruje da je nastanak intestinalnog tipa karcinoma želuca višestepeni proces, sličan onome opisanom u patogenezi karcinoma kolona, u kome je normalna mukoza kolona posledično transformisana u hiperproliferativni epitel, praćen ranim adenomom, kasnim adenomom, i kasnije karcinomom. Kod karcinoma kolona, svaki stepen transformacije je vezan za specifičnu gensku mutaciju (Fearon E, 1995). Međutim, dokaz da je progresija karcinoma želuca praćena sličnim redosledom događaja nije direktna. Tvrdnja da je patogeneza intestinalnog tipa karcinoma želuca multistepeni proces je podržana zapažanjem da su atrofični gastritis i intestinalna metaplazija pronađeni u visokoj incidence kod pacijenata sa intestinalnom formom karcinoma želuca i u zemljama sa visokom incidencijom karcinoma želuca (Munoz N, 1972).

Gastrična kancerogeneza kao mutistepeni i multifaktorni proces u velikom delu razvijen je od strane Correa i saradnika, u mnogi slučajevima obihvata progresiju od normalne želudačne mukoze preko hroničnog i atrifičnog gastritisa, intestinalne metaplazije do displazije odnosno postulira sa postojanjem privremenog kaskadnog niza prekancerovnih promena, koje vode ka razvoju karcinoma želuca (Correa P, 1990; Correa P, 1992). Najčešća karakteristika inicijacije i progresije sekvencionih promena normalnog želudačnog epitela u intestinalni tip karcinoma želuca je nastanak zapaljenja. *Helicobacter pylori* infekcija je primarni uzrok želudačnog zapaljenja i vodeći etiološki uzrok za karcinom želuca. Drugi faktori koji mogu uzrokovati ili povećati zapaljenje uključuju izbor hrane, odnosno dijetalne faktore, kao što je konzumiranje veoma slane i konzervirane hrane, i dejstvo efekata žučnih soli. Zapaljenski proces dovodi do razvoja atrofičnog gastritisa (sa gubitkom glandularnog tkiva) praćenim multifokalnom atrofijom i intestinalnom metaplazijom, nastankom displazije, ranim karcinomom želuca i naposljetku uznapredovalim karcinomom želuca (Slika 28).



Slika 28. Šematski prikaz predloženog višestepenog puta u patogenezi karcinoma želuca.

Infekcija *Helicobacter pylori* je najčešći inicijalni događaj u većini slučajeva sa prisustvom „Cag” patogenetskog ostrva. Genetski polimorfizam domaćina rezultira visokom produkcijom interleukin-1 β i tumor necrosis factor- α i niskom produkcijom interleukin-10 i doprinoseći povećanju rizika karcinoma želuca. Nagomilavanjem genetskih defekata sa lezijom želuca kao što su alteracija p53, nestabilnost mikrosatelita, abnormalnosti u adenomatous polyposis coli/ β -catenin putu može igrati ulogu u kasnijim stadijima nastanka karcinoma želuca (siva strelica označava potencijalno reverzibilan stepen nastanka karcinoma želuca).

(Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier; 2007.)

Iako je ovaj koncept još uvek kontroverzan, veruje se da su svi stadijumi koji prethode razviću „high-grade” displaziji potencijalno reverzibilni. Ali za razliku od onoga što je viđeno kod karcinoma kolona, tačni geni uključeni u svaki korak progresije karcinoma želuca još uvek nisu definisani. Osim toga, premaligni stadijumi karcinoma želuca nisu tako lako endoskopski prepoznatljivi kao kod karcinoma kolona. Mnogi karcinomi želuca su vrlo heterogeni i sadrže veliki procenat normalnih stromalnih ćelija koje mogu dovesti do zabune u genetskoj analizi. Ova karakteristika može oslikavati aktivaciju specifičnog gena put mutacije i nastanka karcinoma želuca. Trenutno ostaje neutvrđeno da li i difuzni tip karcinoma želuca prati histopatološku progresiju sličnu predloženom putu za intestinalni tip karcinoma (slika 28).

Predhodna istraživanja su usredsređena na identifikaciji kompleksne etiologije faktora okoline i genetski faktora rizika koji mogu uticati na inicijaciju, promociju i progresiju karcinoma želuca (Stadtländer CT, 1999; Chan AO, 2001; Correa P, 2002; Kelley JR, 2003).

2.8.4.1. ETIOLOGIJA KARCINOMA ŽELUCA

2.8.4.1.1. DIJETALNI FAKTORI

Dijetalni faktori igraju značajnu ulogu u gastričnoj kancerogenezi otkako je opisano prisustvo kancerogena u hrani isto tako kao i mogućnost kontaminacije hrane kancerogenima tokom njene pripreme. Novije prospektivne studije uloge nutricionih faktora u nastanku karcinoma želuca (Gonzalez CA, 2006), potvrdile su predhodan nalaz da visok unos dimnjene, usoljene, i nitratima konzervirane hrane, kao i visok unos ugljenih hidrata, smanjen unos voća, povrća i mleka signifikantno povećavaju rizik za nastanak karcinoma želuca (Howson CP, 1986; Kramer BS, 1995). Naročito, regionalne varijacije u učešću dietalnih faktora mogu uticati na razvoj karcinoma želuca (Hu JF, 1988; Buiatti E, 1989; De SE, 2004;). Dimnjena hrana može da sadrži policiklične aromatične ugljovodonike, koji se okrivljuju kao uročnici karcinoma želuca kod animalnih studija (Weisburger JH, 1986). Konzumacija hrane sa visokom koncentracijom soli konsekvntno je isto tako udružena sa uvećanim rizikom nastanka karcinoma želuca (Buiatti E, 1989; Graham S, 1990; Boeing H, 1991; Hansson LE, 1993; Ramon JM, 1993; Lee JK, 1995; Joossens JV, 1996; Kono S, 1996). So uzrokuje iritaciju i oštećenje želudačne mukoze i urok je nastanku atrofičnog gastritisa, kao i uzročnik ekscesivne ćelijske replikacije i uvećanja mutagenosti hrane sa primesama azotnih jedinjenja (Stadtländer CT, 1999).

Visoke koncentracije nitrata iz hrane mogu doprineti nastajanju N-nitrozo jedinjenja, kao što je N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)(Druckrey H, 1975; Magee PN, 1976; Bulay O, 1979), koji je dokazan kao mutagen i kancerogen na animalnim eksperimentima i može pridoneti nastanku karcinoma želuca (Bartsch H, 1987; Kelley JR, 2003; Jakszyn P, 2006). Pacijenti sa intestinalnom metaplazijom, displazijom i karcinomom želuca su u anamnezi u velikom broju slučajeva bili izloženi uvećanoj koncentraciji endogeno nastalih gastričnih nitrita (Jones SM, 1978; Ruddell WS, 1978). Pozitivna korelacija karcinoma želuca je primećena nakon konzumacije hrane konzervirane azotnim produktima (Sato T, 1959; Haenszel W, 1972) i upotrebe veštačkog đubriva sa inkorporiranim nitratima (Jones SM, 1978; Fraser P, 1980; Schlag P, 1980). Naknadno, neadekvatno čuvanje hrane može omogućiti uvećan rast mikroorganizama koji transformišu nitrate u nitrite, i kasnije do produkata endogene nitrozacije (Bartsch et al, 1992). Produkcija kancerogenih N-nitrozo jedinjenja bakterijskog endogenog i egzogenog porekla u želucu je uvećana u toku gastritisa urokovanog prekomernim bakterijskom inavzijom (Leach SA, 1987). Iako se nitrozacija ne odvija u prisustvu *Helicobacter pylori* (Vermeer IT, 2002), interakcija N-nitrozo jedinjenja sa *Helicobacter pylori* infekcijom može sa smanjenim nivoom vitamina C uzrokovati gastričnu kancerogenezu kao sinergistički akt (Jakszyn P, 2006). Nastanak adenokarcinoma želuca pod dejstvom MNNG-a u animalnom modelu je stimulisan *Helicobacter pylori* infekcijom (Kodama M, 2004).

Dijeta i okolina su dominantni faktori u nastanku epidemično-intestinalne forme karcinoma želuca udruženi sa hroničnim atrofičnim gastritisom i intestinalnom metaplazijom želudačne mukoze. Uzrokovan faktorima okoline (ili retko, autoimuno indukovan) hronični gastritis, u prisustvu soli i ponekad infekcije *Helicobacter pylori*, može progredirati ka hroničnom atrofičnom gastritisu, koji u prisustvu nitrita progredira u intestinalnu metaplaziju ili displaziju. Co-faktor kao jedan od uzroka karcinogeneze doprinosi premalignoj leziji i progresiji ka karcinomu želuca (Correa P, 1985). Smanjen unos askorbinske kiseline i nitrata doprinose pogoršanju intestinalne metaplazije, a nizak sadržaj beta karotina u hrani i višak soli u pogoršanju displazije (Correa P, 1992).

Dijeta bogata voćem i povrćem sadrži visoke koncentracije antioksidanasa i radikalnih protektiva ima zaštitni efekat i smanjuje rizik za nastanak karcinoma želuca (Kono S, 1996; Hamilton SR, 2000; De SE, 2004), naročito intestinalnog tipa (Jakszyn P, 2006), ali može biti limitirana termičkom ili hemiskom obradom (Hu JF, 1988; Buiatti E, 1989). Deficit folata i genetska alteracija folatima metabolišućih enzima povećavaju rizika za nastanak karcinoma želuca (Larsson SC, 2006). Visok unos vitamina C (askorbinska kiselina) aproksimativno smanjuje rizik u slučajevima kontrolnih studija ali zahteva dužu primenu budući da sintetski suplementi vitamina C nemaju efekta na faktore rizika karcinoma želuca kod sprovedene 5-ogodišnje Blot-ove studije (Blot WJ, 1993). Vitamin C neutrališe reaktivne radikale i inhibira formiranje nitrozo jedinjenja i na taj način sprečava radikalima posredovanu mutaciju DNA (Leach SA, 1991; Drake IM, 1996). Vitamin C, selen, β -karoten i kalcijum hlorid smanjuju incidencu karcinoma želuca urokovanih dejstvom MNNG-a (Kawasaki H, 1982; Kobayashi M, 1986; Santamaria C, 1987; Nishikawa A, 1992). Efekat visoke koncentracije soli u ishrani može biti neutralisan β -karotenom (Stadtländer CT, 1999). Pozitivan antikancerogeni efekat takođe je zabeležen upotrebom belog luka, maslinovog ulja i zelenog i crnog čaja (Buiatti E, 1989; De SE, 2004).

Dijeta ima mali uticaj na incidencu endemične difuzne (infiltrativne) forme karcinoma želuca, mada visoka učestalost (50-70%) intestinalne metaplazije sprečava definitivno isključenje doprinosa faktora sredine. Karcinom želuca je bio najfatalniji karcinom u USA 1930 godine i sekundarno jedini karcinom uterusa u USA žena (Krukenberg-ov tumor)(Miller AB, 1983). Zabeležena je opadajuća krivulja od kada je u upotrebi uveden novi metod konzervacije hrane i zamrzavanja, a koji su zamenili soljenje i dimljenje, kao i konzumiranje velike količine svežeg voća i povrća koji sadrže vitamine i druge sastojke koji su eksperimentalno pokazali smanjenje kancerogenih efekata. U Japanu su identifikovani nekoliko rizičnih faktora uključujući posoljenu hranu, naročito ribu, ukiseljeno povrće, sušena i dimljena riba, i konzumiranje velike količine pirinča (Sugimura T, 1990). Konzumiranje soli po glavi Japanaca je daleko veće nego u zemljama Zapada, gde postoji lagano smanjenje incidence karcinoma želuca sa smanjenjem unosa soli (Sugimura T, 1988). Sveže, žuto-zeleno povrće i mleko se pojavljuju kao protektivni faktori (Tominaga S, 1985).

2.8.4.1.2. FAKTORI DOMAĆINA

Adenokarcinom želuca je najčešći maligni tumor u porodicama pacijenata sa endemičnim karcinomom želuca. Potvrđeno je lagano uvećanje rizika za nastanak karcinoma želuca u nekim porodicama za čiju etiologiju se okrivljuju prevashodno genetski faktori u odnosu na faktore sredine. Nekoliko retkih bolesti sa genetskom povezanošću takođe predisponiraju ljude ka nastanku karcinoma želuca.

Incidence pojave malignih tumora kod srodnika Japanskih pacijenata sa karcinomom želuca je 22,2%, što je više u odnosu 1,6% u nekancerskoj kontrolnoj grupi (Nishi M, 1982). U pacijenata mlađih od 40 godina, 94% karcinoma su difuzno-endemičnog tipa. U studiji Mecklin-a i saradnika 13% karcinoma su bili nasledni karcinomi želuca (Mecklin JP, 1988).

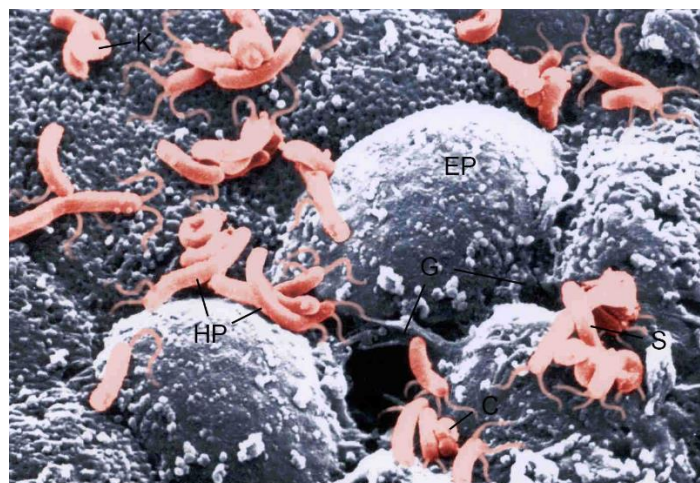
Verifikovano je postojanje velike povezanosti karcinoma želuca sa krvnom grupom A (Aird I, 1953; Haenszel W, 1976), koja se objašnjava interreakcijom između Lewis^b antigena krvne grupe A i *Helicobacter pylori* (Carneiro F, 1996). Međuodnos krvne grupe A kod muškaraca sa difuznom formom karcinoma želuca je izraženiji nego kod žena ili kod intestinalne forme karcinoma želuca (Nomura, A 1982; Kramer BS, 1995).

2.8.4.1.3. INFEKTIVNI FAKTOR

2.8.4.1.3.1. HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori je gram negativna mikroaerofilna bakterija koja inficira mukožu želuca kod umalo jedne polovine svetske populacije i okrivljuje se kao vodeći uzrok za nastanak karcinoma želuca. *Helicobacter pylori* je otkriven 1982. godine od strane Warren-a i Marshall-a u epitelu želudačne mukoze kod pacijenata sa akutnim i hroničnim gastritisom i peptičnim ulkusom (Warren JR, 1983; Marshall BJ, 1984). *Helicobacter pylori* je klasifikovan kao tip I karcinogen od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO)(IARC, 1994). Infekcija ovim mikroorganizmom je pronađena u populaciji ispitivanih pacijenata sa zabeleženom većom prevalencom infekcije u razvijenim zemljama (Everhart JE, 2000; Ernst PB, 2000).

Ulkus duodenuma uzrokovan *Helicobacter pylori* infercijom je udružen sa visokom sekrecijom gastrične kiseline kao i sa protektivnim dejstvom za nastanak karcinoma želuca (Ahmed A, 2000). Kod pacijenata sa infekcijom *Helicobacter pylori* signifikatno je moguć nastanak ulkusne bolesti želuca, atrofičnog gastritisa i metaplastičnih promena gastrične mukoze (Slika 29). Nasuprot visokoj produkciji kiseline viđenoj u duodenalnoj ulkusnoj bolesti, nastanak atrofije, metaplazije i displazije gastrične mukoze je udružen sa smanjenom sekrecijom želudačne kiseline. Studije navode da je rizik za nastanak hroničnog atrofičnog gastritisa od 1% do 3% kod pacijenata po godini infekcije *Helicobacter pylori* (Suganuma M, 2000; Correa P, 2000). To je visoko signifikantno kod atrofičnog gastritisa kao faktora rizika za nastanak adenokarcinoma želuca (više reči u daljem tekstu). Iako je *Helicobacter pylori* infekcija udružena i sa intestinalnim tipom adenokarcinoma i difuznim tipom karcinoma želuca, mehanizmi odgovorni za nastanak intestinalnog tipa adenokacinoma su bolje proučeni i biće ovde opisani.

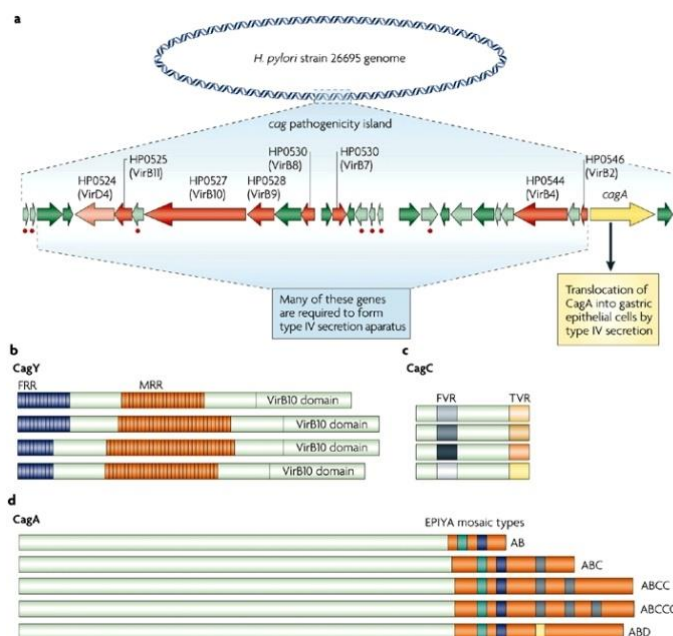


Slika 29. Elektronmikroskopski prikaz gastrične mukoze inficirane *Helicobacter pylori* (najveća koncentracija bakterija na intracelularnoj spojnici, udubljenju (grooves- G) gastričnih antralnih epitelnih ćelija kod pacijenta sa hroničnim duodenalnim ulkusom; prisutne nalik kokama (coccal - C), bubregu (kidney - K) i spiralne (spiral - S) forme *Helicobacter pylori* sa smanjenjem broja površnih mikrovila). (Rathbone BJ, Heatley RV. *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Disease, 2nd ed. London: Blackwell Scientific; 1992.)

Povećan rizik za nastanak adenokarcinoma želuca zbog *Helicobacter pylori* infekcije u zavisnosti je od više faktora uključujući vrstu bakterije, dužinu vremenske infekcije pacijenata i interakciju između bakterijskih i dijetetsko-mentalnih faktora rizika za nastanak bolesti. Poslednja saznanja predlažu kombinaciju virulentnosti bakterijske vrste, genetsku sklonost i povoljne želudačne uslove kao neophodnost za pojavu bolesti (Baik SC, 1996). Nekoliko aspekata inflamatornog odgovora se mogu uvrstiti kao karcinogeni: povećan intraoksidativni stres i formiranje slobodnih radikala što vodi oštećenju DNA, povećana produkcija proinflamatornih citokina koji stimulišu produkciju makrofaga, smanjenje apoptoze i mogućnost nepravilne ili nekompletne DNA reparacije (Williams CS, 1997).

Evidentirani podaci jasno pokazuju da najbitniji faktor u nastanku *Helicobacter pylori* - uzrokovanoj bolesti je domaćinov imuni odgovor. Uvođenje urođenog imunog odgovora na *Helicobacter pylori* infekciju je upravo početak razjašnjenja bolesti. Nedavni radovi podržavaju ulogu obrasca prepoznavanja receptora (toll-like receptors - TLR) u početnom odgovoru na *Helicobacter pylori* kolonizaciju i sledstvenu indukciju adaptivnog odgovora. U infekciji, rano postoji povećanje apoptoze (ćelijska smrt) unutar gastrične mukoze, značajno kod ćelija unutar proliferativne zone. Promene u rastu su udružene sa gubitkom parijetalnih i glavnih ćelija, intestinalnom metaplazijom, progresijom ka displaziji i praćenjem nastanka invazivnog adenokarcinoma želuca (Wang TC, 1998; Sutton P, 2000).

Uzajamno dejstvo između *Helicobacter pylori* faktora i odgovora domaćina uzrokuje odgovor koji vodi ka hroničnom gastritisu sa progresijom atrofije mukoze i perzistentoj bakterijskoj kolonizaciji. Bakterijski faktori koji doprinose karcinogenezi uključuju sposobnost bakterija da uspešno kolonizuju gastričnu mukozu, faktore koji podstiču agresivniji imuni odgovor domaćina, i faktore koji direktno utiču na signalni put ćelijskog rasta domaćina. Za vreme infekcije, *Helicobacter pylori* ulazi u želudačni lumen gde produkcijom enzima ureze omogućava preživljavanje u kiselj okolini, razlažući ureju (koja se normalno sekretuje u želucu) na CO₂ i amonijak. Amonijak se konvertujući sa hodonikovim jonom (H⁺) iz vode, ostavlja jedan hidroksilni jon (OH⁻) koji tada reaguje sa karbon dioksidom produkujući bikarbonate neutrališe želudačnu kiselinu i smanjuje pH matriksa (crvena pokazuje jaku kiselu okolinu, žuta srednju kiselost) koji ublažavaju citozolski i periplazmatički pH isto tako kao i na površinskom omotaču oko bakterije (svetlo plavo)(slika 30). Produkovan amonijak je toksičan za epitelijalne ćelije i oštećuje ih zajedno sa ostalim produktima *Helicobacter pylori* uključujući proteaze, fosfolipaze i vakualizacioni citotoksin A (vacuolating cytotoxin A - VacA)(Smoot DT, 1997). Pokretljivost *Helicobacter pylori* usmerena ka epitelijalnim ćelijama želuca je značajna osobina u taktici preživljavanja bakterije. Ova funkcija je omogućena zahvaljujući nekolicini faktora, uključujući spiralno kretanje posredstvom flagela (FlaA i FlaB protein), helikoidni oblika tela *Helicobacter pylori* i putem uspešne modifikacije ekstracelularnog matriksa smanjujući viskozitet želudačnog mukusa (HPO-169 navodni kolagenazni enzim) omogućujući bakterijsku penetraciju do apikalnog područja gastričnih epitelijalnih ćelija za koji se pričvršćuje posredstvom BabA i ostalih adheziva vezujući se za membranske lipide i karbohidrate (Kostrzynska M, 1991; Ottemann KM, 2002; Kavermann H, 2003). Adhezija bakterije na epitelijalnoj površini je omogućena velikom familijom od 32 srodnih spoljno membranskih proteina (Hop protein) koji omogućavaju adheziju. Jedan od najboljih adheziva BabA je kodiran specifičnom vrstom gena BabA2, koji predstavlja zatvorenu familiju spoljno membranskih proteina. BabA se vezuje za fukozilirani Lewis B krvni antigen gastrične epitelijalne ćelije i formira skelni aparat omogućavajući bakterijskim proteinima da uđu u domaćinovu epitelijalnu ćeliju. Bakterijske vrste *Helicobacter pylori* koje poseduju BabA2 gen adheriraju čvršće za epitelijalne ćelije želudačne mukoze, unapređujući agresivniji fenotip koji je udružen sa visokom incidencjom gastričnog adenokarcinoma (Oliveira AG, 2003).

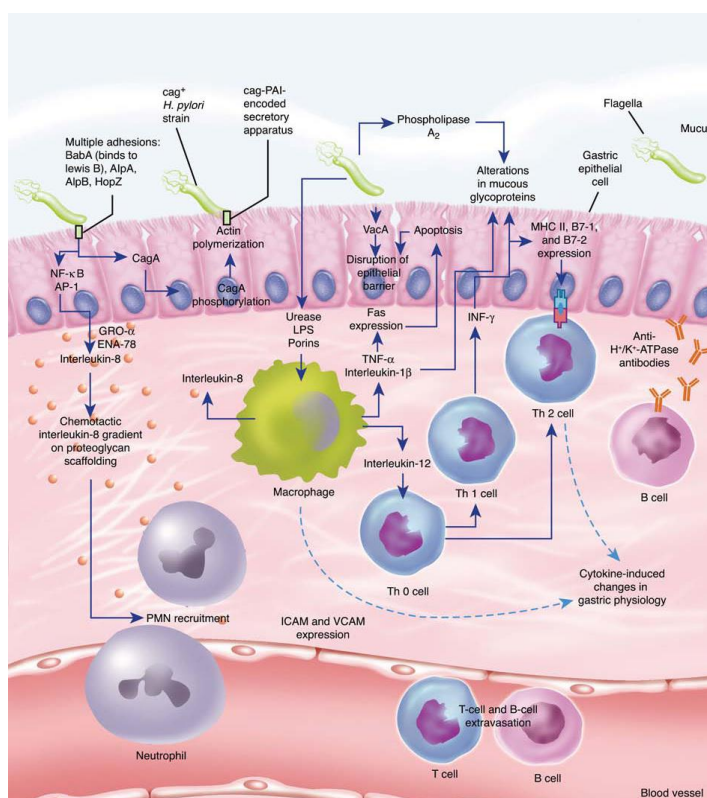


Slika 30. Šematski prikaz niza varijacija Cag patogenetskih ostrvca.

(Suerbaum S, Josenhans C. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. Nature Reviews Microbiology 2007; 5: 441-452.)

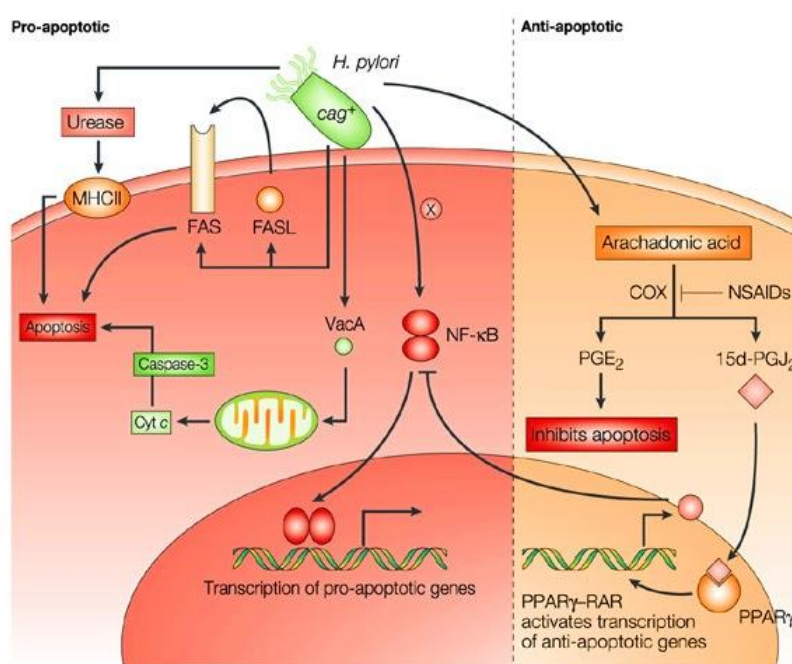
Velika genetička različitost između vrsti *Helicobacter pylori* nastaje zbog tačkastih mutacija, insercija, delecija i substitucije parova baza unutar genoma. Neke vrste *Helicobacter pylori* mogu inficirati pojedinačne individue, a isto tako postoje i vrste koje mogu podleći mutacijama i promenama tokom vremena (Blaser MJ, 2001; Israel DA, 2001). I uprkos njihovoj genetičkoj različitosti, neki geni *Helicobacter pylori* su prepoznatljivi kao faktori rizika za karcinom želuca, uključujući Cag patogenetsko ostrvo, vaculating cytotoxin A (*VacA*) geni i *BabaA2* geni. Genom *Helicobacter pylori* ima 1.65 miliona baznih parova i kodova za približno 1500 gena (Tomb JF, 1997). Od njih, dve trećine gena imaju značajnu biološku ulogu. Funkcija preostale trećine genoma ostaje nejasna. Na prvom kraju 40 kb segmenta *Helicobacter pylori* DNA je lokalizovan 120-kD *CagA* gen označen kao Cag patogenetsko ostrvo (pathogenicity island - PAI). Terminalni gen ovog ostrva *CagA* je veoma često korišćen kao marker za ceo Cag lokus. U poređenju sa Cag A-negativnom (Cag⁻) vrstom, Cag-pozitivna vrsta (CagA⁺) je udružena sa težim zapaljenjima, višim stepenima atrofičnih promena, i većom verovatnoćom progresije u želudačni adenokarcinom (Crabtree JE, 1991; Peek Jr RM, 1995; Kiupers EJ, 1995; Crabtree JE, 1993; Blaser MJ, 1995; Parsonnet J, 1997). Za ostale gene ovog patogenetskog ostrva se smatra da su važni za nastanak adenokarcinoma želuca (*CagE* ili *picB*, *CagG*, *CagH*, *CagI*, *CagL*, *CagM*) zbog njihovog pronalaska u oslobođenim in vitro epitelijskim ćelijskim citokinima iako ne izgledaju kao da imaju veliki efekat na aktivaciju imunih ćelijskih citokina (Sharma SA, 1995; Tummuru MK, 1995; Glocker E, 1998) (slika 30). Ova otkrića mogu objasniti umanjene inflamatorni odgovor i nizak rizik za nastanak karcinoma želuca kod CagA⁻ vrste u in vivo (Yamaoka Y, 1996; Ogura K, 2000; Israel DA, 2001). Sve vrste *Helicobacter pylori* nose *vacA* gen, koji kodira vakualizaciju toksina, ali se njegova zastupljenost razlikuje od aleličke varijacije. Približno 50% *Helicobacter pylori* vrste određeno je *vacA* proteinom. *VacA* i *CagA* mapiraju različite lokuse unutar *Helicobacter pylori* genoma, *vacA* protein je najviše zastupljen u CagA⁺ vrsti. Drugi virulentni *Helicobacter pylori* bakterijski faktori, kao što je *CagA*, mogu imati ulogu u modulaciji apoptoze i domaćinog inflamatornog odgovora, što doprinosi manifestaciji bolesti. U stvari, „virulentna vrsta” (CagA⁺, CagE⁺, and *VacA*⁺) se pojavljuje kao potentniji prouzročivač proinflamatornih medijatora nego „nevirusna vrsta” (CagA⁻, CagE⁻, and *VacA*⁻), što omogućava moguće objašnjenje visoke udruženosti CagA⁺ vrste sa karcinomom želuca (Peek Jr RM, 2002).

Helicobacter pylori formi sa Cag patogenetskim ostrvom (Cag-PAI) sekretornog tipa IV, omogućena je insercija u ćeliju domaćina inflamatornim inducionim agentom - peptidoglikanom i time CagA rezultira produkciju interlekina (IL-8) i ostalih hemokina od strane epitelnih ćelija (*Helicobacter pylori* neutrofil-aktivacioni protein (HP-NAP) i VacA). VacA izaziva promene čvrstog spoja, odnosno dolazi do disrupcije citoskeleta, adherencije za okolne ćelije, produkcije intracelularnih signala, promene ćelijskog polariteta i formiranje velikih vakuola (Backert S, 2008). Vakuole su prisutne u ćelijama u kulturi i u želudačnim epitelijalnim ćelijama humanih biopsija. *Helicobacter pylori* neutrofil-aktivacioni protein (HP-NAP) prelazi epitelijalnu liniju i privlači neutrofile i monocite, koji izlaze i urokuju oštećenje tkiva osobađajući pritom srednje reaktivni kiseonik (ROIs)(Montecucco C, 2001). Sekretorni hemokini vode ka aktivaciji polimorfonuklearnih ćelija (PMNs), rezultirajući inflamacijom mukoze želuca. Ubacivanje CagA je isto tako povezano sa usmeravanjem *Helicobacter pylori* ka čvrstoj nepropusnoj intraćelijskoj spojnici epitelnih ćelija želudačne mukoze. Vremenom CagA može urokovati prekid epitelijalne barijere i displastičnu alteraciju u epitelno ćelijskom morfologiji. Dusrupcija intraćelijskih spojnica posredstvom CagA može uzrokovati isticanje nutrijenata unutar mukoznog omotača i ulazak bakterijske odnosno *Helicobacter pylori* VacA unutar submukoze. VacA indukuje apoptozu epitelnih ćelija smanjujući mitohondrijalni transmembranski potencijal i indukujući oslobađanje citohroma C, što na isti način može doprineti disrupciji epitelijalne barijere (Hatakeyama M, 2004). Unutar ćelije CagA protein se vezuje za plazma membranu i potom podleže tirozin defosforilaciji na EPIYA mestima, posredstvom SRC-porodice domaćiniovih tirozin kinaza (TK). Fosforilisan CagA interaguje sa intracelularnim signalnim transducerima npr. sa receptorom epidermalnog faktora rasta (epidermal growth factor receptor - EGFR), deregulišući njihovu aktivnost, što je udruženo sa poremećajem transdukcije i genske ekspresije u domaćiniovim epitelijalnim ćelijama, što može doprineti kancerogenezi (Baldwin DN, 2007).



Slika 31. Šematski prikaz interakcije patogen-domaćin u patogenezi *Helicobacter pylori* infekcije (intercellular adhesion molecule ICAM-1; interferon- INF; lipopolysaccharide - LPS; nuclear factor B - NF-B; pathogenicity island - PAI; polymorphonuclear neutrophil - PMN; tumor necrosis factor alpha TNF; vascular cell adhesion molecule - VCAM) (Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 347:1175, 2002.)

Kombinacija toksične aktivnosti VacA i ROIs vodi ka tkivnom oštećenju koje se odlikuje gubitkom zaštitnog mukoznog omotača i pojačanog kiselinskog dejstva ka epitelim ćelijama. Tumor nekrozni factor (tumour-necrosis factor-TNF-) - medijator apoptoze takođe može dovesti do disrupcije epitelijalne barijere. Hronična faza gastritisa uzrokovanog infekcijom *Helicobacter pylori* povezuje adaptivni limfocitni odgovor sa početnim uslovljenim odgovorom. Citokini produkovani od strane makrofaga, a naročito od IL-12, aktiviraju ćelije humoralnog imunog odgovora - odnosno helper T limfocite (TH0, TH1 i TH2), sa odgovorom koji u osnovi ima TH1 odgovor i B limfocite. Citokini dovode i do promene sekrecije mucina, kao što i *Helicobacter pylori* doprinosi indukciji disrupcije mukoznog omotača, izazivajući promene u sekreciji želudačne kiseline i u homeostazi želudačne mukoze. *Helicobacter pylori* inhibiše imuni odgovor domaćina blokirajući produkciju nitričnog oksida (NO) u makrofazima i kroz sposobnost VacA da interferira sa putem IL-2 signala u T limfocitima (i samim tim T ćelijsku aktivaciju) blokiraju transkripsiju gena kodirajući IL-2 i njegov receptor IL-2R (Monack DM, 2004). Intracelularni matriks *Helicobacter pylori* može ponovo naseliti posle cikličnog ekstracelularnog odstranjivanja Ig imunoglobulina (slika 31).



Slika 32. Šematski prikaz - *Helicobacter pylori* Cag+ vrsta može indukovati ili prevenirati apoptozu epitelnih ćelija želudačne mukoze i razvoj sledstvene kancerogeneze.

(Peek RMJr, BlaserM *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas.

J Nature Reviews Cancer 2002; 2: 28-37.)

Helicobacter pylori poseduje sposobnost da stimuliše ili inhibiše apoptozu epitelijalnih ćelija, što može uticati na povećan rizik za razvoj gastrične karcinogeneze. Opisana su dva mehanizma nastanka karcinogeneze: prvi mehanizam uključuje produkciju slobodnih radikala u blizini *Helicobacter pylori* i povećanje stepena ćelijske mutacije domaćina. Dugi predloženi mehanizam je nazvan perigenetički put i uključuje transformaciju domaćinovog ćelijskog fenotipa alteracijom ćelijskog proteina kao što je adhezin. *Helicobacter pylori* uzrokuje inflamaciju i lokalno visok nivo TNF- α i interleukina 6 (IL-6). Predloženi perigenetski mehanizmi, koji preko oslobođenih inflamaciono udruženih molekula kao što je TNF- α mogu izmeniti adheziju želudačne epitelijalne ćelije i voditi ka disperziji i migraciji mutiranih epitelijalnih ćelija bez potreba za daljim mutacijama u tumor supresornim genima kao što su geni koji kodiraju ćelijske adhezione proteine. *Helicobacter pylori* protein ureaza može uzrokovati apoptozu vezujući se za klasu II velikog histokompatibilnog kompleksa (MHC) molekula. Produkti *Helicobacter pylori* VacA gena

uzrokuju mitohondrijalno oslobađanje citohroma C (Cyt C) koji dovodi do aktivacije caspaze-3 i apoptoze. *Helicobacter pylori* takođe aktivira put koji smanjuje regulaciju apoptoze. *Helicobacter pylori* se vezuje za površinu epitelijalne ćelije proizvodeći arahidonsku kiselinu koja se metabolizira u prostaglandin E2 (PGE2) i prostaglandin 15-deoxy12,14-J2 (15d-PGJ2) uz pomoć ciklooksigenaznih (COX) enzima. Ovi enzimi su inhibisani nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIDs). 15d-PGJ2 su endogeni ligandi peroksizmalnog proliferativnog aktiviranog receptora (PPAR), nuklearni hormonski receptor koji heterodimerizuje sa retinoid (RAR) familijom nuklearnih receptora aktivirajući transkripciju „target” gena (slika 32)(Peek RMJr, 2002).

2.8.4.1.3.2. INFEKTIVNI FAKTOR - EPSTEIN-BARR VIRUS

Humani herpes virus 4, ili Epstein-Barr virus (EBV), je ikozaedralne strukture koji sadrži dvostruko zavijenu DNA koja se dovodi u vezu sa karcinomom želuca. EBV je klasifikovan u I grupu kancerogena od strane WHO i IARC, koji je prisutan u humanoj populaciji. EBV je uzrok Burkitt-ovog limfoma, sinonazalnog angiocentričnog T-cell limfoma, Hodgkin-ove bolesti i nasofaringealnog karcinoma (IARC, 1997). EBV udruženi karcinomi su nađeni u svim geografskim regionima (Stadtländer CT, 1999), i aproksimalno nađena je trostruko veća frekvencije kod Japanske populacije u USA (Watanabe S, 1997). EBV je udružen i sa intestinalnom i sa difuznom formom karcinomom želuca (Shibata D, 1992), ali sa većom prevalencom kod muškaraca nego kod žena (Tokunaga M, 1993).

Mehanizam gastrične kancerogeneze posredstvom EBV do sada nije razjašnjen. Virusna replikacija EBV se odvija u farinksu i epitelnim ćelijama pljuvačnih žlezdi. Kasnije dolazi do infekcije B limfocita posredstvom interakcije virusnog omotača glikoproteina gp350 i CD21, C3d komplementarne komponente CR2 (IARC, 1997). Virusni glikoproteini gp85, gp25 i gp42 se nalaze u ćelijskim vezama domaćina i sastavni su deo virusnog omotača. Na ovaj način virus se trajno nalazi u latentnom stanju u ćelijama domaćina sve do trenutka okidanja kada dolazi do oslobađanja infektivnih partikula virusa (IARC, 1997). Potpuna regulacija p53 je retko primećena kod karcinoma sa pozitivnom infekcijom EBV, ali je potvrđen nalaz kod preko 30% karcinoma želuca sa negativnom EBV infekcijom (Ojima H, 1997; Chang MS, 2005), gubitak p16 i p27, ekspresija ciklin D1 i NF-κB nuklearna pozitivnost je nađena sa većom učestalošću kod EBV kod karcinoma sa pozitivnom infekcijom EBV (Chang MS, 2005). Uprkos udruženosti EBV infekcije sa nastankom karcinoma želuca, ne nalazi se korelacija sa ekspresijom bcl-2 i kumulacijom p53 (Gulley ML, 1996), vodeći se pretpostavkom da EBV uzokuje nastanak karcinoma preko različitih mehanizama u odnosu na karcinoma želuca sa negativnom EBV infekcijom (Ojima H, 1997).

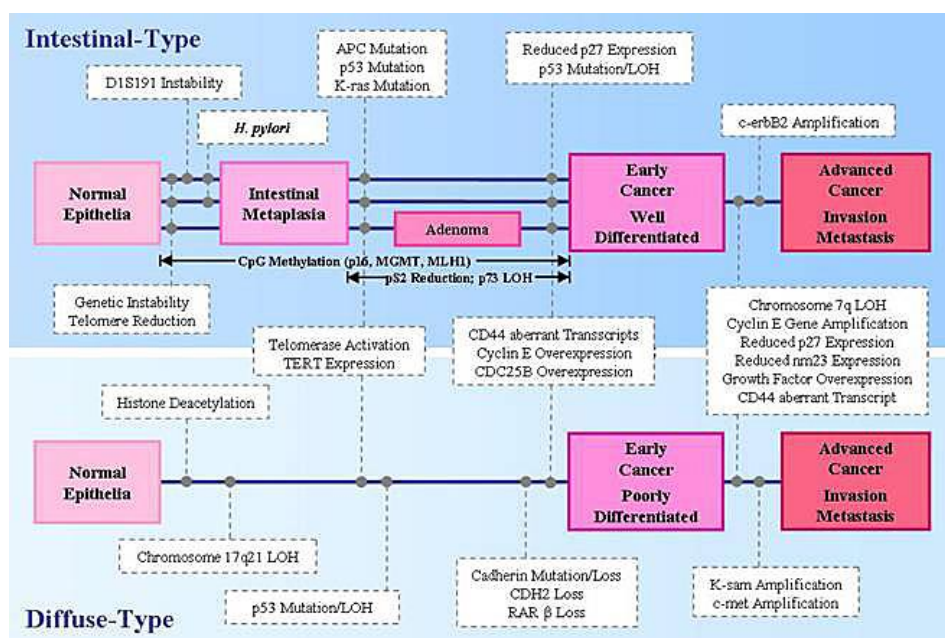
2.8.4.1.4. NAČIN ŽIVOTA

Povezanost između konzumacije alkohola i pušenja duvana kao faktora rizika nastanka karcinoma želuca je bio predmet brojnih intenzivnih studija. Međutim rezultati ovih studija su kontraverzni. Za razliku od hepatocelularnog karcinoma, odnos između nastanka karcinoma želuca i konzumacije alkohola nije naročito ubedljiv uprkos pokušaju najvećeg broja ovih studija da dokažu pozitivnu korelaciju (Nomura A, 1990; Kabat GC, 1993; Hansson LE, 1994; Vaughan TL, 1995). Pušači imaju dva puta veći relativni rizik za nastanak karcinoma želuca od nepušača (Hansson LE, 1994; McLaughlin JK, 1995; Ji BT, 1996). Da pušenje cigareta stimuliše proliferaciju ćelija karcinoma želuca (ShinVY, 2004b) dokazano je u eksperimentima indukcije adenokarcinoma želuca dejstvom hidrohina i katehola kao komponentne duvanskog tara na normalnu mukožu želuca, (Tanaka H, 1995), pri čemu je prikazana inhibicija sinteze DNA i normalna mitozna transformacija ćelija (Li Q, 1997; Schaefer D, 1995). Nikotin ubrzava tumorski rast i pomaže neovaskularizaciju kod modela in vivo (Natori T, 2003), povećava ćelijsku proliferaciju karcinoma želuca (Shin VY, 2004a), deluje na ekspresiju COX-2, oslobađanje

prostaglandina E₂ i VEGF i aktivaciju fosforilacije ERK (Shin VY, 2005). Na eskerimenatlnom modelu kod miševa dejstvom N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine - MNNG, kao i nikotina u dužem vremenskom periodu se indukuje karcinogeneza i rani razvoj i povećanje stope incidence tumora želuca (Gurkalo VK, 1982). U dodatku, specifični produkti duvana, nitrozamini iz nikotina tokom pušenja cigareta ili in vivo mogu uzrokovati nastanak karcinoma (Shin VY, 2005). Izloženost radnog mesta kancerogenima takođe može da uzrokuje nastanak karcinoma želuca. N-nitroso jedinjenja isto kao i nitrati i prekursori azot oksida, jonizujuća radijacija, kristali silicijum dioksida, organska i neorganska prašina, glikolni etar, hidraulični fluidi, i olovo motornog benzina se navode kao profesionalni faktori rizika karcinoma želuca (Cocco P, 1996; Parent ME, 1998).

2.8.4.2. PATOGENEZA KARCINOMA ŽELUCA

Dugotrajna imflamacija gastrične mukoze često uzrokovana virusnom ili bakterijskom infekcijom pokreće kaskadu reaktivnih promena koje u krajnjoj liniji dovode do nastanka karcinoma. Uoštено je mišljenje da se niz promena genoma reflektuje morfološkim i patološkim promenama viđenih tokom „prekancerskih kaskada” (Correa P, 1992), prilikom kojih normalno tkivo želuca progredira preko prekancerskih lezija do dobro i slabo diferentovane forme karcinoma želuca. Iako molekularna patogeneza karcinoma želuca preko „prekancerskih kaskada” nije u potpunosti poznata, „adenom-karcinom sekvenca” je razjašnjena u patogenezi karcinoma kolona (Vogelstein B, 1988), i može biti primenjena na potpuno isti način kod intestinalne forme i delimično kod difuzne forme karcinoma želuca (Tahara E, 2004). Odnosno, progresija difuzne forme karcinoma želuca je morfološki slična, uključujući određene istovetne molekularne promene koje su dokazane kao nedostatak odgovarajućih sekvenci genetičkih dešavanja uprkos zajedničkom razvitku na osnovi ubrzanih regenerativnih procesa. Dokazane sekvence molekularnih dešavanja koji se odvijaju tokom nastanka intestinalne i difuzne forme karcinoma želuca prikazane su na slici u prilogu (slika 33)(Tahara E, 2004; Yasui W, 2005).



Slika 33. Šematski prikaz molekularne patogeneze intestinalne i difuzne forme karcinoma želuca. (Yasui W, Oue N, Aung PP, Matsumura S, Shutoh M, Nakayama H. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 86-94.)

Većina zajedničkih promena, genetskih ili epigenetskih koje se događaju tokom nastanka karcinoma želuca od imflamacije do difuzne forme karcinoma su grupisane genskom povezanošću u ćelijskom regulatornom mehanizmu. Četri glavna regulatorna ćelijska mehanizma su opisna u daljem tekstu kao međusobno zavisni delovi koji koordiniraju kontrolu ćelijskog rasta i proliferacije. Regulatorni mehanizam p53 ćelijskog odgovora na ekspresiju abnormalnih onkogeni i oštećenje DNA, indukuje svaku nemogućnost ciklične ćelijske reparacije DNA ili apoptoze. U fiziološkim stanjima, p53 protein formira kompleks sa mdm2 proteinom, uzrokujući rapidnu degradaciju p53. Inhibicija ovog procesa vodi ka akumulaciji ili funkcijskoj aktivaciji p53 čime se izaziva sprečavanje ćelijskog ciklusa kroz akciju p21. Genetske mutacije p53 se pojavljuju sa veoma viskom učestalošću u tumorima različitog porekla, uključujući i želudac (60%) (Tahara E, 2004). Iako je mutacija p53 rani događaj za vreme želudačne karcinogeneze, p53 ekspresija je retko pokazana ranim želudačnim lezijama, ali se povećava za vreme progresije karcinoma želuca (Feng CW, 2002). Genetska alteracija p21 nije pronađena kod karcinoma želuca (Tahara E, 2004). Retinoblastoma (RB1) genski putevi su uključeni u regulaciju G1 faze ćelijskog ciklusa. Prateći fosforilaciju Rb1 proteina cikličnim D/CDK4 kompleksom, E2F transkripcioni faktori su oslobođeni iz Rb1, i pokrenuta je DNA sinteza. p16 kompetativno inhibiše formiranje cikličnog D/CDK4 kompleksa, a kao rezultat toga, i prolaženje kroz G1 fazu ćelijskog ciklusa. Genska amplifikacija ili prekomerna ekspresija cikličnog D nisu pronađene u bilo kom karcinomu želuca (Yoshida T, 1993), dok smanjenje ekspresije p16, prisutno u 47% karcinoma želuca (Mattioli E, 2007), se pretpostavlja da nastaje zbog hipermetilacije promotera ili je povezano sa mikrosatelitnom nestabilnošću (Shim YH, 2000). Transformišući faktor rasta β (transforming growth factor β - TGF β) genski put sadrži gene koji su uključeni u porast inhibicije i apoptoze, kao što su mannose-6-phosphate/insulin nalik faktoru rasta 2 receptor (M6P/IGF2R), Smad2 i 4, i TGF- β R2. TGF- β R2 gen je posebno osetljiv na mikrosatelitnu nestabilnost, i sa ovim osobinama je mutiran u 68% karcinoma želuca (Pinto M, 2003).

Za interakciju među ćelijama, morfogenezu i signalnu transdukciju odgovoran je APC (adenomatosis polyposis coli) β -catenin genski put. APC protein je povezan sa GSK-3 β i aksinom izazivajući fosforilaciju β -catenin-a, koji je onda degradiran proteozomnim sistemom. β -catenin takođe utiču jedni na druge sa E-cadherin-om, pojačavajući strukturni integritet epitelnih tkiva. APC ima visoku učestalost mutacije u intestinalnom tipu karcinoma želuca (40-60%), dok se veoma retko pojavljuje u difuznoj formi karcinoma želuca (Tahara E, 2004). β -catenin mutacije se pojavljuju prilično učestalo u intestinalnom tipu (27%), dok su retke u difuznom tipu karcinoma želuca (Park WS, 1999). Mutacije u E-cadherin-u su detektovane u 50% difuznoj formi, ali nisu u intestinalnoj formi karcinomu želucu (Tahara E, 2004). Smanjena ekspresija E-cadherin gena može biti zbog hipermetilacije promotera (Tamura G, 2000).

Kao što je i opisano dole, aktuelni sastavni genski putevi su različito pogođeni. Različite kombinacije genskih mutacija su sretane u različitim pacijenata, često kod tumorima istog tipa, i odgovaraju karcinomima koji reaguju različito na tretman. Vrlo mali broj gena je promenjen u istom genskom putu na nivou ranga karcinomskog tipa, i oblici genomskih alteracija koje vode ka karcinogenezi pokazuju veliku varijabilnost, tako da se svaki nastali karcinom karakteriše sopstvenim redosledom genetskih lezija. Uprkos identifikaciji mnogih onkogeni i tumor supresornih gena, postoji još uvek velika potreba za detekcijom krajnjih gena koji su uključeni u ćelijski genski put, a koji može biti najviše promenjen u progresiji od inflamacije ka karcinomu želuca.

2.8.4.2.1. HROMOZOMALNI REARANŽMAN

Citogenetske studije gastričnog adenokarcinoma objavile su kompleks kariotipa sa brojnim numeričkim i/ili strukturnim abnormalnostima (Ochi H, 1986; Seruca R, 1993). Najčešće studije obuhvataju dodatak kopija hromozoma 7, 8, 9 i 12 (Ochi H, 1986; Ferti-Passantonopoulou AD, 1987; Panani AD, 1995) i gubitak Y hromozoma (Ochi H, 1986; Castedo S, 1992). Gubitak Y hromozoma je zabeležen u ćelijskoj liniji i intestinalnog i difuznog tipa želuca (Ming PL, 1992).

2.8.4.2.2. DNA ANEUPLOIDIJA

DNA aneuploidija je zabeležena u prosečno 40-50% karcinoma želuca uključujući „early” karcinom želuca (Korenaga D, 1989; Brito MI, 1993). Aneuploidija je signifikantno češća kod adenokarcinoma kardije za razliku od korpusa i antruma želuca (Gleeson CM, 1998; Nanus DM, 1989; Johnson H, 1993). Jedna studija je prikazala aneuploidiju u 56% adenokarcinoma nastalih na kardiji u poređenju sa 27% adenokarcinoma koji su nastali u antrumu (Flejou J-F, 1994). Ono što je iznenađujuće, aneuploidija je češća u intestinalnom tipu adenokarcinoma nego kod agresivnijeg difuznog tipa (Wyatt JI, 1989; Brito MI, 1993; Johnson H, 1993), međutim nekoliko studija zaključuju da aneuploidni tumori su značajno povezani sa limfonodusnim metastazama i nižim srednjim vremenom preživljavanja u poređenju sa diploidnim karcinomima (Wyatt JI, 1989; Johnson H, 1993; D’Agnano I, 1995; Rugge M, 1994).

2.8.4.2.3. AKTIVACIJA ONKOGENA

Aktivacija nekoliko onkogeno uključenih u karcinom želuca obuhvata receptor epidermalnog faktora rasta (epidermal growth factor receptor - EGFR)(Lemoine NR, 1991) i erb B-2 (Ranzani GN, 1990). K-ras mutacija nije česta (Lin S-Y, 1993) dok amplifikacija ili prekomerna ekspresija c-met je zabeležena u preko 50% tumora (Ponzetto C, 1991). Amplifikacija ili prekomerna ekspresija K-sam (narочito u difuznom tipu karcinoma)(Hattori Y, 1990), c-myc (Shibuya M, 1985), heparin vezujući transformišući faktor rasta (heparin-binding secretory transforming growth factor - HSTF-1 ili hst-1)(Yoshida MC, 1988) i bcl-2 (Saegusa M, 1995) su takođe opisani.

2.8.4.2.4. GUBITAK HETEROZIGOSTI

Studije o gubitku heterozigosti su identifikovale veliki broj regiona sa gubitkom alela u želudačnim adenokarcinomima. Ovo obuhvata hromosome 1q, 2q, 3p, 4p, 4q, 5q, 6p, 7q, 11p, 11q, 12q, 13q, 14q, 17p, 18q i 21q (Motomura K, 1988; Gleeson CM, 1997).

2.8.4.2.5. INAKTIVACIJA TUMOR SUPRESORNIH GENA

APC (adenomatous polyposis coli) gen se nalazi na hromozomu 5q21. Gubitak alela na 5q je zabeležen u 30-59% gastričnih adenokarcinoma (Sano T, 1991; Ranzani GN, 1993; Schneider BG, 1995; Gleeson CM, 1997) i mutacija APC gena u 7-21% (Horii A, 1992; Nakatsura S, 1992). APC genski produkt i E-cadherin nalaze se u ekvilibrijumu sa b-catenin-om, intracitoplazmatski protein čija se funkcija ogleda u organizaciji tkivne arhitekture i polariteta (Ilyas M, 1997). Mutacija APC gena se vidi u narušavanju ekvilibrijuma između ovih molekula dovodeći do povećanja nivoa citoplazmatskog b-catenin-a koji se može videti kao transkripcioni faktor kroz vezivanje sa Tcf-Lef familijom (Morin PJ, 1997). Sama mutacija b-catenin gena može imati sličan efekat i on se kreće u značajnoj proporciji kod karcinoma želuca (Park WS, 1999).

2.8.4.2.6. GEN p53

Gen p53 je smešten na hromozomu 17p13. Srazmerno veličini adenokarcinoma želuca pokazuje gubitak alela 17p (Sano T, 1991; Seruca R, 1993), posebno ako se nalazi na kardiji (Gleeson CM, 1998). Mutacija gena p53 se otkriva u približno 25% karcinoma želuca svih lokalizacija izuzev kardije, i ona korelira sa prikazanom p53 prekomernom ekspresijom proteina koja je i dokazana imunohistohemijski (Luinetti O, 1998). Karcinomi kardije pokazuju mutaciju p53 u značajnoj visokoj proporciji u odnosu na karcinome tela i antruma (Gleeson CM, 1998; Strickler JG, 1994), i ovi tumori pokazuju sličan p53 mutacioni spectrum adenokarcinomima donjeg ezofagusa pokazujući da oni imaju zajedničku etiološku osnovu i slične kliničke i epidemiološke osobine. Imunohistohemijske studije pokazuju višu incidencu prekomernu ekspresiju p53 proteina u tumorima kardije (Flejou J-F, 1994). Prevalenca p53 imunoreaktivnosti kod uznapredovalih karcinoma želuca je od 50-60% (Gulley ML, 1996; Chapel F, 2000). Alteracija p53 gena je takođe potvrđena u prekanceroznih lezija želuca. Shiao i autori su identifikovali abnormalnosti u skoro 60% displazije u okolini adenokarcinoma (Shiao Y-H, 1994), a slične rezultate dobile su ostale studijske grupe (Solcia E, 1996). Više kontraverzno je bio pronalazak Shiai-a i saradnika abnormalnosti p53 u skoro 40% slučajeva intestinalne metaplazije koja nije bila potvrđena u ostalim studijama (Solcia E, 1996; Blok P, 1999). Dokazana p53 genska mutacija i prekomerna ekspresija protein je češća u intestinalnoj tipu karcinoma nego u difuznim tumorima formi (Solcia E, 1996; Luinetti O, 1998; Gabbert HE, 1995; Hurlimann J, 1994). Neke studije zasnovane na imunohistohemijskim analizama ukazuju da je prekomerna ekspresija p53 proteina povezana sa kraćim vremenom preživljavanja (Martin HM, 1992; Joypaul BV, 1994) dok druge, uključujući studiju od preko 400 slučajeva obaraju potvrdu prethodnih autora (Gabbert HE, 1995; Hurlimann J, 1994).

Genes and alterations	Well-differentiated adenocarcinoma	Poorly differentiated adenocarcinoma
Telomerase activity	+++	+++
CD44 (abnormal transcript)	+++	+++
TGFA (overexpression)	++	++
DNA repair error	++	++
TP53 (LOH, mutation)	++	++
Beta catenin (mutation)	+	++
TP16 (reduced expression)	++	+
c-met (amplification)	+	++
VEGF (overexpression)	++	+
EGF (overexpression)	++	+
EGFR (overexpression)	++	+
APC (LOH, mutation)	++	+
DCC (LOH)	++	
BCL2 (LOH)	++	
E-cadherin/CDH1 gene		++
K-ras mutation	+	+
Cyclin E (amplification)	+	+
c-erbB-2 (amplification)	+	

Tabela 2. Genske alteracije kod karcinoma želuca sa relativnom učestalošću.

(Gore RM. Gastric Cancer. Contemporary Issues in Cancer Imaging. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo, Delhi, Dubai, Tokyo: Cambridge University Press, 2010.)

2.8.4.2.7. E-CADHERIN

U prošloj dekadi postojao je znatan interes o uticaju ćelijskih adhezionih molekula u tumorskom razvoju i progresiji. Ovaj problem je veoma kompleksan zbog velikog broja adhezionih molekula i ogromnog potencijala koji oni imaju za interakciju i formiranje multimolekularnih kompleksa, npr. epidermalni faktor rasta receptor (epidermal growth factor receptor- EGFR), APC i b-catenin (Wijnhoven BPL, 1999; Ilyas M, 1997) ali je jedan molekul preuzeo istaknutu ulogu je E-cadherin (Wijnhoven BPL, 1999; Jawhari A, 1997). E-cadherin je izražen u epitelnim ćelijama, on je transmembranski protein koji igra važnu ulogu u održavanju intracelularne povezanosti ćelijskog polariteta i mukozne arhitekture. On povezuje aktinski citoskelet sa ćelijom formirajući kompleks sa b- i g-catenin-ima koji se povezuju sa aktinskim mikrofilamentima i pritom vezujući se sa a-catenin-om. E-cadherin medijator adhezije između dve ćelije može biti destabilizovan prekidanjem funkcije ili omogućavajući E-cadherin-u ili catenin-u alteraciju sa drugim molekulima kao što je APC protein koji takođe formira komplekse sa catenin-ima. Ćelijska mutacija E-cadherin gena (CDH-1) rezultira oštećenjem genskog produkta je identifikovan u Novo Zelandskim porodicama pri čemu je pokazala visoku incidencu pojave „early” karcinoma želuca (Guilford P, 1998). „Early” karcinomi su udruženi, difuznog tipa i visoko agresivni. Ovaj nalaz je potvrđen u istovetnim studijama u Evropskim i Korejskim porodicama sa karcinomom želuca (Gayther SA, 1998; Yoon KA, 1999). Iako su familijarni karcinomi želuca ćelijske E-cadherin mutacije retki, važnost E-cadherin-ske abnormalnosti u sporadičnim karcinomima želuca difuznog tipa je pokazala u imunohistohemijskim studijama da je smanjena E-cadherin-ska ekspresija u velikom broju slučajeva (Blok P, 1999; Shun CT, 1998). Nasuprot njima, intestinalni karcinomi retko pokazuju alteraciju E-cadherin-ske ekspresije. Ovo je podržano dokazom E-cadherin genske mutacije u većini difuznih karcinoma i unutar difuzne komponente mešovityh karcinoma (Machado JC, 1999).

2.8.4.2.9. MIKROSATELITNA NESTABILNOST

Mikrosateliti su visoko polimorfne kratke ponavljane DNA sekvence. One su mnogobrojne i rasprostranjene kroz čitav genom i mogu biti identifikovane PCR (Weber JL, 1989). Mikrosatelitna nestabilnost se manifestuje kao alteracija u dužini mikrosatelitnih alela u tumorskoj DNA u poređenju sa normalnom DNA i nastaje kao rezultat abnormalnosti u reparaciji DNA sa greškom. Ćelijska mutacija u ovim reparacijama gena sa greškom rezultuje rasprostranjenim greškama replikacije (RER+ fenotip) kroz kancerski ćelijski genom i pokazuje se kao genetska baza naslednog nepolipoidnog kolorektalnog karcinoma (HNPCC)(Aaltonen LA, 1993). U HNPCC povezanim RER+ je identifikovana otkrićem mikrosatelitne nestabilnosti većine analiziranih lokusa i povremeno karcinoma želuca obično intestinalnog tipa javljajući se na naslednoj komponenti (Aarnio M, 1997). Mikrosatelitna nestabilnost se takođe javlja u trećini sporadičnih karcinoma želuca ali pogrešni reparacioni defekti su skoro uvek zbog epigenetske tišine DNA reparacionih gena promotera hipermetilacije radije nego zbog somatskih mutacija (Fleisher AS, 1999). Tumori koji pokazuju ovu mikrosatelitnu nestabilnost javljaju se uglavnom u korpusu i antrumu (Luinetti O, 1998; Strickler JG, 1994; Seruca R, 1995; dos Santos NR, 1996) a retko u tumorima kardije (Gleeson CM, 1996). Oko četvrtine karcinoma intestinalnog tipa su pogođeni dok veoma mali procenat je zahvaćen karcinomima difuznog tipa (Buonsanti G, 1997). Neke studije ukazuju da RER+ fenotipi mogu biti povezani sa boljom prognozom (Luinetti O, 1998; Seruca R, 1995; dos Santos NR, 1996); interesantno je da oni retko pokazuju koincidenciju sa p53 mutacijom (Luinetti O, 1998; Strickler JG, 1994). Stoga pokazuje se recipročna povezanost između mikrosatelitne nestabilnosti i p53 abnormalnosti i to između dve glavne anatomske forme karcinoma želuca. Karcinomi kardije su RER- i p53 pozitivni dok distalni karcinomi često pokazuju reverziju.

2.8.5. PREMALIGNA STANJA I LEZIJE KARCINOMA ŽELUCA

U stanja koja progrediraju u premaligne lezije karcinoma želuca su intestinalna metaplazija (nekompletna ili enterokolitični tip) i hronični atrofični gastritis (displazija) uključujući autoimuni (tip A) gastritis, hronični gastritis, bilijarni refluks gastritis, perniciozna anemija i hipogamaglobulinemija (Jass JR, 1980; Sipponen P, 1981; Willems G, 1978; Correa P, 1980).

Risk Factors for Gastric Cancer

Definite—surveillance suggested

Familial adenomatous polyposis
Gastric adenomas
Gastric biopsy revealing high-grade dysplasia

Definite

Chronic atrophic gastritis
Gastric metaplasia or biopsy
Helicobacter pylori infection
Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch II)

Probable

History of subtotal gastrectomy (> 20 years)
Pernicious anemia
Tobacco smoking (adenocarcinoma of cardia)

Possible

Excess alcohol ingestion
Hamartomas
High intake of salted, pickled, or smoked foods
Low intake of fruits and vegetables
Ménétrier's disease
Peutz-Jeghers syndrome
Tobacco smoking

Questionable

Benign gastric ulcers
Fundic gland polyps
Hyperplastic polyps

Tabela 3. Faktori rizika karcinoma želuca.
(Layke JC, Lopez PP. Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options.
Am Fam Physician 2004; 69(5): 1133-1141.)

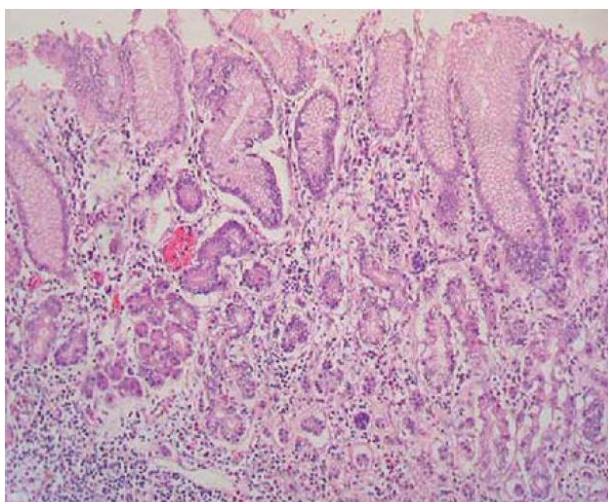
2.8.5.1. INTESTINALNA METAPLAZIJA

Intestinalna metaplazija (IM) se često razvija nakon hroničnog atrofičnog gastritisa i po klasifikaciji Filip-a i Jass-a može biti podeljena u tri kategorije (Filipe M, 1986). Tip I je kompletna forma IM sa apsorptivnim epitelom kod koje su prisutne Paneth-ove ćelije i peharaste ćelije koje sekretuju sijalomucine, гастриčne mucine sa proteinskim jezgrom (MUC1, MUC5AC, i MUC6) i intestinalnih mucina MUC2 (Reis CA, 1999). Prisustvo IM tipa I ne povećava rizik na nastanak karcinoma želuca. Tip II ili inkompletna metaplazija sadrži nekoliko apsorptivnih ćelija, nekoliko vratnih intermedialnih ćelija i peharaste ćelije koje sekretuju neutralne i kisele sialomucine, гастриčne mucine i MUC2. Tip III je intermedialni tip između tipa I i tipa II, i poseduje ćelije osobine oba tipa sa sekrecijom sulfomucina (Rokkas T, 1991). Aproximativno 80% intestinalne forme karcinoma želuca je udruženo sa tipom II ili tipom III IM u okolnoj mukozii (Leung WK, 2002). Gledano sa druge strane, incidenca IM kod pacijenata sa difuznom formom karcinoma želuca je ista kao i kod opšte populacije (Fuchs C, 1995, Petersson P, 2002). Procenjenjena je visoka korelacija tipa III IM sa ranim i uznapredovalim intestinalnim karcinomom želuca, odnosno da je relativan rizik za nastanak karcinoma želuca kod pacijenata sa tipom III IM može biti oko 20% (Rokkas T, 1991). Osim toga, ezofagogastrični karcinom nastaje kod 42% pacijenata sa tipom III IM praćenih unutar 5 godina, čime je dokazano da IM može predstavljati prekursnu leziju za

nastanak intestinalne forme karcinoma želuca (Rokkas T, 1991). Međutim, da li karcinom želuca nastaje sa područja IM ili je pojava IM jednostavno predstavljena kao marker visokog rizika nastanka karcinoma želuca ostaje nejasno. Ispitivanje pacijenata sa IM je vrlo problematično zbog teškog endoskopskog određivanja područja intestinalne metaplazije i neophodne multiple slučajne biopsije. Pored prethodno navdenih otežavajućih okolnosti ispitivanje IM na ovaj način se ne preporučuje zbog male senzitivnosti i visoke cene koštanja (Sipponen P, 1981; de Vries AC, 2007).

2.8.5.2. HRONIČNI ATROFIČNI GASTRITIS

Hronični atrofični gastritis je definisan gubitkom glandularnog tkiva u odgovarajućim regijama želuca, koje je udruženo sa visokim rizikom nastanka intestinalne forme karcinoma želuca (slika 34) (Genta R, 1999). Brojne studije dokazuju da veći broj recidiva atrofičnog gastritisa povećava rizik nastanka karcinoma želuca (Kato I, 1922; Tatsuta M, 1992).



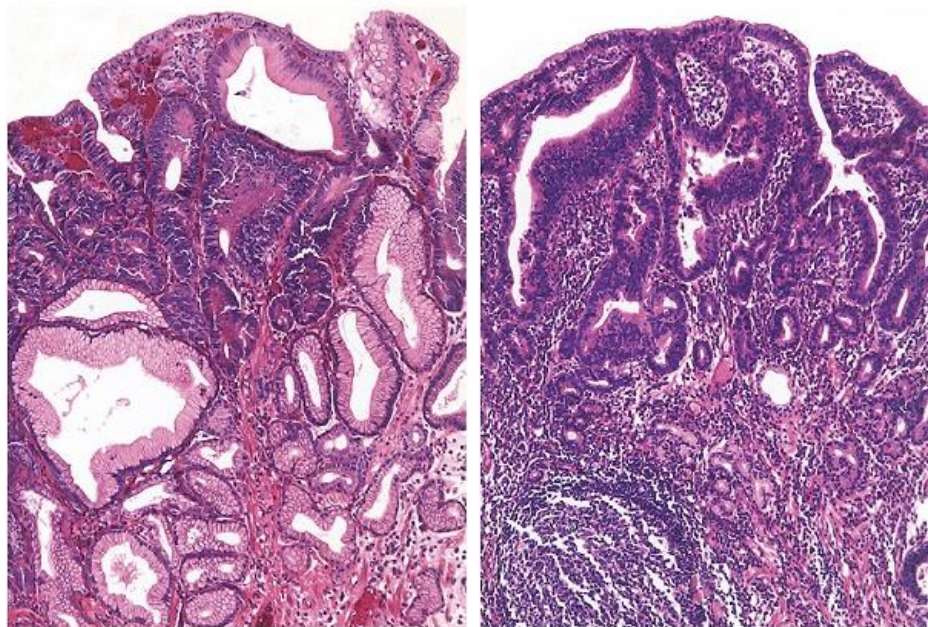
Slika 34. Mikroskopski prikaz hroničnog atrofičnog gastritisa.
(Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter HG, Matthevs JB, Pollock RE.
Schwartzs Principles of Surgery, 9th Edition.
<http://accessmedicine.com>;
<http://www.eopathologies.com>)

Opisane su dve forme atrofičnog gastritisa: kao najčešći, multifokalni atrofični gastritis (MAG) koji je udružen sa infekcijom *Helicobacter pylori* i verovatno udružen sa metaplazijom žlezdanog epitela, i drugi, atrofični gastritis korpusa želuca koji je udružen sa pojavom antiparijetalnih ćelijskih i „intrinsic factor” antitela. Ova forma atrofičnog gastritisa je ograničena na telo i fundus želuca. Atrofični gastritis korpusa želuca je udružen sa pernicioznom anemijom i sa uvećanim rizikom nastanka karcinoma želuca ali ne i tako visokim koji je prisutan kod MAG koji je udružen sa *Helicobacter pylori* infekcijom, verovatno zbog manjeg stepena inflamacije (Kokkola A, 1998; Schafer L, 1985).

U opšteno gledajući, atrofični gastritis dovodi do smanjenja sekrecije želudačne kiseline (ahlorhidrija), sa sledstvenim uvećanim bakterijskim razvojem (ne-*Helicobacter pylori* mikroorganizmi), uvećanim formiranjem N-nitroso jedinjenja i smanjenom kiselinskom sekrecijom u lumenu želuca (Sobala G, 1989). Pored toga, nivo gastrina je uvećan kao odgovor na smanjenu kiselinsku sekreciju. Gastrin je poznat faktor rasta (growth factor) ćelija gastrične mukoze i permanentno povećanje nivoa gastrina može da doprinese abnormalnom rastu želudačne mukoze i uvećanju rizika za nastanak karcinoma želuca (Wang T, 2000).

2.8.5.3. GASTRIČNA DISPLAZIJA

Gastrična displazija se može definisati kao nedvosmislena neoplastična transformacija želudačnog epitela bez invazije laminae propriae (Weinstein WM, 1994). Histološke karakteristike gastrične displazije su ćelijska atipija, abnormalna diferencijacija i dezorganizacija glandularne arhitekture epitela. Ove se histološke promene dešavaju u oblasti intestinalne metaplazije ili poljima sa ne-metaplastičnom mukozom želuca. Teškoće u dijagnostici i kategorizaciji ovih promena se ogledaju u mnogobrojnim diferencijacijama klasifikacije gastrične mukoze (Jass JR, 1983; Sipponen P, 1990).



Slika 35. Mikroskopski prikaz gastrične displazije.

„Low-grade” displazija se karakteriše proliferaciju neoplastičnih epitelnih ćelija sa nuklearnom pseudostratifikacijom i hiperhromazijom u odsutnosti promene ćelijske arhitekture (levo).

„High-grade” displazija ima više citoloških abnormalnosti sa promenama osobina ćelijske arhitekture, uključujući iregularno spojene ili cribriformne glandule i papile (desno).

(Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier; 2007.)

Osim toga, inflamatorne ili regenerativne promene unutar epitela gastrične mukoze mogu biti pogrešno tumačene displazijom, naročito kod reaktivnog gastritisa i ivica beničnog ulkusa ili postoperativnog želuca. Razlika između regenerativnih promena i „low-grade” ili „mild” displazije je naročito teška i odražava se mnogobrojnim varijacijama koje su opisane u dijagnozi gastrične displazije (Sloan JM, 1990). U jednoj studiji 15 od 23 slučajeva prvobitno dijagnostikovanih kao „mild” ili „low-grade” displazija su reklasifikovani kao gastritis sa regenerativnom atipijom, i kasnije kao karcinom, nakon revizije specijaliste gastrointestinalnog patologa (Lansdown N, 1990). „High-grade” ili teška forma displazije se prepoznaje po velikoj umnoženosti i često se ova dijagnoza primenjuje kao indikacija za hirurški tretman, koji se preporučuje kod potvrđene dijagnoze nakon revizije iskusnog patologa ili ponovljene biopsije iste oblasti mukoze pre izvedene resekcije (Weinstein WM, 1994).

Gastrična displazija može biti klasifikovana u metaplastičnu (nastaje na poljima intestinalne metaplazije) i ne-metaplastičnu ili foveolarnu (nastaje na ne-metaplastičnom epitelu)(Ghandur-Mnaymneh L, 1988). Nalik displaziji kolona, gastrična displazija je klasifikovana na „low-grade” i „high-grade” formu (slika 35)(Goldstein NS, 1997), dok su osnovni histološki kriterijumi:

1. Dezorganizacija arhitekture mukoze manifestuje se glandularnom iregularnošću, „back-to-back” žlezdanom formacijom, nastanak i grananje žlezda i rast papila unutar žlezdanog lumena i na površini mukoznog epitela. U opšteno gledajući dezorganizacija arhitekture je minimalna u „low-grade” displaziji i povećava se u „high-grade” lezijama; i takođe je manje zapažena u displazijama koje nastaju u ne-metaplastičnoj mukozi (Ghandur-Mnaymneh L, 1988);
2. Citološka atipija karakteriše se nuklearnim pleomorfizmom, hiperhromazijom, i povećanjem veličine nukleusa i uvećanje odnosa citoplazme i nukleusa. Stratifikacija nukleusa je takođe prisutna, naročito kod metaplastične displazije, ali nije konstantna (Jass JR, 1983). Kod „low-grade” displazije nukleus su locirani u bazalnom delovima epitela, dok je u „high-grade” displaziji stratifikacija nukleusa obuhvata celu debljinu epitelijuma (slika 34). Gubitak polariteta nukleusa (duža osovina nukleusa leži pod različitim uglovima na ili paralelno sa bazalnom membranom, radije nego upravno) je karakteristika „high-grade” displazije kao što su vezikularno jedro i nepravilno raspoređen jedarni hromatin sa učestalim mitozama (Lewin KJ, 1998). Trebalo bi biti naglašeno da povećana mitotska aktivnost sama po sebi nije patognonična displazija koja je često viđena u regeneraciji epitelijuma.
3. Abnormalna diferencijacija metaplastičnog epitela se karakteriše progresivnim gubitkom ili redukcijom broja pehastih ćelija i Paneth-ovih ćelija i slabim razvojem četkaste ivice sa uvećanim stepenom displazije. Isto tako moguća je ekspresija „colon-type” sulfomucina. Kod displazije može postojati gubitak ili redukcija mucina zajedno sa abnormalnom ekspresijom sufomicina i odgovarajućih antigena, kao što su Lewis i sijalizovani Lewis antigen (CA 19-9)(Sipponen P, 1990). Management lezije, npr. ekscizija ili patohistološka verifikacija je sada jednostavniji baziran na dvo-sistemnom terminološkom gradu, odnosno gastrična displazija je graduisana kao „low-grade” ili „high-grade” zbog bolje međusobne interpretacije patohistološkog nalaza nego raniji tro-sistemni terminološki gradus: „mild”(blag), „moderate”(umeren) i „severe”(težak). (Lansdown N, 1990; Lewin KJ, 1998). Uprkos tome, često je korisno da se uključi kategorija nedifinisanosti za displaziju, koja je slična kategoriji prilagođenoj za displaziju u hroničnim inflamatornim bolestima creva koja ukazuje na neodređenost i kada je indikovana rana ponovljena biopsija (Riddell RH, 1983).

U pokušaju da se standardizuje histopatološka dijagnoza gastrične displazije i utvrđivanje karcinoma želuca i omogući validno poređenje između različitih centara, najznačajnije između Japanskog udruženje za istraživanje karcinoma želuca (JRSGC - Japanese Research Society for Gastric Cancer) i zemalja Zapada, 2000. godine postignut je konsenzus internacionalnih gastrointestinalnih patologa u ujedinjeni gastrointestinalni epitelni neoplazma klasifikacioni sistem - Padova i Vienna internacionalna klasifikacija (tabela 4 i 5)(JRSGC, 1995; Rugge M, 2000).

Padova International Classification System for Gastric Dysplasia

Category	Definition	Histologic Description
I	1.0. Normal	1.0. Normal gastric architecture with absent or minimal inflammatory infiltrates.
	1.1. Reactive foveolar hyperplasia	1.1. The general architecture is well preserved, with evidence of hyperproliferative epithelium enlarged nuclei, and mitotic figures.
	1.2. Intestinal metaplasia	1.2. <i>Type I.</i> Closely resembles the morphology of the small intestine, with absorptive enterocytes, well-defined brush borders and well-formed goblet cells. <i>Type II.</i> Incomplete metaplasia with irregular mucous vacuoles, absence of brush borders, and difficult-to-identify absorptive enterocytes. Cells secrete mainly sialomucins. <i>Type III.</i> Same as type II except cells secrete mainly sulfomucins.
II	Indefinite for dysplasia	Unable to discern whether cells are neoplastic or non-neoplastic. Usually found in setting of inadequate biopsy specimens and presence of architectural distortion and nuclear atypia.
III	Noninvasive neoplasia	Phenotypically neoplastic epithelium confined to glandular structures inside the basement membrane. Includes adenomas. Should be divided into "low-grade" and "high-grade."
IV	Suspicious for invasive cancer	Presence of neoplastic epithelium where invasion cannot be clearly identified.
V	Invasive cancer	Invasive carcinoma.

Tabela 4. Padova Internacionalni klasifikacioni sistem gastrične displazije.
(Rugge M, Correa P, Dixon M, et al. Gastric dysplasia:
The Padova International Classification. Am J Surg Pathol 2000; 24(2): 167-176.)

The revised Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia

Category	Diagnosis	Clinical management
1	Negative for neoplasia	Optional follow up
2	Indefinite for neoplasia	Follow up
3	Mucosal low grade neoplasia Low grade adenoma Low grade dysplasia	Endoscopic resection or follow up
4	Mucosal high grade neoplasia 4.1 High grade adenoma/dysplasia 4.2 Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ) 4.3 Suspicious for invasive carcinoma 4.4 Intramucosal carcinoma	Endoscopic or surgical local resection
5	Submucosal invasion by carcinoma	Surgical resection

Tabela 5. Revidirana Vienna klasifikacije gastrointestinalnih epitelnih neoplazmi sa modalitetima kliničkog tretmana.
Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut 2002; 51: 130-131.)

Ove klasifikacije su validane za neke proširene multinacionalne panele priznate od strane eksperta u histološkoj interpretaciji želudačnih prekanceroznih i kancerskih lezija. Gastrična epitelna displazija je najpreciznija karakteristika adenoma kao što je opisano na početku ovog poglavlja, ali slične histološke promene u nepromenjenoj mukozi odgovaraju metaplaziji (ili adenomatoznoj) formi displazije (Lansdown N, 1990; Rugge M, 1994). Lezije se sastoje od dubljih tubularnih žlezda koje su obložene epitelijumom sa visoko cilindričnih ćelija. Mala količina mucina, obično sulfatida može biti prisutna na vrhu ćelije a takođe može biti viđena u Paneth-ovih i peharastih ćelija. Sa povećanjem stepena displazije nucleus ćelija postaje ovalan ili okrugao, različite veličine i nije previše obojeno i sadrži izražen nucleolus. Nukleusna stratifikacija nastaje sa gubitkom polariteta kod „high-grade” displazija. Prisutne su povećane mitotske figure sa odsutnom ili minimalno prisutnom sekrecijom mucina. Pored ovih citoloških promena postoji povećana arhitekturna dezorganizacija sa iregularnim žlezdama „back-to-back” rasporedom žlezda i mikropapilarnim počecima ćelija unutar žlezde (slika 34).

Karcinom se dijagnostikuje kada displastične ćelije probiju bazalnu membranu žlezdi i infiltruju laminu propriju. Displastične promene unutar ne-metaplastične mukoze mogu biti više suptilnije i često su fokalne i mogu se pojaviti bez arhitekturne dezorganizacije mukoze.

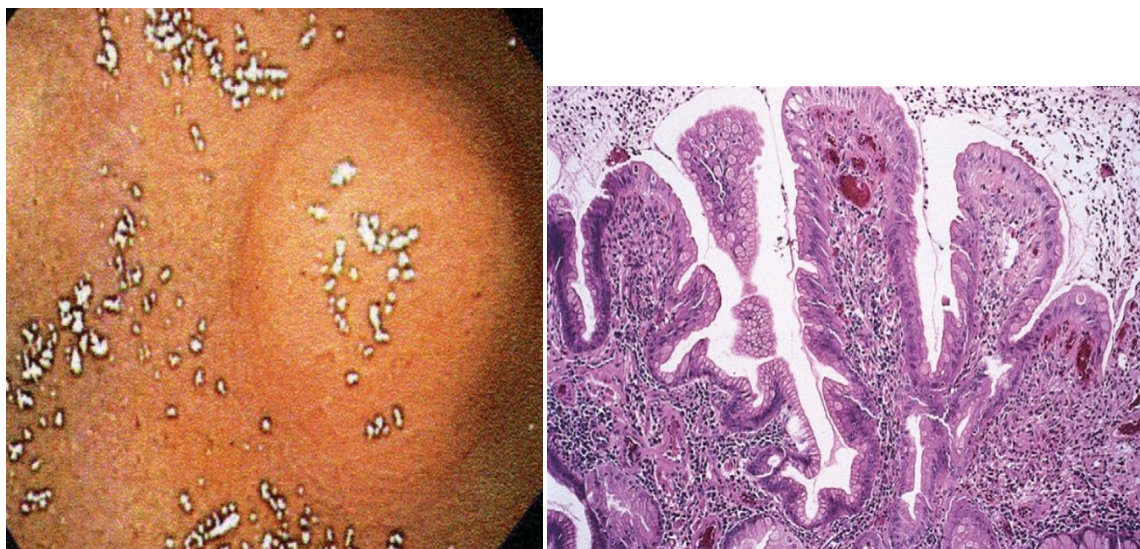
Dijagnoza je u zavisnosti od citoloških karakterista kao što su celularni i nuklearni pleomorfizam, uvećani vezikularni hipohromatski nucleus ili u teškim displazijama izraženim anaplastičnim ćelijama sa hiperhromatskim nukleusom (Ghandur-Mnaymneh L, 1988). „High-grade” displazije je često udružen sa razvojem difuznog tipa karcinoma želuca. Klinička značajnost i management displazije u zavisnosti je od stepena gradusa. Veliki broj studija su pokazale da „high-grade” displazija učestalo koekzistira sa (de Dombal FT, 1990) ili progredira ka invazivnom adenokarcinomu (Rugge M, 1994; Coma del Corral MJ, 1990). Lansdown i autori su otkrili da 85% pacijenata sa „high-grade” displazijom razvija karcinom unutar 15 meseci i kod 60% pacijenata koji su podvrgnuti neodložnoj gastrektomiji imali su prateći karcinom želuca (Lansdown N, 1990). Samo postavljanje dijagnoze je i jedna od indikacija za uklanjanje lezije kod pacijenta kod kojih se patohistološka verifikacija potvrđuje ekspertizom iskusnog patologa. Ako je lezija mala (<30mm), i nije ulcerisana i dobro demarkirana onda može biti razmatrana endoskopska mukozna resekcija (Ono H, 2001), ali ovo mora biti praćeno pažljivom histološkom procenom i potvrđeno kompletnom resekcijom i isključenom submukoznom ili limfovaskularnom invazijom karcinoma. Najbolji tretman pacijenata sa „high-grade” displazijom je radikalna resekcija želuca, dok je kod „low-grade” displazije tretman više neodređen, zato što se regresija displazije pojavljuje u značajnom broju praćenih pacijenata (Rugge M, 1994). Ako postoji povećanje ili demarkacija lezije, onda je endoskopska mukozna resekcija kao i kod „high-grade” displazije najverovatnije indikovana. Međutim za „low-grade” displazije u ravni mukoze bez jasnih endoskopskih lezija regularnim endoskopskim ispitivanjem multiple biopsije trebaju biti uzete neposredno sa promene, da bi se isključila koekzistencija sa „lošim” lezijama („high-grade” displazija ili karcinom želuca) koji su pronađeni u oko 15% slučajeva (de Dombal FT, 1990).

Prospektivne studije pokazuju da „low-grade” forme displazije imaju očevidnu regresiju u 60% slučajeva, ali da 10% do 20% imaju progresiju ka „high-grade” displaziji (Rugge M, 1991). Umerena displazija može progredirati u displaziju većeg stepena u 20% do 40% slučajeva. Slučajevi „high-grade” displazije retko imaju regresiju, i praćeni unutar 2 godine 75% do 100% progrediraju ka karcinomu želuca (Di Gregorio C, 1993). „High-grade” displazija je često istovremeno povezana sa karcinomom želuca i fokalno je locirana (Kokkola A, 1996). EGC se pronalazi u okolini fokusa „high-grade” displazije u 40% do 100% slučajeva, dok se uznapredovali karcinom želuca pronalazi u 5% do 80% (Sipponen P, 1990). Zbog ovih nalaza preporučen je redovan endoskopski „scrining” kod pacijenata sa III stepenom „low-grade” forme displazije, i kod pacijenata sa III stepenom „high-grade” displazije i IV stepenom displazije izvođenje resekcije endoskopskim ili hirurškim putem. Progresija displazije u veće stepene gradusa ili u rani karcinom želuca je češće u muškaraca, starijih pacijenata i ekstenzivnim atrofičnim gastritisom okolne želudačne mukoze (Rugge M, 1995).

Izbor tretmana će zavisiti od veličine lezije, endoskopski, ultrasonografski i radiološki procenjene dubine invazije i opštih faktora (godine pacijenta i komorbidna stanja). Za želudačni, ezofagealni i ne-polipoidni kolorektalni dobro i umereno diferencirani karcinomi pokazuju samo minimalnu submukoznu invaziju (sm1) bez zahvaćenosti limfatika lokalna resekcija je adekvatan tretman.

2.8.5.4. GASTRIČNI EPITELNI POLIP

Gastrični epitelni polip se javlja u manje od 1% opšte populacije (Tomasulo J, 1971). Gastrični epitelni polip se može klasifikovati kao hiperplastični ili adenomatozni. Više od 90% ovih lezija čine hiperplastični polipi, koji obično ostaju mali, retko preko 1,5 cm. Rizik za nastanak gastričnog polipa je direktno povezan sa veličinom lezije i gradusa displazije i on je češći kod lezija sa tubuloviloznom ili viloznom konfiguracijom (Nakamura T, 1985; Orłowska J, 1995), i ova je konstatacija uopšteno ocenjena kao dovoljna preporuka za endoskopsku resekciju svih gastričnih adenoma u slučaju njene izvodljivosti. Učestaliji hiperplastični polipi se sastoje od foveolanih ili žlezdi piloćnog tipa uglavno pokrivenih normalnim gastričnim epitelom, iako fokus intestinalne metaplazije može biti takođe prisutan (Hattori T, 1985). Iako rizik magine alteracije u ovim lezijama je mnogo manji u odnosu na adenomatozne polipe on nije zanemarljiv (Laxen F, 1982). Displazija je otkrivena na zatvorenim studijama Retko hiperplastični polipi pretrpe malignu transformaciju češće su to oblasti displazije ili intestinalne metaplazije otkrivene na zatvorenim studijama u 4% malih hiperplastičnih polipa (dijametar <1cm) i u 19% hiperplastičnih polipa koji su većeg dijametra od 3cm (Hattori T, 1985; Diabo M, 1987).. Intramukozni visoko diferentovani karcinomi karcinomi želuca intestinalnog tipa mogu biti pronađeni u 2% naročito u lezijama većih od 2cm u dijametri i pojavljuju se kod starijih pacijenata (Orłowska J, 1995; Zea-Iriarte W, 1996). Takođe je utvrđeno povećanje incidence karcinoma koji nastaju u želucu u pacijenata sa multiplim hiperplastičnim želudačnim polipima (Laxen F, 1982). Kao takvi polipi su udruženi sa atrofičnim gastritisom i ekstezivnom intestinalnom metaplazijom u okolnoj mukozi i ova udruženost međutim nije neočekivana.



Slika 36. Endoskopski prikaz epitelnog sesilnog polipa želuca pokrivenog normalnom mukozom (levo) i mikroskopski prikaz epitelnog polipa sa znacima akutne i hronične inflamacije u lamini proprijii dok inflamatorne promene vilozne površina izvaredne (desno).

(Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

Manje učestaliji su adenomi želuca, koji čine manje od 10% gastričnih polipa (slika 36). Adenomatozni polipi predstavljaju lokalizovano polje displazije sa dobro prepoznatom malignom transformacijom. Međutim, gastrični adenomi podležu malignoj transformaciji u većem procentu. Utvrđeno je da gastrični adenomi praćeni serijskom endoskopijom sa biopsijom mogu progredirati metaplazijom, atrofijom i displazijom a potom i nastankom karcinoma „in situ”, koji nastaju u naredne 4 godine u 11% slučajeva (Kamiya T, 1982, Hotz J, 1989).

Preporučuje se pacijentima sa dokumentovanim gastričnim adenomom sa pojavom bilo koje nove lezije endoskopska polipektomija koja je praćena redovnim endoskopskim „screening” ispitivanjima. Trenutno postoje nedostaci podataka koji bi podržali preporuku za period preživljavanja, te je odluka o daljem tretmanu gastričnog polipa individualna.

2.8.5.5. PREDTHODNA GASTREKTOMIJA

Relativni rizik nastanka adenokarcinoma na želudačnom patrljku kod pacijenata koji su prethodno podvrgnuti želudačnoj hirurgiji je povećan u poređenju sa opštom populacijom (Viste A, 1986; Offerhaus GJA, 1988). Zabeležno je od strane veće grupa autora da gastrična hirurgija tj. želudačna resekcija kod benignih stanja može da predisponira pacijente visokom riziku za nastanak karcinoma. Ovaj rizik se povećava i nakon 20 godina nakon operacije, ali najznačajnija učestalost pojavljivanja je samo nakon 10 godina (Viste A, 1986; Lundegardh G, 1988; Dubrow R, 1993; Werner M, 2001). Ovaj rizik se vremenom povećava prateći inicijalnu operaciju dok su neke studije zabeležile povećanje kancerogeneze nakon perioda od 10-12 godina i veće izesnosti nakon 20 godina (Caygill CPJ, 1987). Povećanje rizika je zabeleženo kod žena nakon Billroth II gastrektomije. Meta analiza Tersmette-a i saradnika koja je obuhvatila 22 studije dokazala je da se najveće povećanje rizika odnosio na pacijente koji su bili podvrgnuti operaciji zbog želudačnog ulkusa dok je povećani rizik što se tiče duodenalnog ulkusa bio znatno manji (Tersmette AC, 1990). Karcinom želuca se pojavljuje na ili u blizini hirurške anastomoze na gastričnoj strani, i vrlo retko se može pojaviti na intestinalnoj strani anastomoze (slika 37)(Domellof L, 1977). Autopsione studije nakon želudačne resekcije zbog benignih lezija izvedenih nakon 5 godina otkrivaju 6,5% incidence karcinoma želuca (Giarelli L, 1983). Karcinomi nakon gastrektomije predstavljaju 5% svih karcinoma želuca (Antonioli D, 1990). Karcinomi želuca kod reseciranog želuca su obično u trenutku postavljanja dijagnoze u formi uznapredovalog karcinoma sa periodom preživljavanja unutar 2 godine i ne višim od 10% (Schuman B, 1984).



Slika 37. Karcinom na gastroenteroanastomozi nakon resekcije želuca. Gastrični patrljak se vidi na slici levo dok je karcinom predominantno na gastričnoj strani anastomoze. (Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Geraint T. Williams GT. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. Fourth Ed. Berlin: Blackwell Verlag GmbH, 2003.)

Brojne teorije predlažu objašnjenje povećane sklonosti nastanka karcinoma želuca na mestu hirurške anastomoze. Teorije uključuju: hipohlorhidriju koja rezultira bakterijskim ubrzanim i prekomernim rastom i sledstvenom povećanom produkcijom nitrita, hronični refluks žučnih soli, crevnih i pankreasnih enzima koji su potencijalni iritanti želudačne mukoze i atrofija preostale mukoze fundusa nakon resekcije želuca sekundarnim niskim nivoom antralnih hormona, uključujući gastrin (Dixon MF, 1986; Greenlee H, 1971; Correa P, 1990; Dewar P, 1984). Billroth II resekcija želuca koja predstavlja retrokoličnu ili anterokoličnu gastroenterostomu sa slepom vijugom, doprinosi manjem refluksu ima predispoziciju za pojavu hronične inflamacije i displazije, i nastanak karcinoma sa četvorostrukom višom stopom u odnosu na Billroth I proceduru. Značajna je važnost duodenalno-gastričnog refluksa u razvoju maligniteta u postoperativnom želucu je podržana eksperimentalnim studijama koje su ukazale na povećanje incidence karcinoma želudačnog patrljka na anastomozi nakon Billroth II resekcije želuca (Rugge M, 2000). Ovo je praćeno elongacijom proliferativne zone unutar želudačne mukoze i povećanjem vremena ćelijskog ciklusa (Sobala GM, 1993; Miwa K, 1993). Visoka učestalost epitelne displazije je takođe bila zabeležena u biopsijama humanim želudačnim patrljaka kasnih 1970-tih godina sa pojavom bilijarnog refluksa ili reaktivnog gastritisa kao promotera kancerogeneze (Watt PCH, 1983), ali većina njih je mogla predstavljati floridnu regenerativnu atipiju koja je sada poznato da se javlja kod reaktivnih gastritisa i primerima visoko gradusne displazije su verovatno manje učestale nego u predhodim studijama. Sa otkrićem i tretmanom *Helicobacter pylori* u lečenju peptičke ulkusne bolesti, broj resekcija želuca je značajno smanjen. Drugi faktori koji mogu da dovedu do razvoja kancerskog patrljka je pojavljivanje pojedinih ili multiplih polipa uglavnom hiperplastičnog tipa bliže stomi (Stemmermann GN, 1979).

2.8.5.6. MÉNÉTRIER-OVA BOLEST

Ménétrier-ovu bolest karakteriše izražena hipertrofija mukoze želudačnih nabora, produkcija mukusa i hiperhlorhidrija. Pregledom prikaza slučajeva, 15% pacijenata sa Ménétrier-ovom bolešću (gigantski hipertrofični gastritis) imalo je udruženi karcinom želuca, uključujući nekoliko slučajeva koji su potvrđivali progresiju od displazije mukoze ka nastanku karcinoma (Wood G, 1983). Pored pomenutog premaligniteta Ménétrier-ova bolest se ispoljava hipoproteinemijom i anemijom. Za nastanak ovog oboljenja okrivljuje se prekomerna ekspresija transformišućeg faktora rasta alfa (transforming growth factor alpha - TGF- α) i epidermalnog faktora rasta (epidermal growth factor - EGF) čiji se peptidi takođe vezuju za EGF receptor. Zbog izuzetne retkosti Ménétrier-ove bolesti teško je ispitati njenu povezanost sa nastankom karcinoma želuca u bilo kom kontrolnom obliku. Postojanje Ménétrier-ove bolesti nalaže sprovođenje periodičnih endoskopskih ispitivanja u cilju blagovremenog otkrivanja prekancerskih lezija. Molekularni, biohemijski i CT morfološki pregledi se primenjuju u evaluaciji Ménétrier-ove bolesti i multiplih polipa u cilju poboljšanja otkrivanja ranog karcinoma. Endoskopski ultrazvuk kod Ménétrier-ove bolesti (EUS) pokazuje tanak zid koji se obuhvata submukozu i tuniku muskularis propriju.

2.8.5.7. ULKUS ŽELUCA

Široko je prihvaćeno mišljenje da hronični duodenalni ulkus nije povezan sa povećanim rizikom za karcinom želuca što je i potkrepljeno podacima o smanjenom riziku iz literature (Hole DJ, 1987). Udruženost između hroničnog želudačnog ulkusa i karcinoma je manje jasna. Prethodno se smatralo da 10% ulkusa želuca može eventualno da progredira u karcinom želuca, u prilog ovoj tvrdnji stoji činjenica da se karcinom često pronalazio na ivici ulkusa a ne na njegovoj bazi.

Većina nedavnih prospektivnih studija zasnovanih na nalazima fleksibilne endoskopije i savremenim histološkim tehnikama nisu uspele da dokažu povećanje incidence karcinoma želuca kod pacijenata tretiranih konzervativno terapijom za hronični želučni ulkus u 5-ogodišnjem praćenju (Rollag A, 1984), dok su velike autopsione studije pokazale nižu nego očekivanu incidencu karcinoma u pacijenata sa endoskopskim nalazom znaka aktivnog ili izlečenog želučnog ulkusa (Hole DJ, 1987).

Rezultati ovih studija nisu potkrepljeni studijom koja je obuhvatila veliki broj švedskih pacijenata sa želučnim ulkusom koji nisu podvrgnuti hirurškom tretmanu, pokazala je da je odnos rizika za nastanak karcinoma želuca 1,8 nakon prosečnog perioda praćenja od 9 godina (Hansson L, 1996). Ova udruženost ako je realna može se objasniti udruženošću *Helicobacter pylori* infekcije kako sa benignim ulkusom želuca tako i sa karcinomom želuca. Povećani rizik kod pacijenata sa ulkusom korpusa želuca je bio veći u odnosu na prepilorični ulkus, odnosno i danas se vodi debata u vezi rizika nastanka karcinoma u hroničnom želučnom ulkusu tako da je i suviše rano da bi se zaključilo da proksimalni želučni ulkus prepiloričnog predela nema maligni potencijal.

2.8.5.8. AUTOIMUNI GASTRITIS I PERNICIOZNA ANEMIJA

Utvrđeno je još 1950-te godine da je perniciozna anemija udružena sa povećanim rizikom za karcinom želuca (Mosbech J, 1950; Magnus HA, 1958); međutim, danas se smatra da perniciozna anemija može da ima i tri puta veći rizik u opštoj populaciji (Hsing AW, 1993). Ovi podaci nisu iznenađujući sa obzirom na činjenicu da se perniciozna anemija karakteriše autoimunim hroničnim gastritisom korpusa koji je često udružen sa izraženom atrofijom, intestinalnom metaplazijom i hipo- ili ahlorhidrijom (Toh B-H, 1997). Atrofične promene u autoimunom gastritisu imaju tendenciju ka povećanju u stepenu razvoja i veličini širenja kod pacijenata starosti preko 50 godina (Kekki M, 1983). Takođe postoji povećana incidenca razvoja mukoznih polipa kod obolelih od perniciozne anemije i proporcionalno njenom procentu pokazuje adenomatoznu displaziju glandularnog epitela (Stockbrügger RW, 1983). Međutim, većina mukoznih polipa su mali karcinoidni tumori koji nastaju kao rezultat proliferativnog efekta dugotrajne hipergastrinemije na želučne nalik enterohromafilnim ćelijama (enterochromaffin-like - ECL) fundusa (Sjöblom SM, 1993). Tretman vitaminom B₁₂ nije protektivan protiv karcinoma želuca čak i 20 godina nakon konstantnog tretmana.

2.8.5.9. GENETSKA PREDISPOZICIJA

Kod karcinoma želuca dokazano je familijarno grupisanje tako da oko 8% karcinoma želuca pokazuje familijarnu komponente. U prvom stepenu srodstva sa pacijentom obolelim od karcinoma želuca skoro tri puta je učestalije obolevanje nego kod opšte populacije (LaVecchia C, 1992). Ovo se naročito pripisuje *Helicobacter pylori* infekciji koja postaje učestalija u familijama i potencijalnoj ulozi IL-1 genskog polimorfizma (El-Omar EM, 2000; El-Omar EM, 2001). Međutim danas postoje dobri dokazi da mutacija ćelijske linije u genu za E-cadherin (CDH-1), kalcijum zavisni ćelijski protein, su odgovorni za retku autozomno dominantnu hereditarnu formu karcinoma želuca kod mladih osoba. Ova forma karcinoma želuca je visoko penetrantna i okarakterisana je multiplim difuznim tumorima ili „signet ring cell” histološki tip koji ne nastaje na području intestinalne metaplazije (Guilford P, 1998). Pogođenim članovima porodice koji mogu biti otkriveni mutacionim specifičnim genskim testiranjem predlaže se profilaktička gastrektomija (Huntsman DG, 2001).

Familijarna adenomatozna polipoza (FAP) pokazuje mali rizik maligniteta kod polipoze debelog creva dok je gornji gastrointestinalni trakt daleko rizičniji. Iako se karcinom u zemljama Zapada je najčešće u okolini ampule Vateri i ostatka duodenuma prisutan na terenu FAP-a, malo je povećanje rizika za nastanak karcinoma želuca (Jagelman DG, 1988). Pacijenti sa hereditarnim nepolipoznim kolorektalnim karcinomo (HNPCC), koji nastaje mutacijom ćelijske linije jedne od DNA sa pogrešnom reparacijom gena hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1 i hPMS2, takođe imaju povećanu učestalost karcinoma želuca koji se karakteriše mikrosatelitnom nestabilnošću. Tumori nastali u mlađim godinama u poređenju sa sporadičnim neoplazmama su najčešće inestinalnog histološkog tipa, ali njihova koincidencija sa prisustvom *Helicobacter pylori* infekcije je izuzetno retka (Aarnio M, 1997).

Peutz-Jeghers sindrom (PJS) je radak nasledni autozomno-dominantni polipozni sindrom uzrokovan mutacijom LKB1/STK11 gena na hromozomu 19p (McGarrity TJ, 2000). PJS se karakteriše gastrointestinalnom polipozom uključujući kolon, tanko crevo i želudac i prisutnim mukokutanim pigmentnim depozitima na usnama i bukalnoj mukozi. Postoji povećani rizik maligniteta kod PJS, češće obuvatajući ekstragastrintestinalna mesta, ali i rizik na nastanka karcinoma želuca je takođe povećan kada se prevalentno pojavljuje u antrumu kod pacijenata u relativno mlađim godinama (Giardello FM, 1987).

Juvenilni ili hamartomatozni polipi su uglavno nađeni u tankom crevu dok su manje učestaliji u kolonu, rektumu i želucu. Javljaju se sporadično u solitarnoj formi, dok kod familijarne forme je obično multipli i zahvata druge lokalizacije gastrointestinalnog trakta. Pacijenti sa juvenilnom polipozom imaju povećani rizik za nastanak karcinoma želuca, kolorektuma i pankreasa.

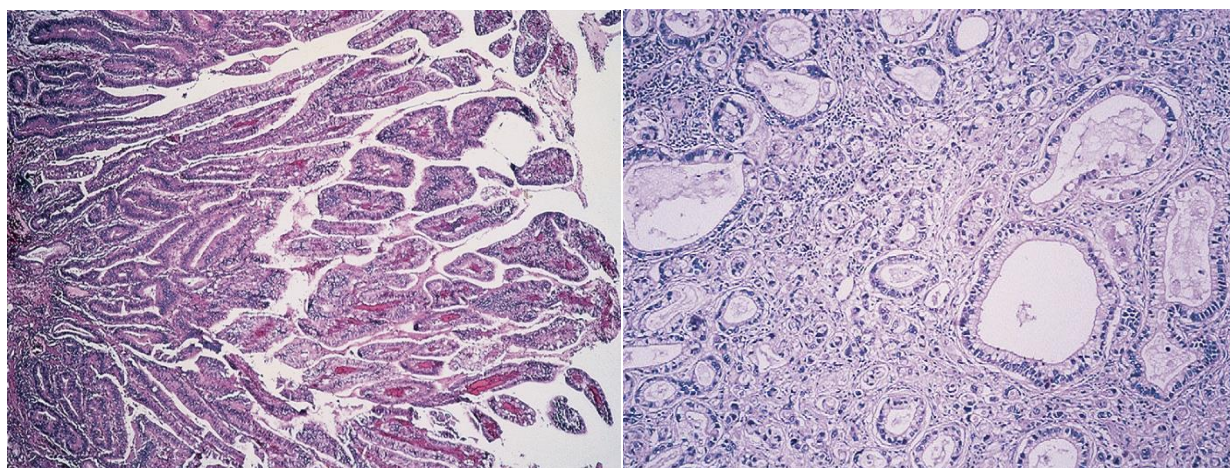
2.8.6. HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŽELUCA

Uprkos važnim razlikama u etiologiji, epidemiologiji i incidenci adenokarcinoma distalnog želuca u poređenju sa karcinomom kardije i ezofagogastrične juncije (oesophagogastric junction - OGJ), mikroskopska prezentacija ovih karcinoma je slična. Histološka klasifikacija adenokarcinoma želuca je komplikovana zbog mnogobrojnih i izraženih razlika u strukturi i/ili diferencijaciji ne samo između odvojenih karcinoma već i unutar individualnog tumora. Ipak postoji nekoliko histoloških klasifikacija, tako da su neke od njih su široko korišćene i one će biti ovde razmatrane. Faktori za klasifikaciju su bazirani na prisustvu ili odsustvu dobro definisane granice, protruzije, ekskavacije ili ulceracije, induracije i deformiteta. Klasifikacija se koristi kao vodič za metode postoperativnog tretmana i za procenu prognoze, kao i u epidemiološkim i statističkim analizama.

2.8.6.1. KLASIFIKACIJA SVETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE (WORLD HEALTH ORGANIZATION -WHO)

Klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization - WHO) uprkos histološkoj varijabilnosti adenokarcinome želuca deli na papilarne, tubularne, mucinozne i „signet ring cell” tip. Precizna dijagnoza tipa adenokarcinoma je zasnovana na jednom od četiri predominantna histološka oblika (Watanabe H, 1990).

Papilarni adenokarcinomi su dobro diferentovani egzofitični karcinomi sa elongiranim šiljastih ili tupim nalik prstima epitelijanim nastavcima obloženim cilindričnim ili kuboidnim ćelijama koje su spodržane fibrovaskularnim vezivnim matriksom jezgra (slika 38). Čelije teže da održe svoj polaritet. Neki tumori pokazuju tubularnu diferencijaciju (papilotubularni). Veoma retko prisutna je mikropapilarna arhitektura. Step en celularne atipije i mitotski indeks variraju. Može biti prisutna teška nuklearna atipija. Tumorska invazija je ovičena oštrom demarkacijom od okolnih struktura, tako da tumor može biti infiltrisan akutnim i hroničnim imflamatornim ćelijama. Ovaj tumor tipično raste kao polipoidna masa unutar lumena želuca.

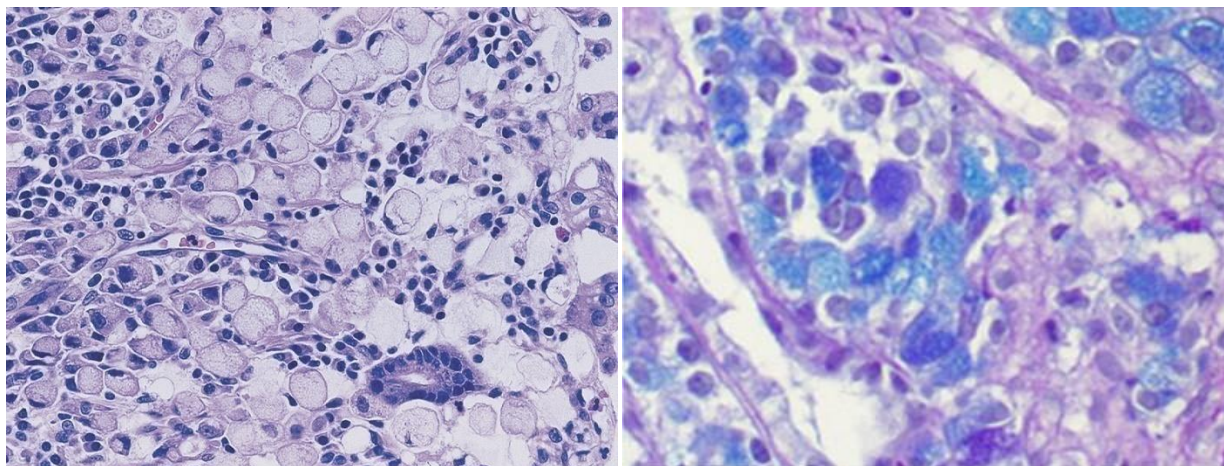


Slika 38. Mikroskopski prikaz papilarnog tipa karcinoma želuca (duž papilarne projekcije raspoređene su neoplastične ćelije)(levo) i tubularnog tipa adenokarcinoma želuca (neoplazma je sastavljena od dobro formiranih tubula, neke od njih su cistično dilatirane)(desno). (Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

Tubularni adenokarcinomi se sastoje od dilatiranih i razgranatih tubula različitih dijametara; acinusna struktura može biti prisutna. Individualne tumorske ćelije su kolumnarne, kuboidalne ili spljoštene od strane intraluminalnog mucina (slika 38). Svetle ćelije takođe mogu biti prisutne. Stepent citološke atipije varira od niskih ka visoko gradusnih (Endoh Y, 1999; Nishikura K, 1997). Slabo diferentovana varijanta se ponekad naziva solidni karcinom. Tumori sa istaknutom limfoidnom stromom se ponekad nazivaju medularni karcinomi ili karcinomi sa limfoidnom stromom (Watanabe H, 1976). Stepent dezmoidoplazije varira i može biti jako upadljiv.

Mucinozni karcinomi (mukoidni ili koloidni karcinomi) u više od 50% tumora sadrže veliku količinu ekstracelularnog mucina. U nekim tumorima ćelije formiraju žlezde koje su obložene kolumnarnom mukus sekretujućim epitelom zajedno sa intersticijalnim mucinom (dobro diferentovan tip). Kod ostalih tumora postoje razdvojene grupe ćelije potopljenih u jezercima mucina (slabo diferentovan tip). Takođe može biti prisutan mucin i u interglandularnoj stromi. Razasute ćelije „signet ring cell” karcinoma kada su prisutne ne dominiraju histološkom slikom. Gradiranje mucinoznih adenokarcinoma je nepouzđano u tumorima koji sadrže svega nekoliko ćelija. Termin mucin-produkujući nije sinonim sa mucinom u ovom kontekstu.

„Signet ring cell” tip karcinomi ne formiraju tubule, sastavljeni su u više od 50% slučajeva od izolovanih ili od malih grupa velikih ćelija sa intracitoplazmatskim mucinom ali takođe sadrže i ćelije bez mucina kao i ćelije sa eozinofilnom granularnom citoplazmom koje sadrže neutralni mucin. Superficialno, ćelije tumora leže razasute u lamini proprijii i prostiru se između želudačnih kripti i žlezdi (slika 39).



Slika 39. Mikroskopski prikaz „signet ring cell” karcinoma želuca sa karakterističnim prisustvom prominentnih intracitoplazmatskim kapljicama mucina i uvećanim, ekscentrično lokalizovanim i spljoštenim jedrom (hematoxylin and eosin stain, $\times 400$) (levo) i intracitoplazmatski mucini u neoplastičnoj ćeliji obojeno plavo (Alcian-Pas) (desno).

(Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition.

Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

Tumorske ćelije imaju pet morfoloških tipova: 1) nukleus ćelije je odgurnut nasuprot ćelijskoj membrani kreirajući klasičnu ćeliju izgleda prstena pečata usled ekspanzije, globoidne, optički svetle citoplazme. Ove ćelije sadrže kisele mucine i prebojavaju se Alcain plavim na pH 2,5; 2) drugi difuzni karcinomi sadrže ćelije sa centralnim nukleusom nalik histiocitima, i pokazuju malu ili su bez mitotske aktivnosti; 3) male, duboko postavljene eozinofilne ćelije sa upadljivim, ali sitnim citoplazmatskim granulama koje sadrže neutralne mucine; 4) male ćelije sa neznatnom količinom, ili bez mucina, i 5) anaplastične ćelije sa neznatnom količinom, ili bez mucina. Ovi ćelijski tipovi izmešani su uzajamno i određuju različite tumorske proporcije. „Signet ring cell” tumorske ćelije takođe mogu formirati ragranate ili delikatne trabekularne glandularne oblike i oni mogu da pokažu zonalni ili solidni raspored.

„Signet ring cell” karcinomi su infiltrativni; broj malignih ćelija je komperativno mali a dezmozplazija može biti izražena. Specijalna bojenja, uključujući mucinsko bojenje (PAS, mucicarmine, ili Alcain blue) ili imunohistohemijsko bojenje sa antitelima na citokeratin, pomažu otkrivanju sporadično rasutim tumorskim ćelijama u stromi. Citokeratin imunobojenja u većem procentu otkrivaju neoplastične ćelije nego mucin bojenja. Nekoliko stanja imitiraju „signet ring cell” karcinom uključujući „signet ring lymphoma”, lamina propria mucifag, ksantome i odvojene ili ćelije detritusa udružene sa gastritisom. Tumorske ćelije „signet ring cell” karcinoma su često prožete fibroznom stromom i imaju tendenciju difuzne infiltracije kroz tuniku muskularis propriju i tuniku serozu želuca. Tumori koji koje čine predominantno „signet ring cell” ćelije su najčešći u distalnom želucu i prisutni su kod mlađih pacijenata (Wang HH, 1986). Svi od ovih navedenih tipova sa izuzetkom od „signet ring cell” mogu biti gradirani kao dobro, umereno ili slabo diferentovani.

Ming	Laurén	WHO	Goseki
Expanding	Intestinal type	Intestinal type Papillary adenocarcinoma Tubular adenocarcinoma	Well-differentiated tubules, intracellular mucin poor Well-differentiated tubules, intracellular mucin rich
Infiltrating	Diffuse type	Diffuse type Signet ring cell carcinoma Mucinous adenocarcinoma	Poorly differentiated tubules, intracellular mucin poor
	Indeterminate type	Undifferentiated carcinomas Adenosquamous carcinoma Squamous carcinoma Small cell carcinoma Others*	Poorly differentiated tubules, intracellular mucin rich

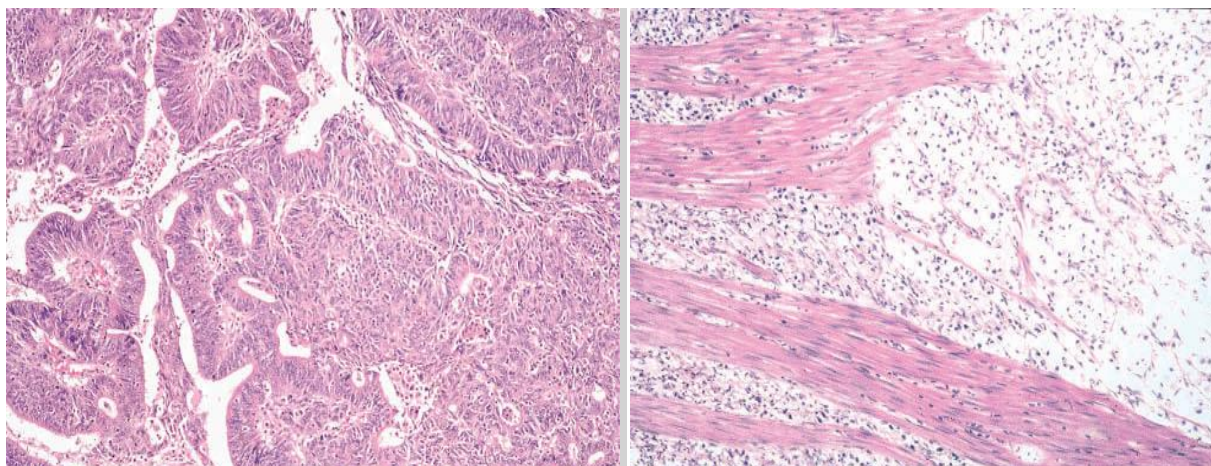
*Rare morphologic variants are classified under this heading.
WHO, World Health Organization.

Tabela 6. Klasifikacioni sistemi adenokarcinoma želuca.
(Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition.
Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

2.8.6.2. LAURÉN-OVA KLASIFIKACIJA

Laurén-ova klasifikacija je dokazala svoju korisnost u evaluaciji prirode istorije karcinoma želuca a naročito njegovu udruženost sa faktorima okoline, trendom incidence, njegovom prirodom nastanka i prekarceroznim lezijama. Lezije su klasifikovane u jedan od dva glavna tipa: intestinalni ili difuzni (Lauren P, 1965). Tumori koji sadrže približno jednaku količinu intestinalne i difuzne komponente su nazvani mešoviti karcinomi. Karcinomi koji su toliko nediferentovani da bi se jasno smestili u bilo koju kategoriju nazivaju se indeterminisani.

Intestinalni karcinomi su prepoznatljiviji po predominaciji glandularnog epitela sa ćelijama sličnim intestinalnim kolumnarnim ćelijama, koji je udružen sa papilarnim formacijama ili solidnim komponentama. Intestinalni karcinomi se rangiraju od dobro diferentovanih do umerenih diferentovanih tumora, i slabo diferentovanim tumorima na uznapredovaloj margini (slika 40). Glandularni epitel se sastoji od velikih pleomorfnih ćelija sa velikim hiperhromatskim jedrom često sa brojnim mitozama. One su obično dobro polarizovane kolumnarne ćelije, ponekad sa izraženim četkastim ivicama i peharastim ćelijama. Čelijska kohezija intestinalnog karcinoma je dobra i tumor ima dobru demarkaciju. Sekretija mucina je različita i pojavljuje se fokalno u citoplazmi razasutih ćelija ili ekstracelularno u lumenu neoplastičnih žlezdi. Tipično je da intestinalni karcinomi nastaju na području intestinalne metaplazije. Mucinozni fenotip ovih karcinoma je intestinalni, gastrični i gastrointestinalni.



Slika 40. Mikroskopski prikaz intestinalnog tipa gastičnog adenokarcinoma pokazuje showing a mixed tubular and papillary pattern on the right and left, respectively (levo) i difuznog tipa adenokarcinoma showing signet ring cells infiltrating the muscularis propria (desno). (Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Geraint T, Williams GT. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. Fourth Ed. Berlin: Blackwell Verlag GmbH, 2003.)

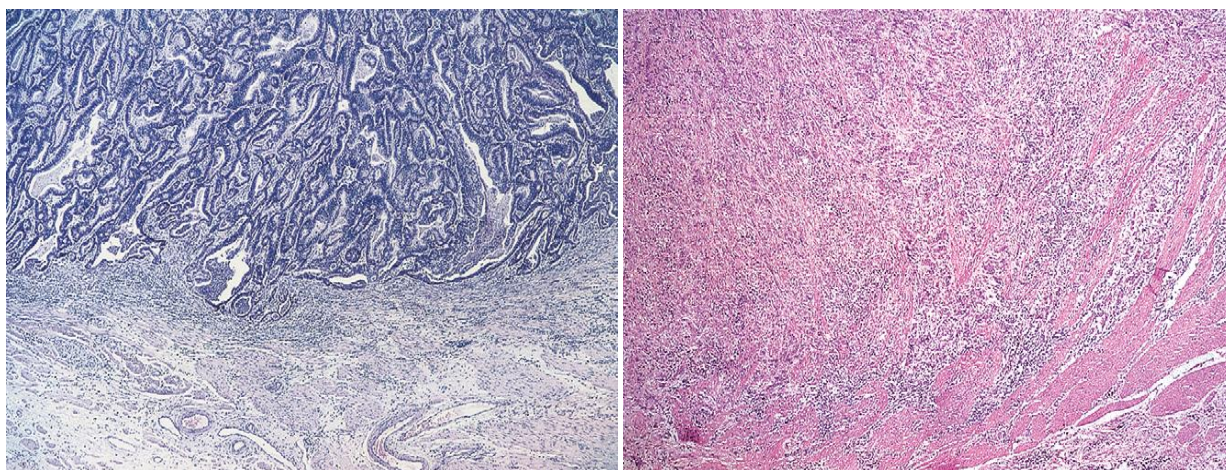
Difuzni karcinomi su nalik „signet ring cell” karcinomima u WHO klasifikaciji. Oni se predominantno sastoje od slabo kohezivnih ćelija koje difuzno infiltrišu želudačni zid sa malo ili bez žlezdanih formacija. Ćelije su okrugle i male, nejasne citoplazme, regularnog hiperhromatskog piknotičkog jedra, smeštene kao pojedinačne ili u grupama, nalik žlezdama ili retikularnoj formaciji. Ćelije difuznog karcinoma su loše povezane i pokazuju lošu demarkacionu marginu. Mitotski indeks je niži dok je dezmozoplazija više izraženija i udužena je sa inflamacijom i manje evidentna kod difuznog tipa karcinoma u odnosu na intestinalnog tipa karcinoma. Žlezdana formacija je neprimetna osim ponekada u površinskom delu tumora. Sekretija mucina je zajednička i prisutna je u čitavom tumoru.

„Signet ring” ćelije su prisutne kod oba tipa karcinoma i sa prisutnim ekstracelularnim mucinom u stromi. Proliferacija vezivnog tkiva je više izraženija i infiltracija inflamatornih ćelija je manje izraženija nego kod intestinalnog tipa karcinoma. Od 1344 inicijalno opisanih tumora od strane Laurén-a, 53% su bili intestinalnog, 33% difuznog tipa i ostatak neklasifikovani. Kasnije su uključeni tumori koji sadrže jednake proporcije intestinalnog i difuznog tipa ili tumori koji su bili nediferentovani sa solidnim oblikom rasta izgrađenih od razgranatih ćelija. U opšteno intestinalni tip je češći kod starijih i kod muškaraca dok je difuzni tip je približno jednako zastupljen kod oba pola a prosečno je zastupljeniji kod mlađih.

Globalno smanjenje incidence karcinoma želuca pojavljuje se kao rezultat smanjenja intestinalnog tipa karcinoma dok učestalost difuznog tipa ostaje konstantna. Neklasifikovani tip se karakteriše relativno retkim slučajevima karcinoma želuca koji se pojavljuju kod pacijenata ispod 40 godina, i oni se sreću u naslednim karcinomima želuca zbog ćelijske mutacije E-cadherin-a (Rugge M, 1999). Do nedavno veoma dobro diferencovana varijanta intestinalnog tipa karcinoma je opisana da se pojavljuje udužena sa kompletnom (tip I) intestinalnom metaplazijom (Endoh Y, 1999). Ovaj varijanta nastaje predominantno na telu želuca i veoma lako može biti neprimećena na endoskopskom pregledu i biopsiji zbog subtilnih histoloških karakteristika maligniteta. Intramuskularni elementi su dosta nalik regenerativnim promenama unutar intestinalne metaplazije. Citološka atipija je blaga ali tumorske žlezde pokazuju distorziju arhitekture sa grananjem i torzivitom.

2.8.6.3. MING-OVA KLASIFIKACIJA

Ming-ova klasifikacija deli karcinome želuca na ekspanzivne (67%) i infiltrativne (33%)(Ming SC, 1977). Ekspanzivni tip potiskuje okolne strukture, poseduje relativno dobro demarkiranu periferiju i formira diskretne tumorske noduluse. Do dva puta je češći kod muškaraca. Tumorske ćelije ekspanzivnog tipa su okružene malom količinom fibroznog tkiva sa varijabilnim ćelijskim odgovorom. Često je udružen sa intestinalnom metaplazijom u obližnjoj mukozi. Ekspanzivni tip ove klasifikacije je pandam intestinalnom tipu Laurén-ove klasifikacije. Infiltrativni tip je maligniji i karakteriše se intezivnijim širenjem tumorskih ćelija sa slabim imlamatornim ćelijskim odgovorom i kolagenom stromom. Infiltrativni tip karcinoma pokazuje difuzno širenje sa infiltracijom margine (slika 41). Udruženost sa intestinalnom metaplazijom je manje učestalija. Ovaj tip je podjednako prisutan i kod žena i kod muškaraca, dok se oba tipa pojavljuju predominantno kod pacijenata preko 50 godina ali je infiltrativni tip karcinoma više ušestaliji kod osoba ispod 50 godina. Ming-ova klasifikacija se može primeniti samo u reseciranim preparatima, ali ne i u biopsijskim uzorcima.



Slika 41. Mikroskopski prikaz Ming-ove klasifikacije karcinoma želuca,ekspanzivni (levo) i infiltrativni tip (desno). (Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

2.8.6.4. MULLIGAN-OVA I REMBER-OVA KLASIFIKACIJA

Mulligan-ova i Rember-ova klasifikacija deli karcinome želuca u karcinome mukusno ćelijskog tipa, intestinalnog i pilorokardično žlezdanog tipa (Mulligan RM, 1975). Pilorokardično žlezdani tip karcinoma želuca je kasnija varijanta karcinoma koja razdvaja ovu klasifikaciju od Laurén-ove klasifikacije, i kao što samo ime kaže, ova varijanta tipa karcinoma se pojavljuje u kardiji ili pilorusu. Karcinomi ovog tipa su dobro demarkisani egzofitični tumori, učestali is a površinskom ulceracijom. Češći su kod muškaraca a karakterišu se mikroskopski žlezdama različite veličine obložene stratifikovanim ili pojedinačno orjentisanim cilindričnim ćelijama kod kojih su često prisutne vakuole ili jasne ćelijske promene i dobro se boje acid-Schiff (PAS).

2.8.6.5. GOSEKI-EVA KLASIFIKACIJA

Goseki-eva klasifikacija pokušava da uključi nediferentovane karcinome kao najčećeg tipa karcinoma želuca. Zasnovana je na tumorskoj histologiji i uključuje četiri grupe karcinoma podeljenih na osnovu tubularne diferencijacije i intracelularne produkcije mucina (Goseki N, 1992). Grupa I se sastoji od dobro diferencovanih tubula sa slabom produkcijom intracelularnih mucina; grupa II od dobro diferencovanih tubula sa bogatim intracelularnim mucinom; grupa III ima nedovoljnu diferencijaciju tubula i slabu produkciju intracelularnih mucina i grupa IV karcinoma su slabo diferencovani tubuli sa obilnim intracelularnim mucina.

2.8.6.6. CARNEIRO-VA KLASIFIKACIJA

Carneiro predlaže novu klasifikaciju koja je zasnovana na četiri histološka tipa (Carneiro F, 1997). Ova klasifikacija uključuje žlezdani i izolovani ćelijski karcinom, koji su upravo ekvivalenti intestinalnom i difuznom tipu karcinoma Laurén-ove klasifikacije, a solidne varijante izgrađene su od trabekula ili ostrva nediferencovanih ćelija bez žlezdanih formacija, dok se mešoviti tip sastoji od žlezdi i izolovanih tipova ćelija. Žlezdani tumori su najčećši u studijama portugalske populacije a praćeni su mešovitim, solidnim i izolovanim ćelijskim tipom u opadajućem nizu.

2.8.6.7. REZIME RAZLIĆITIH HISTOLOŠKIH KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŽELUCA

Klasifikacije karcinoma želuca imaju za cilj uređivanje tumora u specifićno definisane grupe i podgrupe. Tumori jedne grupe, nisu replika jedan drugom, ali sliće jedan drugom, ili su slićni sa nekim iz ostalih grupa. Individualno tumori pokazuju široki raspon histološke strukture i karakteristika, te su tumori podeljeni na podgrupe unutar grupa. Sa kliniķkog i onkoloķkog stanovišta, grupe i podgrupe tumora pokazuju različite biološke osobine koje određuju različitu prognozu. Histološka podela karcinoma želuca u sućtini je biološka i prognostićka. Gradiranje tumora u individualnoj histoloķkoj grupi pokazuje da stepen diferencijacije korelirila sa bioloķkom agresivnoću i prognozom. Sistem gradiranja podrazumeva stepen citološke i histološke slićnosti tumora i normalnog tkiva želuca, kao i njihovu nuklearnu abnormalnost i mitotsku aktivnost.

Da bi se dobio maksimalni benefit histoloķkih klasifikacija karcinoma želuca potrebno je u potpunosti ispuniti sledećih kriterijuma:

- 1) trebala bi bila lako promenjiva različitim patolożima ida bude reproduktibilna;
- 2) trebala bi biti od pomoći u proceni prognoze različitih tipova karcinoma želuca, i
- 3) trebala bi da se odnosi na histogenezu i ako je moguće etiologiju nekoliko tumorskih tipova.

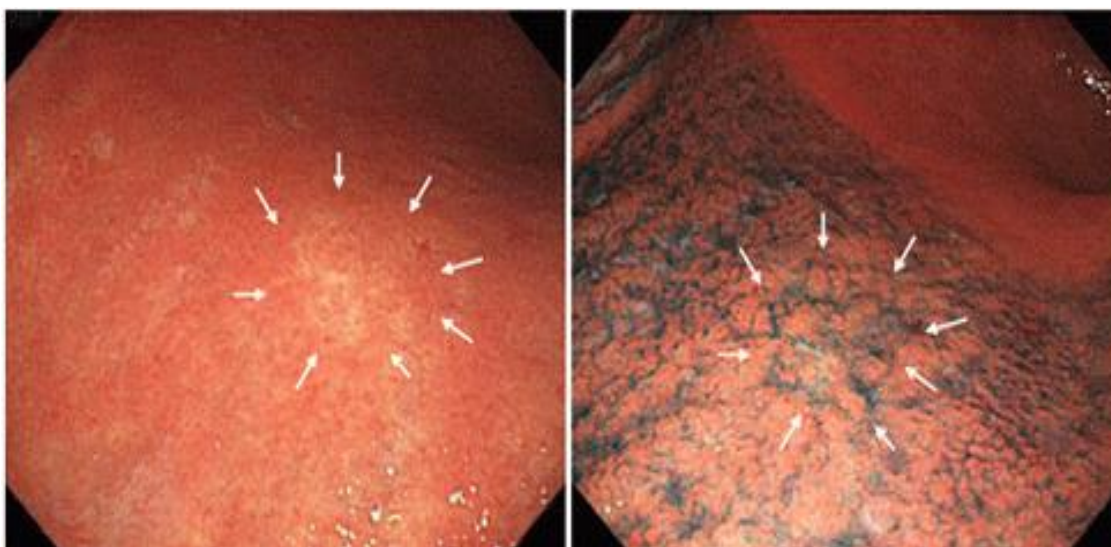
Ni jedna od trenutnih klasifikacija ne zadovoljava sve ove kriterijume. Iako su WHO i Laurén-ova klasifikacija široko korišćene one se ne pojavljuju kao merila prognoze karcinoma želuca. Stoga, WHO klasifikacija je nesumljivog znaćaja kao standardna deskriptivna klasifikacija u rutinskoj praksi i sluţi kao baza za ispunjenje internacionalne uniformnosti (Pagnini CA, 1982). Laurén-ova klasifikacija je široko korišćena u kliniķkim istraţivanjima i planiranju onkahirurške terapije. Većina studija u ovom kontekstu ukazuje da proporcija intestinalnog tipa karcinoma je veća u oblastima visoke incidence karcinoma želuca i da je incidence u opadanju. Dufuzni tip se pojavljuje u mlađih osoba i postoji podjednaka zastupljenost u muškaraca i žena. Incidenca ovog tipa se javlja kao nepromenjena.

Jedan nedostatak ovih klasifikacija je da su većina karcinoma heterogeni i da sadrţe različite različite tumorke oblike, a procena predominantne komponente je teška. Neki izveštaji ukazuju da

je Ming-ova klasifikacija prognostičke vrednosti u kojoj espanzivni tumori imaju bolju prognozu nego slični uznapredovali karcinomi infiltrativnog tipa (Roy P, 1998). Druge studije su napravile prognostičku značajnost za Goseki-ovu klasifikaciju tako da mukusni tumori (Goseki tip II i IV) imaju lošiju prognozu nego tumori sa oskudnim mukusom (Goseki tip I i III)(Martin IG, 1994). Pobornici Carneiro-ove klasifikacije su pronašli da mešoviti tip tumora, koji čini 38,5% slučajeva studija, ima mnogo lošiju prognozu nego ostala tri tipa a multivarijatne analize pokazuju da klasifikacija ima nezavisnu prognostičku značajnost koja je druga samo na TMN klasifikaciji. Buduća procena ovog sistema klasifikacije od strane drugih grupa je jasno zagarantovana. Više od polovine karcinoma želuca je komplikovano za klasifikaciju jer su pluriformni i različiti u nekim pojedinostima. Intestinalni tip karcinoma korespondira sa tubularnim, papilarnim ili mucinoznim adenokarcinomima (AC), dobro ili srednje diferentovanim. Difuzni tip karcinoma je „signet ring cell” karcinom, slabo diferentovan ili nediferentovan karcinom. Ming-ov ekspanzivni tip korespondira sa Lauren-ovim intestinalnim tipom, a infiltrativni sa difuznim tipom. Dobro diferentovani (G1) AC je sa regularnom žlezdanom strukturom i često liči na metaplastični intestinalni epitel. Umereno diferentovani (G2) AC je intermedijalni tip, između dobro i slabo diferentovanog. Slabo diferentovani (G3) AC sastavljen je od visoko iregularnih žlezda, koje se teško prepoznaju. Signet ring cell karcinomi su po definiciji slabo diferentovani (G3). Adenokarcinomi i skvamocelularni karcinomi mogu biti gradirani kao i na drugim organima. Karcinomi malih ćelija i nediferencirani karcinomi odnose se na nediferentovane (G4). Dok Lauren-ovom intestinalnom tipu karcinoma može odgovarati G1-G2, ali retko i G3, difuzni tip je označen kao tip visokog stepena (G3,G4). Ovakva podela i gradiranje imaju veliki klinički značaj u razumevanju i prepoznavanju biološke agresivnosti tumora, posebno u metastatskoj diseminaciji.

2.8.7. RANI KARCINOM ŽELUCA - EARLY GASTRIC CANCER

Rani karcinom želuca (Early gastric cancer - EGC) se definiše kao karcinom koji je limitiran na mukozi ili mukozi i samo submukozi, nezavisno da li je evidentirano prisustvo metastaza u limfnim nodusima. Nakon histoloških ispitivanja rani karcinom želuca može biti podeljen u dve grupe, intramukozan i submukozan karcinom (slika 42), ali oba tipa poseduju potencijal za pojavu limfonodusnih metastaza. Termin „early” rani od strane Japanskih patologa ne označava stadijum u genezi karcinoma već se odnosi za karcinom želuca koji može biti kurativan (Murakami T, 1971). Studije ovih karcinoma pokazuju da neki mogu ostati ograničeni u superficijalnom sloju mukoze želuca nekoliko godina iako se šire lateralno do određenog stepena, dok drugi penetriraju brzo u želudačni zid i mogu tada da infiltrišu u submukozu i kada su dijametra samo 3-5 mm (Oohara T, 1982; Kodama Y, 1983). Primeri otkrivenog ranog karcinoma želuca istraživani tokom godina u različitim zemljama su nazivani brojnim terminima, superficijalni šireći karcinom (Stout AP, 1942), površinski karcinom (Mason MK, 1965) i „cancer gastrique au début” (Gutmann RA, 1933). Kao rezultat „screening” programa u Japanu zabeležen je povećana incidence ranog karcinoma želuca.

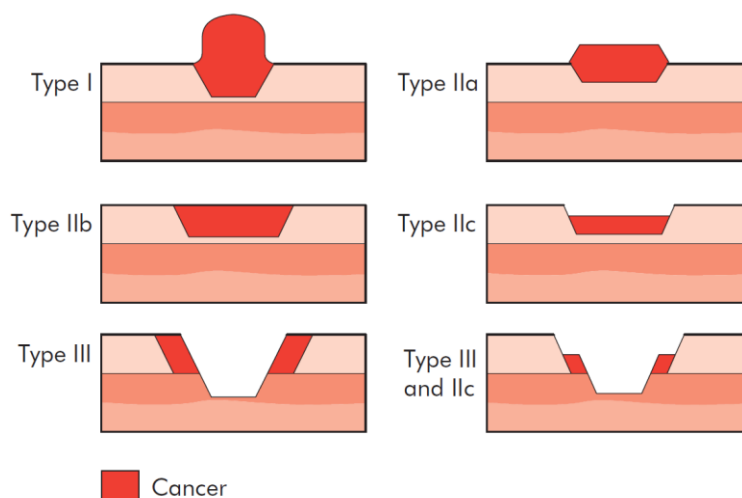


Slika 42. Endoskopski prikaz tipa uzdignutog (tip IIa) „early” ranog karcinoma želuca (levo). Primena methylene blue bojenja (hromoendoskopija) u poboljšanju detekcije EGC-a (desno). (Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

Kliničke osobine EGC-a se razlikuju od karakteristika uznapredovalog karcinoma želuca i više su slične displastičkim. Prosečno se EGC javlja u mlađim životnim godinama i trajanje simptoma koji su više nalik benignom ulkusu nego uznapredovalom karcinomu želuca je generalo duže (Everett SM, 1998). Gubitak telesne težine je retko prisutan. Postoje podaci da pažljivo endoskopsko ispitivanje sa biopsijom kod pacijenata preko 40 godina sa prisutnim dispeptičkim simptomima značajno ukazuju na povećanu incidencu slučajeva karcinoma želuca dijagnostikovanih u ranom stadijumu (Hallissey MT, 1990; Tsukuma H, 2000). Iako se incidence karcinoma želuca koji je dijagnostikovao kao EGC povećao u proteklih 30 godina (Sue-Ling HM, 1993), ovo stanje je još uvek relativno retko u Engleskoj i čini manje od 20% svih slučajeva karcinoma želuca. Nasuprot njima, u Japanu, EGC predstavlja visoki procenat resektovanih želudaca (Everett SM, 1998; Ikeda Y, 1994). Ovo se bez sumnje odnosi na „screening” populaciju karcinoma želuca zbog razlike u histološkoj interpretaciji između japanskih i Zapadnih patologa koja igra veliku ulogu u tom pogledu; veliki broj slučajeva koji su interpretirani od strane Zapadnih patologa kao visoko gradusne displazije kod japanskih patologa su dijagnostikovane kao karcinomi (Lauwers GY, 1999).

2.8.7.1. MAKROSKOPSKE OSOBINE I KLASIFIKACIJA RANOG KARCINOMA ŽELUCA

Na osnovu makroskopskog izgleda na endoskopiji i postgastrektomijskom specimenu „early” rani karcinom želuca po klasifikaciji Udruženja japanskih gastroenteroloških endoskopista podeljen je na tri glavna tipa i tri podtipa (tabela 6). Kombinacije tipova su češće od pojedinačnih tipova i zabeležene su moguće kombinacije pet tipova. Kada se opisuje određena lezija dominantna makroskopska osobina se prva postavlja u opisu, npr. e.g. III + IIc, IIc + III, IIa + IIc. Sa obzirom na to da postoji dobra povezanost između endoskopskog prepoznavanja „early” ranog karcinoma želuca od strane iskusnog posmatrača i njegove posledične potvrda na mikroskopskom ispitivanju postgastrektomijskog specimena, treba napomenuti da slično pojavljivanje može rezultirati i od „early” ranog i od uznapredovalog karcinoma želuca na fiksiranom specimen. U nekim slučajevima EGC može biti teško otkriven čak i na postgastrektomijskom specimenu (slika 43), naročito ravne (tip IIb) lezije i tkz. „minute” karcinomi. Stoga, veoma je neophodna pažljiva eksploracija postgastrektomijskog specimena od strane iskusnih patologa i adekvatna uzorkovanje za histološki pregled. Depresivne i ulcerozne lezije (tip IIc i III) su češće od uzdignutih lezija (tip I i IIa) (Ohta H, 1987; Johansen A, 1981; Gardiner KR, 1990).



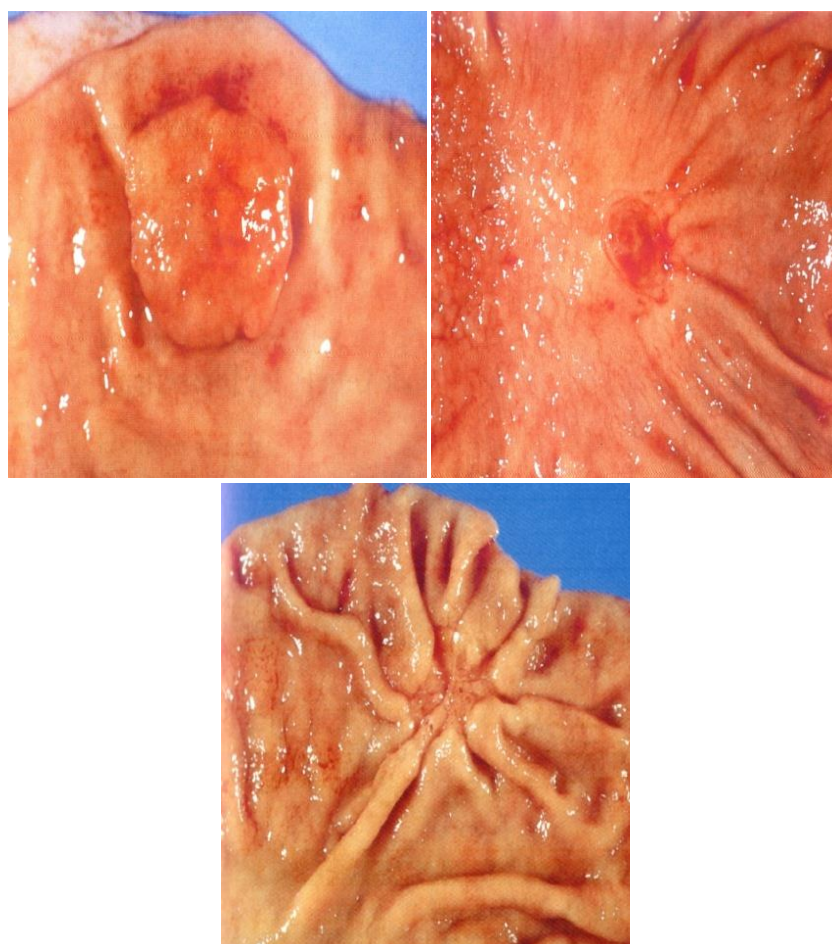
Slika 43. Endoskopska klasifikacija „early” ranog karcinoma želuca iz 1962. godine po JRS GC (The Japanese Research Society for Gastric Cancer): tip I - protrudirajući, tip IIa - superficijalni elevirajući, tip IIb - superficijalni ravni, IIc - superficijalni depresivni, tip III - udubljeni. (Williams NS, Bulstrode CJK, O’Connell PR. Bailey & Love’s Short Practice of Surgery. 25th ed. United Kingdom, London: Edward Arnold Ltd, 2008; 1045-1079.)

Neki kliničari predlažu da podela EGC na ekskaviranu i proturbiranu formu je samo informativna (Hermanek P, 1973). Ipak, nema sumnje da Japanska klasifikacija rezultira mnogo pažljivijom procenom gastrične mukoze od strane endoskopista u pogledu različitosti i često ekstemne suptilnosti, što objašnjava povećanje proporcije dijagnostikovanog EGC u odnosu na zemlje van Japana.

EGC je lokalizovan predominantno na korpusu i antrumu želuca. Kardija je zahvaćena u svega nekoliko slučajeva (Eckardt VF, 1990; Ohta H, 1987; Gardiner KR, 1990). Lezije su multifokalne u 14% slučajeva (Everett SM, 1997) i fokusi displazije mogu biti prisutni u okolnoj mukozi. Iz ovog razloga patolog treba pažljivo pogledati mukoznu površinu resektiranog specimen i uzeti multiple blokove biopsija da bi se obezbedila resekciona margina koja ne bi smela biti obuhvaćena sinhrono karcinomom ili displazijom. Većina EGC lezija su manje od 4 cm u dijametru, iako pojedinačno one mogu da dostignu do 8 cm ili više (Ohta H, 1987; Kurihara N,

1998). Mali procenat tumora je dimenzija 5 mm ili manji. Ove lezije su klasifikovane kao „minute” karcinomi, i teže da budu ravne lezije i stoga se teško otkrivaju endoskopski (Everett SM, 1987; Mori M, 1989).

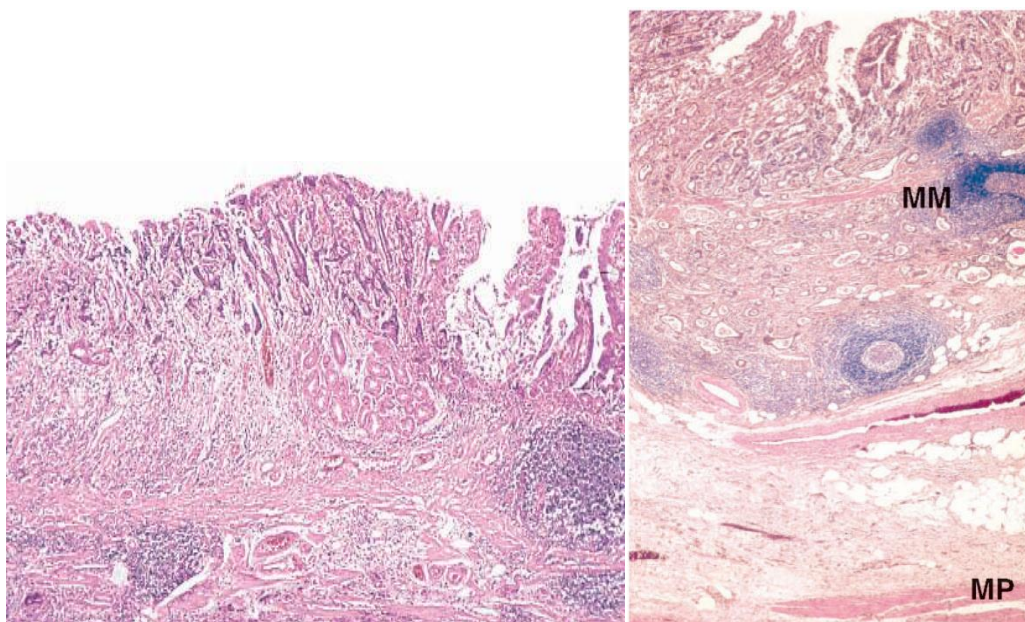
Opšte je usaglašen stav da se dobro diferentovani karcinomi često nalaze kod tipa I. Slabo diferentovani histotipovi su, češće, karakteristika depresirajućih (IIc i IIc+III) tipova. Tip I tumora je nodularna ili polipoidna lezija neravne površine. Tip IIa (površni, ravni elevirani tip) je blaga elevaciona lezija, dvostruke debljine mukoze, oko 5 mm. Tip IIb lezije (površni i ravni tip) su približno u nivou mukoze i tip IIc lezije (površni i blago ulegnuti tip) imaju plitku depresiju. Tip IIc karcinoma je najčešća i najznačajnija lezija u kliničkoj dijagnozi. Erozivna površina ovog karcinoma je blago ulegnuta u odnosu na okolnu mukozu. Tip III karcinoma pokazuje duboku ekskavaciju, nalik ulkusu, sa uskim pojasom karcinomatoznog tkiva duž ulkusne granice. Može da liči na benigni ulkus. Kod kombinovanih tipova ranog karcinoma, dolazi do pojave simultanog prisustva dva ili više tipova u jednoj leziji. Tip koji zahvata veću površinu označava se kao prvi, bez obzira na histogenezu. Najčešće kombinacije su IIa+IIc, IIc+IIa, IIb+IIc, IIc+III, III+IIc. U skladu sa Japanskim udruženjem za istraživanje karcinoma želuca (JRS GC), želudac je podeljen na gornji (C), srednji (M) i donji (A) segment. Rane forme karcinoma želuca se najčešće detektuju u M regionu (44,6%), potom u A (39,3%) i C regionu želuca (16,1%).



Slika 43. Makroskopski prikaz postgastrektomijskog specimen: tipa I - izbočenog (levo), tipa IIc - superficijalnog depresivnog (sredina) i tipa III - udubljenog „early” ranog karcinoma želuca. (Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT. Morson and Dawson’s Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003.)

2.8.7.2. HISTOLOGIJA RANOG KARCINOMA ŽELUCA

Miroskopski prikaz EGC je sličan uznapredovalom karcinomu želuca (slika 44). Podelom prema Laurén-ovoj klasifikaciji (Lauren P, 1965) većina su intestinalni karcinomi; približno jedna trećina su dufuzni, dok su mešoviti tumori retki (Everett SM, 1997). Prema WHO klasifikaciji većina karcinoma su tubularnog ili „signet ring cell” tipa. Uzdignute lezije (tip I i IIa) su obično dobro diferentovane i intestinalnog su tipa (Ohta H, 1987; Johansen A, 1981) dok ravne lezije (tip IIb) i većina depresivnih ili ulcerativnih tumora su slabo diferentovani i intestinalnog ili difuznog tipa. Dijagnoza karcinoma na osnovu biopsije koja je uzorkovana iz lezije suspektne na postojanje „early” ranog karcinoma želuca ne mora biti sasvim decidirana. Prisustvo malog broja diferentovanih ili „signet ring” ćelija u lamini pripriji može lako izostati i njihova detekcija može biti olakšana rutinskim bojenjem mucina (Yamashina M, 1986). Usput govoreći mucifagi i vakuolizovane ćelije želudačne ksantelazme mogu biti pogrešno protumačene kao ćelije difuznog karcinoma. Obraćanje pažnje na nuklearnu morfologiju i primena imunohistohemijskih epitelijalnih i makrofagalnih markera omogućuju izbegavanje ovog problema u histološkoj dijagnostici. Karcinomi moraju biti razlikovani od epitela u regeneraciji koji može pokazati nuklearni pleomorfizam, hiperhromatizam, povećanu mitotsku aktivnost i nalikovati tubularnom ili intestinalnom tipu karcinoma. Osobine koje favorizuju benignu atipiju uključuju homogenu bazofiliju nukleusa (iako mogu biti pleomorfni), mali uniformni nukleolusi, maturacija ćelija usmerenih ka luminalnoj površini i gradualna tranzicija sa okolnim epiteliumom. Sa druge strane, neoplazma je favorizovana kada postoji iregularni nuklearni pleomorfizam, nukleolusi su veliki i iregularni, ne postoji površinska maturacija i prelaz sa okolnim epiteliumom je nagao.



Slika 44. Mikroskopski prikaz intramukoznog „early” ranog karcinoma želuca. Tumorske ćelije infiltrišu superficijalni sloj mukoze, ispod koga se nalazi inflamacija koja se širi unutar muscularis mucosae sa limfoidnim agregacijom (levo). Mikroskopski prikaz „early” ranog karcinoma želuca sa ćelijama karcinoma koje su prisutne unutar tunicae submucosae ali bez infiltricije tunicae muscularis propriae (muscularis mucosa - MM; muscularis propria - MP)(desno).

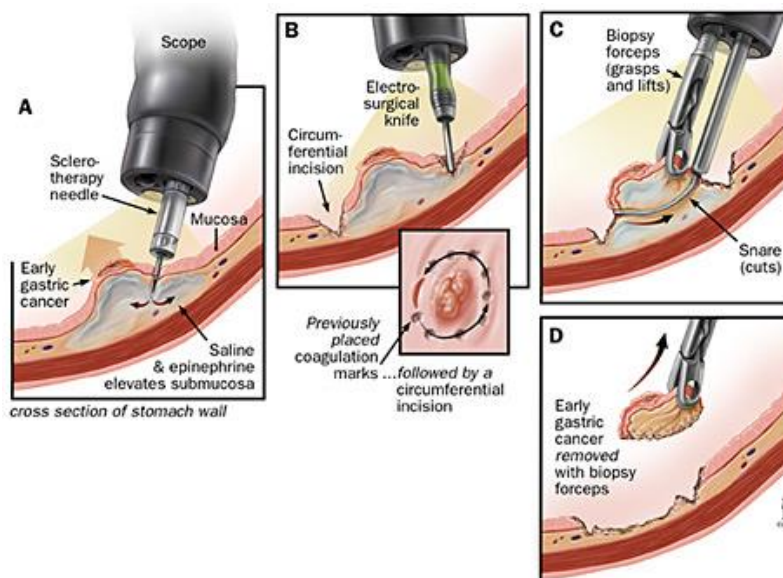
(Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003.)

Dijagnostičke teškoće pri biopsiji ulcera ili lezija su rasvetljene od strane Isaacson-a koji opisuje dva tipa histoloških lezija (Isaacson P, 1982). Kod prve regenerativni epitel u dubino do erozije ali je utisnut u inflamatornom eksudatu granulacionog tkiva koji može biti sličan adenokarcinomu, naročito u smrznutim preparatima. U drugoj, bizarne neepitalne vretenaste ćelije endotelijalnog ili miofibroblastnog tipa mogu simulirati nediferentovane karcinome. Pažljiva procena nuklearnog hromatina mitotske aktivnosti i primena imunocitohemijskih markera i bojenje mucina su korisni u izbegavanju pogrešnih dijagnoza. Na primer, pronađeno je resprostranjeno i jaka nuklearna imunoreaktivnost za p53 proteina (nasuprot slabom ili fokalnom bojenju srazmerno abnormalnim epitelnim ćelijama), ako postoji on je koristan obeleživač koji upućuje na postojanje neoplazme mada se pojavljuje u manje od 50% definitivnih karcinoma. U teškim slučajevima patolozi trebaju biti u kontaktu sa endoskopistima i prodiskutovati histološki nalaz u svetlu kliničke istorije bolesti i endoskopskog nalaza. Oni trebaju biti uvek oprezni na mogućnost nalaza diferencijalnih dijagnoza kod karcinoma želuca i u interesu je pacijenta postavljanje i potencijalne pogrešne patohistološke dijagnoze i zahteva za ponovnom endoskopskom biopsijom radije nego zahtev za pre nagljenom nepotrebnom gastrektomijom.

Razlika između teških stepena adenomatozne displazije i dobro diferentovanih tubularnih karcinoma, naročito kod tipa I i II „early” ranog karcinoma želuca, može biti praktično nemoguća u biopsiranom materijalu. Postoje dobri dokazi da procenat tipa I i IIa EGC rezultira malignim promenama u adenomu sa prisutnim problematičnim postavljanjem dijagnoze maligniteta (Johansen A, 1979). Srećom, razlika je obično akademska zato što klinički menadžment „high-grade” displazije i „early” ranog karcinoma želuca je sličan, u zavisnosti je mnogo više od likalizacije, veličine i konfiguracije lezije i pacijentovog fizičkog stanja u odnosu na potvrdu subtilne invazije lamine proprije kancerskim ćelijama. Pažljiva histološka procena submukozne invazije kancerskim ćelijama sa multiplim biopsijskim uzorkovanjem je važna kod resekcije EGC-a zbog korelacije sa mogućnošću limfonodalnih metastaza (Yasuda K, 1999). Submukozna invazija je prisutna u oko 50% svih EGC-a, a patohistološka slika varira izvanredno malo na serijama u različitim delovima sveta (Everett SM, 1997) i najmanje je zajednička u ravnim (tip IIb) lezijama (Fukutomi H, 1984). Metastaze u limfnim nodusima je prisutna u 10-20% svih slučajeva „early” ranog karcinoma želuca (Gardiner KR, 1990; Everett SM, 1997; Yasuda K, 1999), i udružene su sa dubljom submukoznom invazijom i koreliraju sa povećanjem tumorskim dijametrom (Everett SM, 1997; Kurihara N, 1998; Yasuda K, 1999; Ishigami S, 1998).

2.8.7.3. TERAPIJA RANOG KARCINOMA ŽELUCA

Endoskopska mukozna resekcija je postala tretman izbora za EGC-a i obično se izvodi zajedno sa endoskopskom ultrasonografijom u „staging-u” karcinoma. Ukoliko je karcinom želuca dijagnostikovao u ranom stadijumu moguće je dobiti negativnu marginu resekcije (R0) bez gastrektomije. Analogno endoskopskoj polipektomiji adenoma kolona endoskopska mukozna resekcija (endoscopic mucosal resection - EMR) se primenjuje naročito u Japanu gde se blizu 50% pacijenata otkriva u „early” ranom stadijumu karcinom želuca kao rezultat ekstenzivnog „screening” programa (Karpeh MS, 2001; Parikh AA, 2004; Mansfield PF, 2003). Zbog neizvodljivosti nodalne limfadenektomije ova tehnika je pogodna za karcinome na niskom nodalnom zahvaćenošću, uključujući dobro diferentovane tumore ograničene isključivo na mukozi, ehosonografski T1 i Borrmann tip I (polipoidni ili fungoidni karcinom) i tip IIa i IIb (ulcerativne lezije okružene uzdignutim ivicama, ali ne i sa infiltracijom želudačnog zida) (Takekoshi T, 1994; Yamao T, 1996).



Slika 45. Šematski prikaz endoskopske mukozne resekcije: A) endoskopska resekcija sa infiltracijom injekcije hipertoničnog rastvora i adrenalina (15-20 ml) u submukozni sloj i proturzija oblasti mukoze sa lezijom; B) demarkacija lezije elektrokauterom; C, D) resekcija mukoze sa lezijom i hvatanje forcepsom. (Johns Hopkins Gastroenterology and Hepatology. Gastric cancer: Therapy. 2010. <http://www.hopkins-gi.org>)

Najznačajniji primarni kriterijumi za EGC-a kod endoskopske mukozne resekcije su: 1) uzdignute lezije manje od 2 cm u dijametri; 2) depresivne lezije manje od 1 cm u dijametri i bez ulceracije; 3) odsustvo limfonodularnih metastaza (Hiki Y, 1995; Noda M, 1997). Nepoznato je da li eradikacija *Helicobacter pylori* poboljšava prognozu. U studiji od 132 pacijenata sa EGC-om koji su podvrgnuti endoskopskoj mukoznoj resekciji nema zabeleženih novih slučajeva karcinoma želuca nakon *Helicobacter pylori* eradikacije. Nasuprot tome 13,5% netretiranih pacijenata razvilo je novi „early” rani stadijum intestinalnog tipa karcinoma želuca (Uemura N, 1997). Prema tome, sama endoskopska mukozna resekcija je preporučljiva za umereno diferencijovane tumore bez ulceracije i koji su manji od 30 mm u dijametri, i čijim je narednim histološkim ispitivanjima potvrđen nalaz bez postojanja submukozne invazije, odsustvo limfovaskularne invazije i kompletna lokalna ekscizija (slika 45)(Ono H, 2001). Ukoliko je EMR izvedena, želudačni specimen mora biti pažljivo patohistološki ispitan serijskim sekcijama da bi se procenila infiltracija submukoze.

Ukoliko je submukoza zahvaćena, verovatnoća limfonodalne zahvaćenosti je visoka i stoga je neophodno izvesti neku od resekcionih procedura. Iako je u primeni u Japanu iskustva u USA su ograničena, EMR je adekvatna odgovarajuća alternativa kod malog broja pacijenata sa „early” ranim karcinomom želuca.

2.8.7.4. PROGNOZA RANOG KARCINOMA ŽELUCA

Nedavne studije istorije bolesti ukazuju da 63% od svih klinički netretirani EGC-a imaju 5-ogodišnji rizik ka nastanku uznapredovalog karcinoma želuca (Tsukuma H, 2000). Sa druge strane prognoza hirurški tretiranih EGC-a je odlična. Petogodišnja stopa preživljavanja posle resekcije zbog EGC-a je veća od 90% prema podacima iz Japana u poređenju sa 5-15% kod svih ostalih karcinoma želuca i stvarno neke studije ukazuju da se dugoročni ishod za hirurški tretirane slučajeve razlikuje malo od komparabilnih subjekata u ostatku populacije (Sue-Ling HM, 1992), ili od onih sa benignim želučanim ulkusom (Eckardt VF, 1990). U populaciji Zapada izveštaji ukazuju da stopa rekurencije je malo viša i iznosi između 5-15% (Everett SM, 1997). Ne neočekivano mukozno EGC ima bolju prognozu od submukoznog EGC-a i pacijenti sa limfnodusnim metastazama imaju 10-ogodišnji period preživljavanja koji je približno 10-20% niži od pacijenata bez limfnodusnih metastaza (Pacelli F, 1999). Godine starosti se takođe pojavljuju na nepovoljnim efektom na preživljavanje EGC-a i donekle paradoksalno, brojne studije dokazuju da uzdigniti (tip I ili IIa) EGC-a koji su dobro ili umereno diferentovani i intestinalni tip su više agresivniji nego depresivni ili ulcerozni (tip IIc ili III) slabo diferentovani tumori difuznog tipa (Everett SM, 1998).

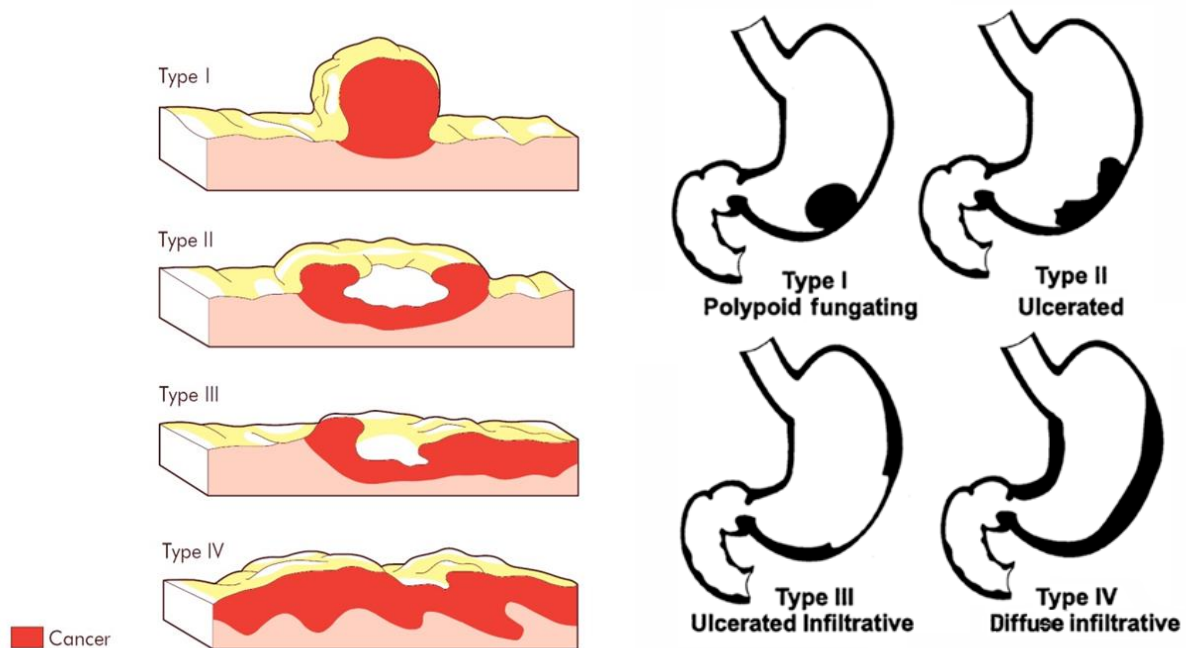
Značajna incidenca rekurentnih ili metahronih karcinoma želuca kod pacijenata sa EGC je zabeležena u nekoliko studija. Kod Zapadnih ona se javlja između 5-15% slučajeva je (Gardiner KR, 1990; Everett SM, 1997; Guadagni S, 1993) i preporučeno je dugovremeno endoskopsko praženje pacijenata tretiranih zbog „early” ranog karcinoma želuca.

2.8.8. UZNAPREDOVALI KARCINOM ŽELUCA - MAKROSKOPSKE OSOBINE I TOPOGRAFIJA

Uznappedovalni karcinom želuca se definiše kao neoplazma koja infiltriše zid želuca ispod tunicae submucosae. Makroskopski izgled uznappedovalnog karcinoma želuca i opšte morfološke karakteristike zavise od prirode i stepena intramuralnog rasta. Uznappedovalni karcinom želuca je prema najšire u kliničkoj praksi prihvaćenoj Borrmann-ovoj klasifikaciji iz 1926. godine podeljen na četiri osnovna tipa (slika 46): tip I - polipoidni fungoidni, tip II - cirkumskriptno ulegnuće (ulcerozni), tip III - induracija sa ulceracijom (ulcero infiltrativni)(slika 47) i tip IV- difuzno zadebljanje (difuzno infiltrativni)(Borrmann R, 1926). Borrmann-ova klasifikacija je zasnovana na prisustvu ili odsustvu sledećih karakteristika u samom tumoru: dobro definisane granice, ulceracije, konvergencije nabora sluzokože, zadebljanja i deformacije zida želuca.

Aproksimativno polovina od svih gastričnih adenokarcinoma je veličine između 2-6 cm, a 30% njih u najvećoj dimenziji su veličine od 6-10 cm. Samo 15% želudačnih karcinoma su veći od 10 cm u vreme postavljanja dijagnoze (Lewin KJ, 1996). Multipli adenokarcinomi su otkriveni kod 5% pacijenata (Marrano D, 1978; Folli S, 1995). Karcinomi distalnog želuca su najčešći u prepiloričnom i piloričnom regionu, antrumu i sa prioritetom na maloj krivini (Reid-Lombardo KM, 2007; Hundahl SA, 2000). Uznappedovalni karcinomi su manje zastupljeni u telu želuca. Tumori koji nastaju na kardiji, u predelu ezofagogastričnog spoja čija se učestalost povećava su generalno manjih dimenzija od tumora koji se javljaju u distalnom želucu i imaju agresivniju prirodu (slika 49).

Polipoidni tipa I i fungoidno ulcerativni karcinomi tipa II tipično se sastoje od trošne mase koja se prostire od granice baze unutar kavuma želuca, prisutni su u 25% svih uznappedovalnih karcinoma želuca. Imaju tendenciju pojavljivanja u telu želuca, u region velike krivine, zadnjeg zida ili fundusa, i u vreme njihove dijagnostike oni su obično velikih dimenzija, dok su površinske ulceracije i krvarenja mogu biti izražene osobine (slika 46).



Slika 46. Borrmann-ova klasifikacija uznappedovalnog karcinoma želuca.

Tip I i II lokalzovani, tip III i IV infiltrativni.

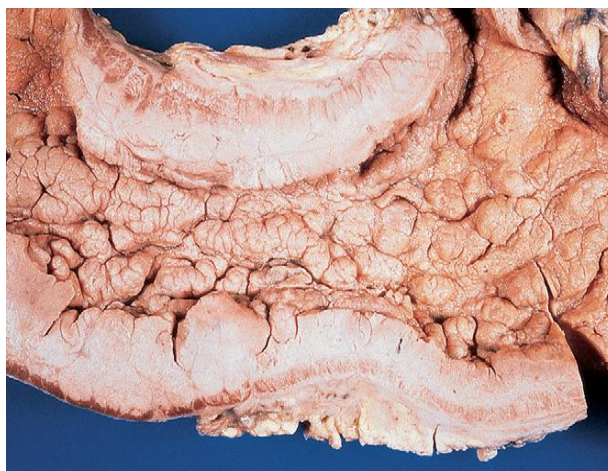
(Williams NS, Bulstrode CJK, O'Connell PR. Bailey & Love's Short Practice of Surgery. 25th ed. United Kingdom, London: Edward Arnold Ltd, 2008; 1045-1079.)

Ulceroinfiltrativni tumori tipa III pojavljuju se najčešće na kardiji, antrumu ili u predelu male krivine i prisutni su u oko 36% svih uznapredovalih karcinoma želuca. Karcinomi tipa III se razlikuju od benignih želudačnih ulkusa po tome što imaju iregularne margine prema ostalom tkivu sa uzdignutim ivicama i okružujuće tkivo je trošno, istanjeno, neravno i indurirano. Ulkus karcinoma je nekrotičan, neravne i često nodularne baze (slika 47). Polja mukoze koja se prostiru od ulceroznog kratera nemaju regularno pojavljivanje koje se vidi kod benignih ulkusa i često pokazuje otvrdnuće nalik zadebljanju i fuziji. Maligni ulkus ima tendenciju uvećanja u odnosu na benigni. Stoga, signifikantnoj proporciji malignih ulkusa nedostaju ovakve osobine i endoskopsko ispitivanje samo nije dovoljan vredan vodič da bi se dijagnostikovao malignitet (Dekker W, 1977). Zbog svega izloženog naročito je važno da sve ulcerozne lezije koje su evidentirane endoskopskim putem, čak i one koje se prikazuju u remisiji, trebale biti sistematski i adekvatno biopsirane.



Slika 47. Makroskopski prikaz postgastrektomijskog specimena polipoidnog karcinoma želuca Borrmann tip I (levo) i ulcerativnog karcinoma želuca Borrmann tip III (desno). (Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

Difuzno infiltrativni karcinomi tipa IV se šire superficijalno u mukozi i submukozi formirajući uzdignute lezije nalik plaku sa zaravljenim poljima nepovidne mukoze. Površinske ulceracije se mogu nadovezati. Najčešće infiltracije obuhvataju celu debljinu želudačnog zida, bez ijedne uočljive fokalne lezije, obično i preko granične oblasti regiona pilorusa ali retko ekstenzivno da bi produkovali takozvani „linitis plastica” ili „leather bottle” želudac (slika 48). U ovim slučajevima zid je izrazito zadebljan i čvrste konzistencije zbog ekstenzivnog fibrotičnog odgovora submukoze, mišićnog sloja i subseroze na tumorske ćelije koji pretvara deo ili celi želudac zadebljani uski tubus. „Linitis plastica” je obično skirozni tip karcinoma želuca, koji se često vidi kod mladih dobnih grupa i čini 15% svih karcinoma želuca. Često nije moguće endoskopski lako raspoznati dominantni tip zbog moguće fuzije, dupliranja ili multipliciranja heterogenosti u primarnom karcinomu. Mnogi karcinomi želuca, nezavisno od tipa sekretuju određenu znatnu količinu mucina koja daje tumorima ili delovima tumora želatinozni izgled.



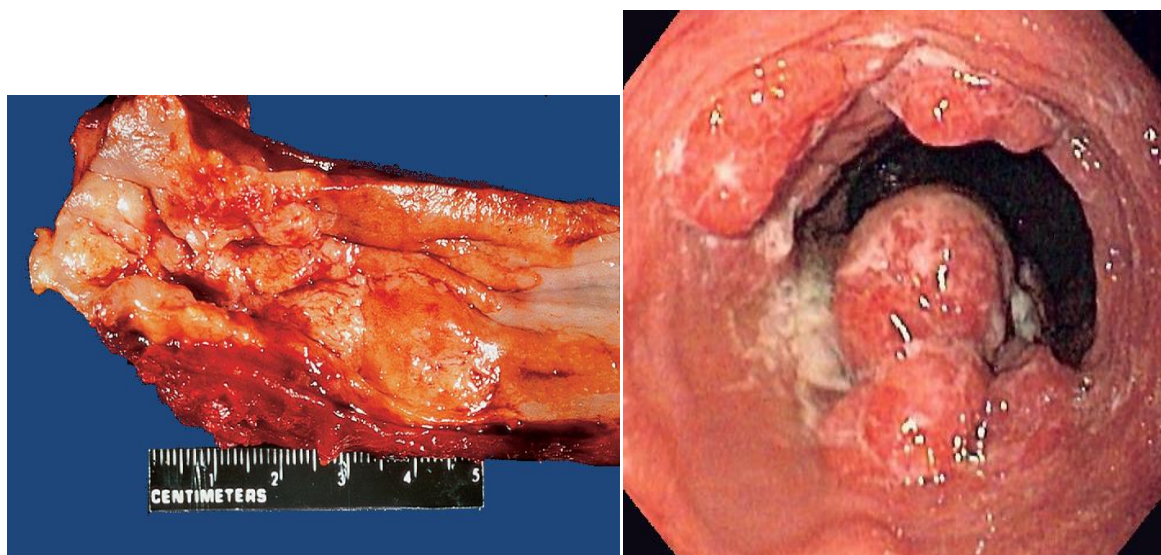
Slika 48. Makroskopski preparat infiltrativnog karcinoma želuca, Borrmann IV (linitis plastica). (Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

2.8.8.1. ANATOMSKA DISTRIBUCIJA KARCINOMA ŽELUCA - KARCINOM KARDIJE

Postoje značajni epidemioški podaci o promeni lokacije i učestalosti karcinoma želuca u poslednjih nekoliko dekada, u pogledu povećane incidence adenokarcinoma regije kardije. Uzrok pojave promene u anatomskoj lokaciji karcinoma želuca je kontraverzan. Zbog nedostatka široko prihvaćenog konsenzusa prema anatomskoj definiciji kardije želuca nejasno je da li prethodno dijagnostikovani karcinom želudačne kardije pretsavlja karcinom distalnog ezofagusa koji je infiltrisao kardiju želuca (slika 49).

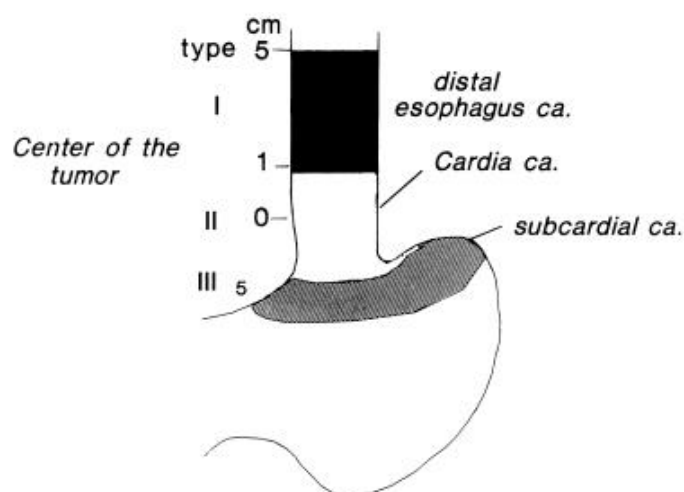
Nedavno je IGCA (International Gastric Cancer Association) je utvrdio novi klasifikacioni system tumora želuca (Siewert JR, 1998). U ovoj klasifikaciji tip I karcinomi su definisani kao karcinomi koji nastaju u distalnom ezofagusu, tip II su karcinomi kardije želuca, i tip III su karcinomi gastrične mukoze distalno od kardije (slika 50). Na nesreću ovaj klasifikacioni system se ne odnosi na kriterijume koji definišu tumore jedne od ovih anatomskih regija želuca. Interesantno je da povećana incidenca kardije želuca posmatrano u nekoliko prethodnih dekada pokazauje geografsku restrikciju. Studije iz Skandinavije i Japana nemaju izveštaje koje su slične ovom trendu (Blot WJ, 1991; Bosch A, 1979; Okabayashi T, 2000). Neki istraživači sugerišu da široka primena endoskopije i poboljšanje dijagnostičkih metoda su odgovorne za promenu u distribuciji karcinoma želuca u prethodnim dekadama (Allum WH, 1989).

Dobro je poznata razlika između karcinoma kardije nasuprot karcinomima distalnog želuca. Pacijenti sa karcinomom kardije pokazuju veći muško-ženski odnos i bela rasa je pogođena mnogo više u odnosu na amerikanizovane afrikance (Morales TG, 1997). Postoje takođe sličnosti između adenokarcinoma kardije i ezofagusa (Cameron AJ, 1995; Wijnhoven BP, 1999), koja i sličnih rizik faktora, godina, distribucije i morfološkog fenotipa (Wijnhoven BP, 1999; Kalish RJ, 1984). Međutim, za razliku od karcinoma ezofagusa, gojaznost, visok „body mass index”, pušenje i visok unos alkohola nisu univerzalno prihvaćeni kao rizik faktor za karcinom kardije (Okabayashi T, 2000; Kalish RJ, 1984; Morales TG, 1977). Slično, udruženost karcinoma kardije sa Barrett-ovim ezofagusom i ezofagogastričnom refluksnom bolešću je predmet debate (Kalish RJ, 1984).



Slika 49. Makroskopski prikaz postgastrektomijskog specimena (levo) i endoskopski prikaz adenokarcinoma ezofagogastrične juncije (desno). (Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

U nekim studijama, karcinom kardije je značajno povezan sa starijim godištem pacijenata, infekcijom *Helicobacter pylori* i intestinalnom metaplazijom na bilo kom drugom mestu u želucu (Hackelsberger A, 1998; Trudgill NJ, 1997). U dugim studijama karcinom kardije pokazuje udruženost sa refluksnom bolešću. Neki autori navode da etiologija igra ulogu u patogenezi karcinoma kardije (Goldstein NS, 1999). Iako je intestinalna metaplazija dokazana u okolnoj mukozi u oko 70% nekih karcinoma kardije, aktuelni rizik maligne transformacije u pacijenata sa intestinalnom metaplazijom još uvek nije određen u prospektivnim studijama (Morales TG, 1997; Ruol A, 2000). Neke studije pokazuju da je progresija intestinalne metaplazije ka displaziji sporija i manje česta nego u Barrett-ovom ezofagusu (Morales TG, 1997; Sharma P, 2000). Trenutno, nalaženje intestinalne metaplazije u kardiji želuca nije apsolutna indikacija za periodične endoskopske kontrolne preglede.



Slika 50. Podela adenokarcinoma ezofagogastrične juncije: AEG tip I - adenokarcinomi distalnog ezofagusa, AEG II - anatomske kardije i AEG III - subkardijalni karcinomi želuca. (Holzheimer RG, Mannick JA. Surgical Treatment - Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH: 2001.)

Karcinomi proksimalne trećine želuca često se ne mogu razlikovati od pravih karcinoma kardije. Ovi tumori moraju biti razdvojeni od adenokarcinoma distalnog ezofagusa (tkz. Barrett-ov karcinom). U iskustvu jedne grupe autora ova tri tumorska entiteta, mogu biti najbolje razlikovana na osnovu lokalizacije tumorskog centra (Siewert JR, 1998). Dijagnoza Barrett-ovog karcinoma se obično lako postavlja zbog prisustva kolumnarnog epitela koji se sreće u 75-85% pacijenata. Poslednje dve trećine mase moraju biti lokalizovane u tubusnom ezofagusu da bi se karcinom klasifikovao kao Barrett-ov karcinom. Da bi se tumor klasifikovao kao proksimalni želudačni karcinom tumorski centar mora biti aboralno od anatomske kardije. Tumori čiji je centar lokalizovan 2 cm oralno ili aboralno od anatomske kardije predstavljaju pravi karcinom kardije (slika 50). Za izbor adekvatne terapije neophodno je definitivno napraviti razliku Barrett-ovog karcinoma od ostala dva entiteta. Razlog ovome izbor pravilnog onkohirurškog tretmana Barrett-ovog karcinoma kao ezofagealnog karcinoma dok su terapijski principi slični za pravi karcinom kardije i tumore proksimalne trećine želuca.

2.8.9. ŠIRENJE KARCINOMA ŽELUCA

2.8.9.1. DIREKTNO ŠIRENJE KARCINOMA ŽELUCA

Karcinomi želuca su visoko infiltrativni tumori i u resekcijom specimenu većina se širi kroz muskularis propriju u subserozu. Prema mestu i primarnom rastu penetracija seroze može rezultirati direktnim širenjem u pankreas, jetru, slezinu, transverzalni kolon i u omentum često dovodeći do rane transperitonealne diseminacije (slika 26). Adhezije između primarnog rasta i susednih struktura, naročito transverzalnog kolona su česte i tumorske ćelije urastaju duž njih penjući se do dijafragme ili abdominalnog zida. Tumori na kardijačnom kraju želuca infiltrišu zid i ezofagogastrični prelaz i donji kraj jednjaka; na distalnom kraju želuca mikroskopsko širenje u duodenum nije retko (Zininger MM, 1949). Rasprostranjeno direktno širenje je naročito često kod „signet ring cell” karcinomima i difuznih karcinoma koji često pokazuju ekstenzivno lateralno širenje unutar zida želuca i po seroznoj površini izvan margina makroskopski vidljivog tumora. Intramuralna infiltracija malih limfovaskularnih sudova je rasprostranjena. Zabeleženi su slučajevi karcinoma tipa „linitis plastica” koji se širi duž zida velikih segmenata intestinalnog trakta uzrokujući induraciju (Fernet P, 1965). Dosta češće sekundarni karcinomi želudačnog porekla u tankom i debelom crevu se prezentuju kao multiple strikture. Metastatske kancerske ćelije pronađene su u tkivnim prostorima i limfaticima i moguće je da peristaltika igra ulogu u njihovoj usmerenosti ka distalnim segmentima digestivnog trakta. Makroskopska opservacija i palpacija ne mogu biti pouzdane da definišu margine ranog ili uznapredovalog karcinoma želuca na operaciji a naročito u slučaju difuznog karcinoma. Na zamrznutim preparatima patohstološko ispitivanje resekcionih margina a naročito gde je ekscizionna margina manja od 4 cm od makroskopske granice vidljivog tumora je preporučena da bi osigurala kompletno uklanjanje malignog procesa.

2.8.9.2. LIMFOGENO ŠIRENJE KARCINOMA ŽELUCA

Limfonodalne metastaze su prisutne u 90% karcinoma želuca na autopsiji i u 70% u toku hirurške resekcije (Stout AP, 1943). Incidenca limfonodalnih metastaza povećava se sa dubinom tumorske invazije unutar želudačnog zida i sa jednakom učestalošću histološkog tipa primarnog tumora (Maruyama K, 1989). Njihovo širenje varira prema lokalizaciji tumora. Zahvaćenost nodusa duž male i velike krivine želuca je češće i širenje do susedne zone naročito u nodusima duž a. gastricae sinistrae, a. hepaticae communis i truncus-a caeliacus-a je često prisutno. Udaljenije limfatično širenje može obuhvatiti paraaortične i mezenterične limfne noduse. Tumori srednjeg dela želuca mogu dati metastaze u pankreasne i splenične noduse a lezije visoko u želucu u subkardijalnoj regiji mogu metastazirati u medijastinalne limfne noduse. Širenje putem ductus-a thoracicus-a do levih subklavikularnih nodusa (Troisier i Virchow limfni nodusi) i u levu aksilarnu jamu (Irich-ovi limfni nodusi) i ako dobro klinički prepoznati nisu česti. Pojava metastaza u limfnim nodusima zavisi od veličine tumora, do 1 cm veličine tumora, moguće su metastaze u 4%, dok kod tumora većih od 4 cm incidencija metastaza je 18%. Nalaz limfogenih metastaza zavisi i od prisustva ili odsustva ulceracije u karcinomu. Među tumorima ograničenim na mukoza bez ulceracije, nema limfogenih metastaza. Kod 2-3% slučajeva sa ulceracijom, metastaze su moguće, dok je, sa prodorom tumora u submukoza, nalaz metastaza prisutan kod 23,3% operisanih. Od neprocenjive važnosti je za hirurge uklanjanje svih vidljivih limfnih nodusa, dok je za patologe njihovo ispitivanje, međutim mali, čak i najmanji nezahvaćeni limfni nodusi mogu da sadrže sekundarni metastatski rast. Dokazano je u brojnim studijama da je prognoza karcinoma želuca u zavisnosti od broja zahvaćenih nodusa.

2.8.9.3. HEMATOGENO ŠIRENJE KARCINOMA ŽELUCA

Širenje preko krvotoka započinje invazijom portalnog venskog sistema i može se javiti čak i odsustvu zahvaćenosti limfnih nodusa. Metastaze se mogu pojaviti u skoro svakom organu ali najčešće su prisutne u jetri, plućima, peritoneumu, nadbubrežnim žlezdama, koži i ovarijumu a kasnije su oni obuhvaćeni transperitonealnim širenjem. Distribucija metastaza je dirigovana prema načinu širenja histološkog tipa tumora.

Intestinalni tip karcinoma radije daju metastaze u jetri hematogenim putem dok difuzni karcinomi želuca su više zahvataju peritoneum. Difuzni karcinomi poseduju tendenciju rasprostranjene diseminacije infiltrišući pluća ekstenzivnije nego nodularne metastaze koje su povezane sa intestinalnim tipom tumora i zahvataju neobična mesta poput bubrega, slezinu, uterus i često meninge (Duarte I, 1981; Esaki Y, 1990). Peritonealna zahvaćenost je češća kod mlađih pacijenata. U karcinomima koji pokazuju neobičnu metastatsku distribuciju, npr. intestinalni tip karcinoma zahvata peritoneum ili difuzni tip karcinoma zahvataju jetru, primarno često pokazuju mešoviti histološki oblik (Mori M, 1995).

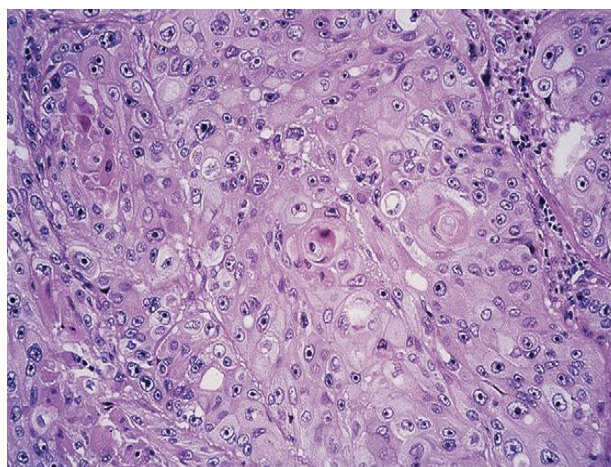
2.8.9.4. TRANSPERITONEALNO ŠIRENJE KARCINOMA ŽELUCA

Sekundarni depoziti tumora od karcinoma želuca su češći u omentumu, peritoneumu i mezenterijumu ali su retki u slezini. Sekundarni ovarijalni depoziti kao znak gravitacionog širenja su dobro poznati da formiraju Krukenberg-ov tumor i Blummer-ove pregrade u maloj karlici, ali u našem pogledu širenje krvotokom je konačno slično kao i transperitonealno u njihovoj genezi. Krukenberg-ovi tumori su češće udruženi sa difuznim primarnim karcinomima nego sa intestinalnim tipom. Ostala mesta peritonealne ekstenzije uključuju pankreas, transverzalni kolon i površinu dijafragme.

2.8.10. RETKE VARIJANTE KARCINOMA ŽELUCA

2.8.10.1. SKVAMOCELULARNI I ADENOSKVAMOZNI KARCINOM

Čisti skvamozni karcinom kardije primarno je ezofagealnog porekla. Gastrični skvamozni karcinom se javlja izuzetno retko (Boswell JT, 1965; Bonnheim DC, 1982). Kod ovih tumora prisutna je glandularna komponenta često nađena nakon ekstenzivnih resekcija želuca (Mori M, 1986). Skvamocelularni i adenoskvamozni karcinom su bili ranije opisivani kao komplikacija gastrične zahvaćenosti u tercijalnom sifilisu (Vaughan WP, 1977), nakon ingestije korozivnih kiselina (Eaton H, 1972) i nakon dugotrajne terapije ciklofosamidima (McLoughlin GA, 1980). Histološka dijagnoza primarnog adenoskvamoznog karcinoma zahteva prisustvo skvamozne komponente koju karakterišu formacije keratina u vidu perili i intracelularnih veza sa glandularnom komponentom (slika 51) (Lewin KJ, 1996; Mori T, 1986). Ove varijante tumora su retke i često se javljaju u predelu antruma. U najvećem broju slučajeva su u vreme postavljanja dijagnoze uznapredovali karcinomi ali ipak povremeno su zabeleženi i slučajevi „early” karcinoma želuca (Yoshida K, 1996). Skvamozna komponenta je kod ovih tumora prisutna u različitoj proporciji. Između skvamozne i glandularne komponente može biti prisutan nagli prelazak ili su ove komponente izmešane oko skvamoznog fokusa unutar tumorskih žlezdi (Mori T, 1986; Donald KJ, 1967). Kod adenoskvamoznog karcinoma je prisutno limfovaskularno širenje tumorskih ćelija sa lošom prognozom bolesti (Boswell JT, 1965; Mori T, 1986, Yoshida K, 1996). Utrastrukturalna demonstracija tumorskih ćelijskih tipova pokazuje evidentnu skvamoznu i adenomatoznu diferencijaciju oba ćelijska tipa iako nastaju od multipotentne zajedničke „stem” ćelije (Mori M, 1980). Metastaze često sadrže i skvamoznu i glandularnu komponentu ali u nekim slučajevima samo jedna komponenta može biti prisutna.

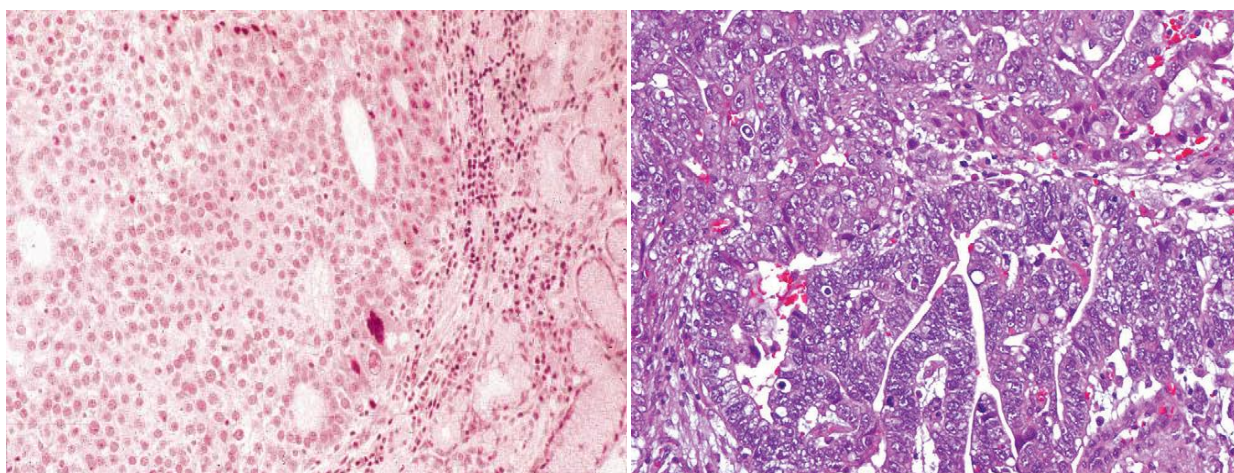


Slika 51. Mikroskopski prikaz skvamocelularnog karcinoma želuca sa umerenim stepenom diferencijacije. (Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.)

2.8.10.2. HEPATOIDNI ADENOKARCINOM

Mali broj gastričnih adenokarcinoma sadrži fokuse tumorskih ćelija nalik hepatocelularnom karcinomu, obično isprekidan intestinalnim tipom adenokarcinoma. Ovi tumori mogu proizvoditi veliku količinu alfa-fetoproteina (AFP) koji je prisutan u visokom nivou u serumu i koji se dokazuje imunohistohemijski unutar tumora (Ishikura H, 1986). Produkcija AFP nije nepromenljiva u takvim tumorima, međutim konverzivno povremeno intestinalni tip adenokarcinoma bez hepatoidnih odlika može pokazati AFP produkciju (Nagai E, 1993).

Hepatoidni adenokarcinom se obično javlja kod pacijenata starosti preko 50 godina. Iako su povremeno slučajevi otkriveni u stadijumu „early” karcinoma želuca (Nagai E, 1993; Chang YC, 1990), većina su masivni polipoidni tumori sa ulceracijom i poljima nekroze i krvarenja. Antrum je najčešće mesto nastanka a zatim fundus i povremeno kardija (Nagai E, 1993). Histološki ovi tumori mogu biti heterogeni. Karakteristične hepatoidne osobine ćelija čine eozinofilna ili svetla citoplazma nalik ćelijama hepatocelularnog karcinoma koje su raspoređene u trabekularnom, slojevitom ili glandularnom modelu (slika 52). One mogu sadržati PAS-diastazarezistentne hijaline globule (Nagai E, 1993; Petrella T, 1995) i povremeno sekretujuću žuč. Često mogu pokazati AFP imunohistohemijsku pozitivnost ali ne nepromenjivu i prekomernu ekspresiju p53 (Petrella T, 1995). Ovi hepatoidni fokusi su pomešani sa intestinalnim tipom adenokarcinoma često pokazujući papilarni oblik a manje diferentovana polja sadrže bizarne džinovske ćelije i vretensate ćelije (Ishikura H, 1986; Petrella T, 1995). Karakteristika ovih hepatoidnih karcinoma je ekstenzivna infiltracija venula unutar želučnog zida što reflektuje visoku incidencu metastaza u jetru i lošu prognozu veću nego gastrični adenokarcinom (Ishikura H, 1986; Chang YC, 1990; Ishikura H, 1997).



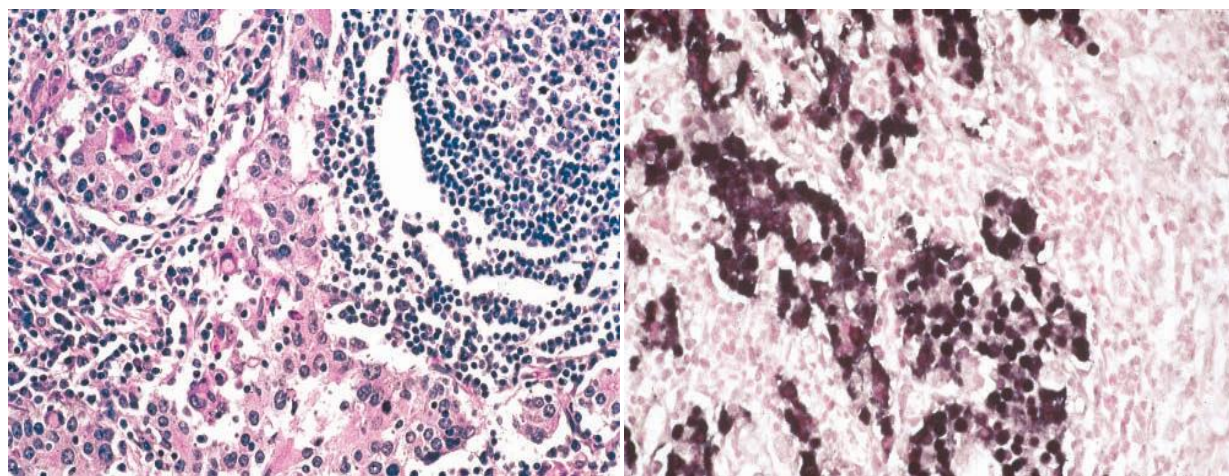
Slika 52. Mikroskopski prikaz hepatoidnog gastričnog karcinoma pokazuje uniformne tumorske ćelije koje nastaju u gastričnoj mukozi (levo). Imunohistohemijski pozitivan α -fetoprotein (AFP) (desno). (Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003.)

2.8.10.3. HORIOKARCINOM I ADENOKARCINOM

Brojni opisani tumori želuca u kojima polja horiokarcinoma sadrže sincitio- i citotrofoblast su obično udruženi sa loše diferenciranim adenokarcinomom i ne postoje dokazi primarnog horiokarcinoma bilo gde u telu. Imunohistohemijski pokazuju ekspresiju humanog horio gonadotropina (HCG) unutar trofoblastnih polja (Smith FR, 1980; Krulewski T, 1988) sa često izrazito povišenim nivoima cirkulišućih HCG (Smith FR, 1980; Krulewski T, 1988). U povremenim slučajevima mogu koekzistirati i drugi „germ” ćelijski tumori nalik embrionalnom karcinomu. Gastrični horiokarcinom je redak i zahvata oba pola. I držeći se trofoblastnih tumora nastalih bilo gde u telu, tumor često sadrži rasprostranjena polja hemoragične nekroze koje mogu biti vizuelno evidentirane. Metastaze u jetru i pluća su zajedničke i prognoza je loša, tipično sa vremenom preživljavanja od nekoliko meseci nakon postavljanja dijagnoze (Saigo PE, 1981; Jindrak K, 1976).

2.8.10.4. MEDULARNI KARCINOM SA LIMFOIDNOM STROMOM

Ova varijanta karcinoma želuca je opisana sa nekoliko sinonima; karcinom sa limfoidnom stromom (Watanabe H, 1976), nediferentovani karcinom želuca sa intenzivnom infiltracijom limfocita, i limfoepiteliomu nalik karcinom (Shibata D, 1991). Medularni karcinom je prisutan u oko 4% svih karcinoma želuca na Dalekom Istoku, dok je na Zapadu njegova incidenca daleko manja (Watanabe H, 1976; Minamoto T, 1990). Makroskopski, oni su obično ulcerisani sa dobro ograničenim ivicama, dok su hemoragije i nekroza odsutne. Histološki tumor po pravilu je dobro demarkisan radije potiskujući nego infiltrišući ivice i sastojeći se od slabo ili diferentovanih kancerskih ćelija infiltrisanih gustim mešovitim infiltratom koji je sastavljen uglavnom od limfocita ali takođe može da sadrži i plazma ćelije, neutrofile i eozonofile (slika 53). Ovaj infiltrate može biti toliko intezivan da se ozbiljno razmatra dijagnoza gastričnog limfoma. Limfoidni folikuli takođe mogu biti prisutni. Prave tumorske ćelije, koje mogu biti potvrđene imunobojeanjima za epitelne markere su generalno gledajući velike ćelije sa eozinofilnom citolazmom, malim celularnim pleomorfizmom i niskom mitotskom aktivnošću. One su grupisane u vidu gnezda, trabekula, ili patoloških tubula, a dobro diferentovana polja su retka. Tumor se pojavljuje predominantno u antrumu ili telu želuca, a godine pojavljivanja su umereno mlađe nego kod konvencionalnog karcinoma želuca. Muškarci su češće pogođeni od žena, i kod jednih i kod drugih lezije mogu biti dijagnostikovane i u ranom i u uznapredovalom stadijumu (Watanabe H, 1976; Minamoto T, 1990). Prognoza je bolja nego kod karcinoma želuca (Minamoto T, 1990), verovatno kao rezultat jakog imunološkog odgovora domaćina na tumor. Druge značajne osobine ovog tipa karcinoma želuca je njihova jaka povezanost sa infekcijom Epstein-Barr virusa (EBV), koja može biti dokazana u tumorskim ćelijama „in situ” hibridizacijom (slika 53) ili PCR (Shibata D, 1991; Wang HH, 1999; Chang MS, 2000). Priroda povezanosti nije tako jasna i uprkos sposobnosti proteina EBV vezivanja i stabilizacije sa p53 proteina u nekim drugim EBV-zavisnim tumorskim tipovima (povećavaju mogućnost direktne uloge EBV virusa u onogenezi). p53 imunoreaktivnost je manje češća u EBV-povezanih karcinoma želuca nego u EBV-negativnih karcinoma (Chapel F, 2000; Shibata D, 1992). Iako je mnogo manja prevalenca, EBV genomske sekvence su takođe identifikovane i do 16% konvencionalnih karcinoma želuca povećavajući mogućnost EBV infekcije koja može gledajući uopšteno doprineti želudačnoj karcinogenezi.



Slika 53. Mikroskopski prikaz medularnog karcinoma sa limfoidnom stromom.

Tumor je sastavljen od nediferentovanih ćelija sa prominentnom limfoidnom stromom (levo) i Epstein-Barr virus DNA unutar tumorskih ćelija ali ne i u limfoidnoj stromi (desno). *In situ* hibridizacija.

(Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT.

Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003.)

2.8.10.5. KARCINOM MALIH ČELIJA

Karcinom malih ćelija je razmatran u poglavlju tumora endokrinih ćelija želuca.

2.8.10.6. KARCINOM PARIJETALNIH ČELIJA

Karcinomi parijetalnih ćelija su izvanredno retki. Oni se pojavljuju na sličan način kao adenokarcinomi i masivne lezije ovih tumora obuhvataju korpus i antrum želuca (Capella C, 1984). Histološki imaju radije ekspanzivni nego infiltrativni način rasta i sastoje se od pločastih ćelija koje mogu da sadrže žlezde nalik pukotinama. Tumorske ćelije su nalik parijetalnim ćelijama koje sekretuju kiselinu i one imaju eozinofilno granuliranu citoplazmu i boje se pozitivno PTAH (phosphotungstic acid haematoxylin) i „Luxol fast blue”. Na elektronmikroskopiji pokazuju površinske mikrovile i mnogobrojne mitohondrije u citoplazmi. Metastaze u limfnim nodusima su prisutne ali nisu ekstenzivne.

2.8.10.7. TUMORI ENDOKRINIH ČELIJA (KARCINOIDNI TUMORI, NEUROENDOKRINI TUMORI, NEUROENDOKRINI KARCINOMI)

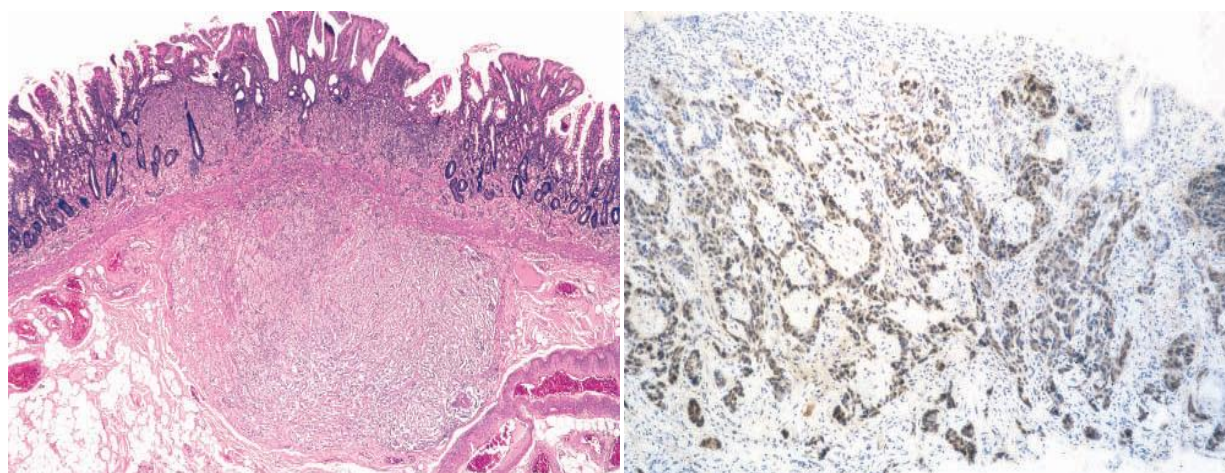
Ovi tumori, često su opisani kao karcinoidni tumori koje karakteriše morfološki model viđen mikroskopski ali ne i uobičajni kod želuca. Dok se njihovo povećanje beleži u nedavnim godinama kao rezultat široke primene endoskopa, oni čine manje od 1% svih tumora želuca (Creutzfeldt W, 1988; Modlin IM, 1997) i samo 3-5% svih gastrointestinalnih karcinoida (Watson RGP, 1989; Modlin IM, 1997). Oni su manje prisutni kod žena i prosečne godine pri dijagnozi ovog tumora su umereno niže u odnosu na nekarcinoidne tumore (Modlin IM, 1997). Karcinoidni tumori su neoplazme koje pokazuju endokrinu ćelijsku diferencijaciju koja obično odgovara njihovom mestu porekla. Normalan želudac sadrži niz endokrinih ćelija uključujući somatostatin (D) ćelije, gastrin (G) ćelije, X ćelije i P ćelije (Rindi G, 1995), ali većina gastričnih karcinoida nastaje od ECL ćelija korpusa želuca koje normalno sekretuju histamine. Endokrine neoplazme se generalno prepoznaju po njihovom histološkom izgledu: citoplazma je argirofilna ili argirofilna, imunopozitivne su za citozol (neuron-specific enolase (NSE), protein gene product (PGP) 9,5 ili CD56), vesikule (synaptophysin) ili markera sekretornih granula (chromogranin), imunohistohemijski ili in situ hibridizacija za specifične peptidne hormone; ili ih karakteriše njihove elektronmikroskopske karakteristike. Većina karcinoida nastalih u želucu su Grimelius tehnikom argirofilno pozitivni i pokazuju imunopozitivnost na chromogranin A i sinaptofizin, i ove tehnike su dovoljne za potvrdu dijagnoze u većini slučajeva. Teškoće jedino nastaju kod slabo diferenciranih tumora koji mogu pokazati ekspresiju NSE i/ili PGP 9,5, pri čemu ni jedna nije specifična za endokrinu ćelijsku diferencijaciju i u takvim slučajevima može biti od koristi elektronmikroskopija da bi se našle intracitoplazmatske membrane - sekretorne granule. U proteklih 10-15 godina značajna progresija je postignuta u razumevanju različitih tipova karcinoidnih tumora želuca, njihovoj patogenezi i prethodnim lezijama i različitim razvojnim oblicima svakog tipa tumora (Gough DB, 1994) i predložena je klasifikacija 3 podtipa (Rindi G, 1993; Gilligan CJ, 1995).

Podtipovi karcinoida želuca:

1. karcinoidi udruženi sa hroničnim atrofičnim gastritisom,
2. karcinoidi udruženi sa Zollinger-Ellison-ovim sindromom - pojavljuju se skoro uvek u pacijenata sa multiplim endokrinim neoplazijama tip 1 (MEN tip 1),
3. sporadični karcinoidi.

2.8.10.7. 1. KARCINOIDI UDRUŽENI SA HRONIČNIM ATROFIČNIM GASTRITISOM

Karcinoidi udruženi sa hroničnim atrofičnim gastritisom su najčešći tip i najčešći su kod žena. Nađeni su u korpusu ili junkciji antrum/korpus i često su multipli (Bordi C, 1991). Prezentuju se kao mali nodularni polipi unutar želudačne mukoze koji su obično manji od 1 cm i nikada veći od 2 cm u dijametru a obično su smešteni u mukozi ili submukozi (slika 54)(Rindi G, 1995; Gough DB, 1993). Sastavljeni su od malih uniformnih ćelija grupisanih u gnezda ili mikroglandule. Mitotska aktivnost je veoma niska a tumorska nekroza nije viđena. Okolna mukoza pokazuje osobine hroničnog atrofičnog gastritisa i intestinalne metaplazije šireći se duž korpusa želuca (TIP A hroničnog gastritisa) koji je često autoimuni tip i udružen sa pernicioznom anemijom. Prateća autoimuna stanja poput hipotireodizma nisu česta. Unutar teških atrofičnih gastritisa mukoze postoji značajan gubitak glavnih i parijetalnih ćelija i hiperplazija i displazija neuroendokrinih ćelija unutar mukoze fundusa (Bordi C, 1991). Mukoza antruma nasuprot pokazuje malo atrofije ali imunohistohemijski pokazuje može pokazati hiperplaziju gastrin (G) ćelija. Karcinoidni tumori ovog tipa nisu agresivni. Veće lezije (>2 cm, ali ponekad od 1-2 cm) povremeno metastaziraju u okolne limfne noduse ili (veoma retko) u jetru ali zapravo nikada nisu fatalni (Rindi G, 1996; Davies MG, 1990). Postoje zabeleženi slučajevi ovog tumora koji su se podlegli spontanoj regresiji (Harvey RF, 1988). Odnosno, jedini tretman zahtevan u većini slučajeva je lokalno endoskopsko uklanjanje vidljivih lezija i ekstirpacija novo nastalih lezija. Osim izuzetka ako je tumor izuzetno veliki ili brojna kada je neophodna gastrektomija. Patogeneza ovih karcinoidnih tumora je danas razjašnjena. Oni nastaju proliferacijom enterohromafilnih-nalik ćelija (ECL ćelije) koje nastaju trofičnim efektom hipergastrinemije koja je sama po sebi uzrokuje hipo- ili ahlorhidriju kao rezultat teškog atrofičnog gastritisa (Creutzfeldt W, 1988; Gilligan CJ, 1995; Bordi C, 1995; Sjoblom S-M, 1989). Inicijalna hipergastrinemija indukuje hiperplaziju intraglandularnih ECL ćelija koja je prvo linearna, npr. formirajući lance endokrinih ćelija u dodiru sa žlezdanom bazalnom membranom, a potom noduse ćelija kada mali mikronodularni agregati ćelija migriraju unutar laminae propriae ispod tunicae muscularis mucosae. Ovo je teško rutinski otkriti hematoksilin i eozin bojenjima (haematoxylin and eosin - H&E) dok su imunohistohemijska bojenja najkorisnija (slika 54).



Slika 54. Mikroskopski prikaz malog neuroendokrinog (karcinoida) tumora korpusa želuca u asocijaciji sa teškim atrofičnim gastritisom i intestinalna metaplazija (levo) i ekstenzivne neuroendokrine ćelijske hiperplazije unutar i ispod gastrične mukoze kod autoimunog gastritisa (bojeno chromogranin-om)(desno).

(Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT.

Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003.)

Kada su nodusi veličine 150-500 mm ponekad je u primeni se termin displazija endokrinih ćelija (Solcia E, 1988). Njihovo dalje uvećavanje dovodi do pravih karcinoida pri čemu oni postižu kapacitet ka invaziji kroz i unutar tunicae muscularis mucosae (slika 54). Tumori mogu biti često indukovani ka regresiji blokadom hipergastrinemičnog efekta somatostatinskim analogima ili uklanjanjem izvora gastrina hirurškom antrektomijom; ovi pristupi su retko neophodni u praksi zbog bezazlesne prirode tumorske istorije. ECL ćelijska hiperplazija sekundarno hipergastrinemijom može se javiti u pacijenata na tretmanu inhibitorima protonske pumpe, specijalno ako je postojala prateća *Helicobacter pylori* infekcija (Lamberts R, 1993; Eissele R, 1997). Međutim, ne postoje podaci o ovoj progresiji karcinoidnih tumora kod ljudi.

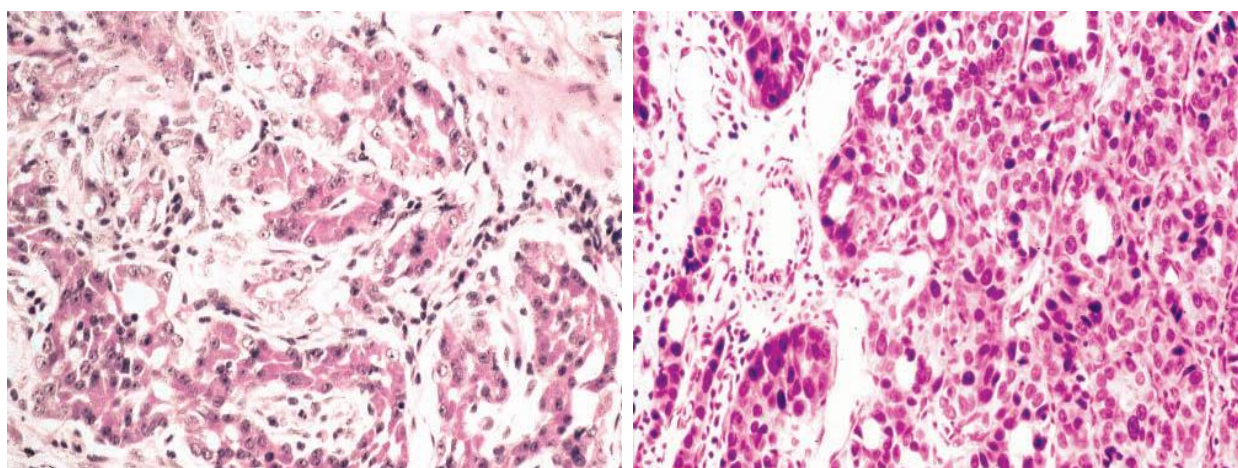
2.8.10.7. 2. KARCINOIDI UDRUŽENI SA ZOLLINGER-ELLISON-OVIM SINDROMOM

Karcinoidni tumori udruženi sa Zollinger-Ellison-ovim sindromom su retki i oni čine samo 6% gastričnih neuroendokrinih tumora (Rindi G, 1996). Oni se najčešće javljaju u pacijenata sa multiplim endokrinim neoplazmama (MEN) tip 1, koji je autozomno dominantno nasledni sindrom koji se karakteriše pituitarnim tumorom, tumorom pankreasnih ostrvaca i tumorom paratiroidne žlezde uzrokovani germlinjskom mutacijom MEN-1 gena na hromozomu 11q13 (Kulke MH, 1999). Gastrični karcinoidi koji su udruženi sa Zollinger-Ellison-ovim sindromom su takođe ECL ćelijske proliferacije inducirane hipergastrinemijom. U većini slučajeva gastrin-produkujući tumori nastaju u duodenumu ili pankreasu (Watson RGP, 1989) i praćeni su veoma visokim nivoom cirkulatornog gastrina. Kao značajna pozadina u tumorskom nastanku se pojavljuje germlinjski defekt MEN-1 genskog lokusa. Pacijenti sa sporadičnim gastrinomima razvijaju difuznu ECL ćelijsku hiperplaziju unutar korpusa želuca ali progresija ka karcinoidima nije uobičajna (Feurle GE, 1994). Gubitak alela na MEN-1 genskom lokusu ispoljen u želudačnim karcinoidnim tumorima pojavljuje se u MEN-1, nagoveštavajući razvoj gena kao klasičnog tumor supresivnog gena u ovom scenariju (Cadiot G, 1993). Zollinger-Ellison-ov sindrom udružen sa gastričnim karcinoidom je sličan sa Zollinger-Ellison-ovim sindromom udruženim sa atrofičnim gastritisom pri čemu su oni često multipli i manji od 1 cm u dijametru, zahvataju mukožu ili submukožu i udruženi su sa ECL ćelijskom hiperplazijom okolne mukoze (Rindi G, 1996). Uopšteno oni takođe imaju dobru prognozu. Međutim u nekim slučajevima kada su veći (>2cm) i kada pokazuju atipičnu histološku sliku kao nuklearni pleomorfizam i izražene mitoze, oni su agresivni i udruženi su sa lošom prognozom (Bordi C, 1997; Klöppel G, 1995).

2.8.10.7. 3. SPORADIČNI GASTRIČNI KARCINOIDI

Sporadični gastrični karcinoidi koji nastaju u odsustvu svake gastrične patologije kao pozadine ili hipergastrinemije razlikuju se u nekoliko načina nastanka na subtip 1 i 2. Oni se viđaju češće kod muškaraca i obično su solitarne lezije (Rindi G, 1996). Ovi karcinoidi su većih dimenzija i dublji po invazivnosti, često ulcerišući dostižu do seroze želuca imitirajući makroskopske konvencionalne adenokarcinome imajući poput njih atipične histološke osobine i agresivnost (Bordi C, 1991; Rindi G, 1996). Sporadični tumori veći od 2 cm u dijametru pokazuju invaziju krvnih sudova i duboku infiltraciju zida želuca metastazirajući u oko 60% i oko 50% dajući metsataze u jetru (Rindi G, 1993). Iako su većina ovih karcinoida nefunkcionalni i pokazuju znake ECL ćelijske diferencijacije, retki funkcionalni metastazirajući karcinoidi dovode do karcinoidnog sindroma ili gastrinske hipersekrecije (Rindi G, 1993). Sporadični karcinoidi želuca mogu biti histološki podeljeni da dobro i loše diferencijovane varijante (Rindi G, 1995). Dobro diferencijovani karcinoidi su sastavljeni od malih uniformnih ćelija sa različitim oblicima tipičnih neuroendokrinih tumora obuhvatajući ostrvca ili gnezda a manje često rozete ili mikroglandule. Mešoviti oblici unutar svakog tumora se često viđaju. Celularni pleomorfizam je manji i mitotska aktivnost je niska (slika 55). Tumorska nekroza je retka i postoji gubitak vezivnotkivne strome koja je često

hijalinizovana. Predloženi su kriterijumi za podelu dobro diferentovanih karcinoida želuca u benigne, granične i niskogradusne maligne varijante. Benigni tumori su manji od 1 cm u dijametri, zahvataju mukožu ili submukožu, ne pokazuju znake angioinvazije i oni su nefunkcionalni. Granične lezije su slične tumorima koji su veličine 1-2 cm i bilo kojem tumoru koji je do 2 cm sa angioinvazijom. Niskogradusni maligni tumori odgovaraju bilo kojem dobro diferentovanom tumoru koji je funkcionalan veličine veće od 2 cm ili prodire ispod submukoze (Klöppel G, 1995). Loše diferentovani ili atipični karcinoidi su svi visokogradusni maligni tumori koji pokazuju mnogo veći celularni pleomorfizam i različiti histološki spektar rangiran od karcinoida nalik gnezdju do slabo diferentovanih tumora nalik karcinomu malih ćelija nađen u različitim poljima iste lezije (Sweeney EC, 1980). Mitotske figure su česte, rasprostranjene i mogu biti abnormalne. Klasičan neuroendokrini tumorski oblik je manje očigledan i tumor može biti sastavljen od jednostavnih razgranatih ćelija. Najznačajnije je da tumorska nekroza uvek prisutna i može jako izražena. Ove karakteristike su često udružene sa angioinvazijom i dubokom infiltracijom zida želuca. Makroskopski oni su većih dimenzija od dobro diferentovanih karcinoidnih tumora i češće su u proksimalnom želucu nego u antrumu. Tumori na kraju spektra više nediferentovanih karcinoida su ponekad nazvani neuroendokrini karcinomi i mogu biti zamenjeni sa slabo diferentovanim adenokarcinomima (slika 55).



Slika 55. Mikroskopski prikaz dobro diferentovanog karcinoida želuca sastavljenog od uniformnih ćelija grupisanih u vidu ostrvaca i uzdužih traka (levo) i slabo diferentovanog karcinoidnog tumora nalik adenokarcinomu pokazuje značajan pleomorfizam i mitotsku aktivnost (desno).

(Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology, 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003.)

Opisane su varijante sa malim ćelijama i velikim ćelijama (Matsui K, 1998) koje su visoko agresivni tumori sa srednjim vremenom preživljavanja od 12 meseci (Rindi G, 1993; Matsui K, 1998). Neuroendokrino ćelijski karcinomi želuca sa malim ćelijama su histološki slični karcinomima pluća sa malim ćelijama sa solidnim organoidnim ili trabekularnim oblikom i sa malim tumorskim ćelijama sa kružnim ili fuziformnim nukleusom, malom količinom citoplazme i sitno granuliranim nukleusnim hromatinom ali sa neznatnim nukleolusima. Povremeno su prisutne rozete koje mogu biti raspoređene u vidu perifernog palisade. U većini slučajeva tumorske ćelije su pleomorfne i veće u odnosu na klasični ovseni tip ćelija (Matsui K, 1991; Chejfec G, 1977), sa glavnom diferencijalnom dijagnozom slabo diferentovanog adenokarcinoma i malignog limfoma. Neuroendokrini karcinomi velikih ćelija imaju organoidni, trabekularni ili pseudoglanularni oblik. Tumorske ćelije su velike sa eozinofilnom citoplazmom, grubim nuklearnim hromatinom i čestim nukleolusima. Mitotske figure, apoptotičke ćelije i nekroze su češće i kod varijante sa malim ćelijama i kod velikih ćelijama i nije neverovatno da se pronađu razasute mukozne ćelije ili čak otvorena polja adenokarcinoma ukazujući na diferencijaciju u oba pravca. Imunocitohistohemija je korisna pri postavljanju dijagnoze kada većina slučajeva pokazuju pozitivnost na hromogranin,

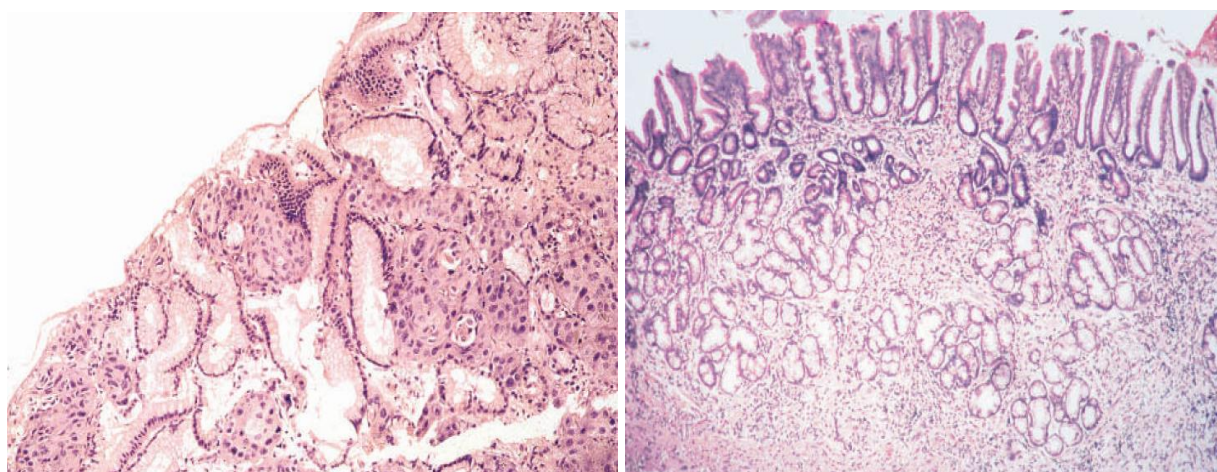
neuronspecifičnu enolazu, sinaptofizin ili PGP 9,5 (Matsui K, 1998). Elektronmikroskopijom se prikazuju intracitoplazmitske sekretorne granule gustog denziteta unutar tumorskih ćelija, iako one mogu biti oskudne. Hormonalni ili paraneoplastični sindromi koji mogu pratiti plućne karcinome malih ćelija su retko prisutni kod gastričnih tumora.

2.8.10.8. MEŠOVITI TUMORI (ADENOENDOKRINO ĆELIJSKI KARCINOMI)

Adenoendokrino ćelijski karcinomi se definišu kao tumori koji pokazuju i glandularnu i endokrinu diferencijaciju, pri čemu kasnija komponenta čini manje od jedne trećine celog tumora (Yang GCH, 1991): manji broj razasutih endokrinih ćelija nisu nepostojeće kod konvencininih adenokarcinoma želuca (Bonar SF, 1986). Mešoviti tumori su ne tako česti i uopšteno izdruženi su mešavinom adenokarcinoma i atipičnog karcinoida/neuroendokrinog karcinoma. Glandularna komponenta može varirati od dobro diferencovanih do difuznog „signet ring cell” karcinoma (Yang GCH, 1991), i u većini slučajeva klinički razvoj je agresivan. Međutim, Caruso i saradnici su objavili da više diferencovani slučajevi ovih tumora nastaju u pozadini hroničnog gastritisa korpusa sa multiplim želudačnim karcinoidima (Caruso ML, 1989).

2.8.10.9. SEKUNDARNI KARCINOMI ŽELUCA

Karcinomi kolona i pankreasa izvanredno retko se šire u želudac direktnom invazijom u okolne strukture, infiltrujući serozu i ulcerišući mukoza. Hematogeno metastatsko širenje od udaljenih primarnih tumora je češće i moguće potcenjeno i klinički se prezentuje sa bilo bilo kojim karakteristikama karcinoma želuca (Menuck LS, 1975; Green LK, 1990). Metastatski depoziti želuca su retki ali mogu biti pojedinačni ili multipli i prezentuju se kupastim uzvišenjem nalik vulkanu sa cetralnom ulceracijom. Najčešći su primarni karcinomi bronha, dojke i ezofagusa kao i maligni melanoma (Lewin KJ, 1996; Green LK, 1990). Korektna dijagnoza je uveliko olakšana ukoliko je patolog informisan o kliničkim položajima i prisustvu ekstragastičnog maligniteta ali nažalost to nije uvek slučaj. Lewin and Appelman (Lewin KJ, 1996) opisuju neobičan oblik infiltracije gastrične mukoze sekundarnim karcinomom pri čemu su tumorske ćelije formirale gnezda sa rastom unutar kontura mukoznih glandula (slika 56).



Slika 56. Mikroskopski prikaz infiltracije gastrične mukoze metastatskim karcinomom bronha (tumorske ćelije pokazuju rast unutar kontura mukoznih glandula)(levo) i metastatskog lobularnog karcinoma dojke koji pokazuje suptilnu infiltraciju gastrične mukoze (desno). (Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003.)

Sklonost lobularnog karcinoma dojke ka udaljenoj infiltraciji i zahvatanju gastrointestinalnog trakta je dobro poznata. Interval između dijagnoze primarnog tumora dojke i prezentacija gastričnih metastaza je znatan i prosečno iznosi oko 6 godina (Schwarz RE, 1998). Infiltracija želuca metastazom tumora dojke može simulirati difuzni karcinom želuca sa slikom linitis plasticae (Cormier WJ, 1980) i često je nemoguće napraviti razliku ova dva tumora osim histološkog nalaza (slika 56). Prihvaćeno je verovanje da vrednost imunohistohemije u otkrivanju estrogenih ili progesteronskih receptora nije značajna zbog prisustva oba steroidna receptora u značajnoj proporciji kod primarnog karcinoma želuca.

2.8.11. KLINIČKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ŽELUCA

Klinički simptomi i fizikalni nalaz kod karcinoma želuca su nespecifični, maskirani benignim bolestima i dovode često do zakasnele dijagnoze. Kod velikog broja obolelih rani simptomi karcinoma želuca u vidu nespecifičnog abdominalnog bola i dispepsije, odnosno simptomi vagusnog gastrointestinalnog distres sindroma se obično pripisuju simptomima ulkusa želuca i kao takvi ignorišu od strane pacijenta i izbornog lekara tretiraju empirijski antiulkusnom terapijom. Za lošu prognozu karcinoma želuca po pravilu se okrivljuje pojava manifestnih simptoma u dosta odmaklom stadijumu bolesti. U prilog tome govori da karcinom želuca ostaje asimptomatičan do penetracije laminae muscularis mucosae u preko 80% pacijenata. Predominantni simptomi kod odmaklih stadijuma karcinoma želuca su gubitak telesne težine (50-70% pacijenata) i pojava epigastričnog abdominalnog bola (45-65% pacijenata). Ostali manje uobičajeni simptomi su: nausea, povraćanje, anoreksija, disfagija, melena, gubitak apetita, rani osećaj sitosti, podrigivanje, i simptomi slični simptomima želudačnog ulkusa (20-30% pacijenata) (Voutilainen M, 2000). Oko 20% pacijenta ima prethodnu istoriju ulkusa želuca. Ovi nespecifični simptomi kao manifestacija dijetalne indiskrecije i drugih beznačajnih uzroka retko mogu da traju duže od 2 nedelje, dok perzistentni ili periodični simptomi opravdano zahtevaju evaluaciju osnovne etiologije koja ne retko otkriva karcinom želuca. Simptomi urokovani krvarenjem iz želuca (melena i hematemeza) mogu biti i prvi simptomi karcinoma ali su ipak po patološkim deskripcijama najčešće prisutni kod uznapredovalih oblika karcinoma želuca (10-46% pacijenata).

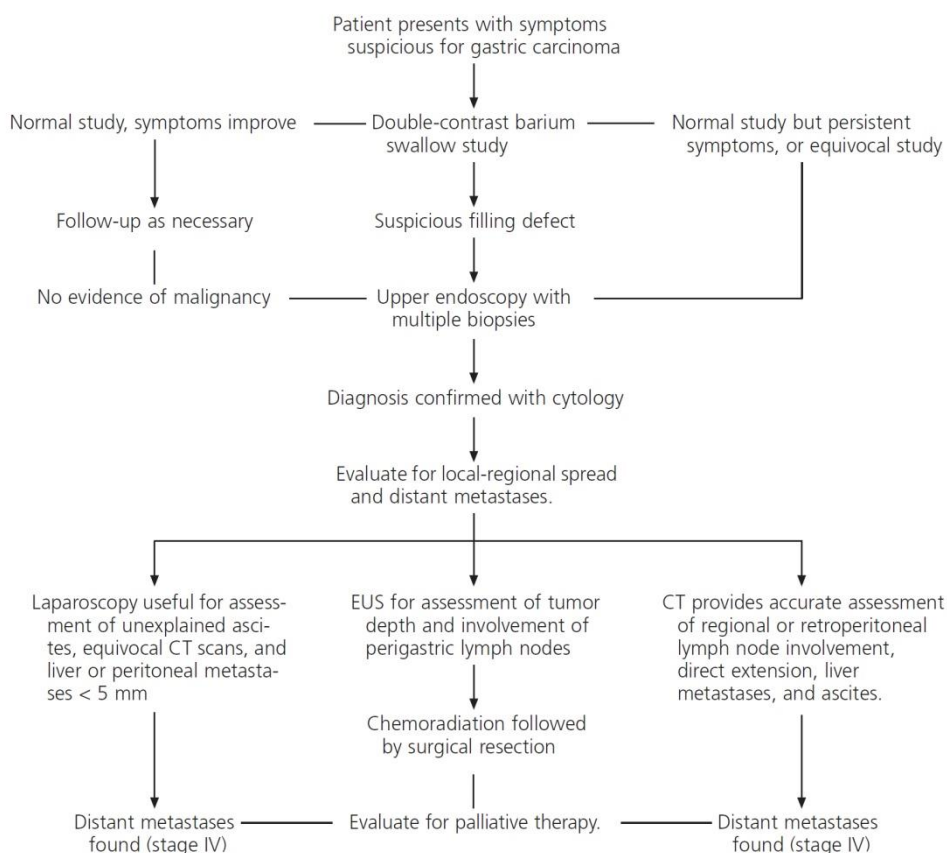
Uprkos nespecifičnoj pojavi simptoma, neke tegobe mogu da ukažu na lokalizaciju primarnog tumora. Opstrukcija pilorusnog otvora uzrokovana karcinomom antropilorične regije se manifestuje subjektivnim ranim osećajem sitosti praćenim povraćanjem, odnosno znacima visoke opstrukcije, dok lokalizacija karcinoma u okolini kardijalnog otvora uzrokuje disfagične simptome (Tucker H, 1978). Pojava ranog osećaja sitosti je gotovo tipičan simptom difuzno infiltrativnih tumora, koji dovode do smanjene distenzije zida želuca. Pojava povraćanih masa neprijatnog mirisa (miserere) ili nesvarene hrane u stolici mogu odražavati nastanak sekundarne gastrokolične fistule kod infiltracije zida kolona karcinomom želuca (Malliah L, 1980). Retko je prisustvo paraneoplastičnih simptoma (tromboflebitis (Trousseau-ov znak), neuropatije, nefrotični sindrom i diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) (Wakashin M, 1980; Yeh K, 1998). Dermatološki paraneoplastični simptomi su izuzetni retki i uključuju polja hiperpigmentacije u području aksilanih jama (acanthosis nigricans), iznenadni nastanak seboroične dermatoze (senile warts) i pruritusa (znak Leser-Trélat) (Yeh J, 2000).

Osim prisustva kaheksije i crevne opstrukcije fizički nalaz je obično uredan kod karcinoma želuca. Povremeno je moguće detektovati tumoroznu masu u epigastrijumu, hepatomegaliju, ascit i edem donjih ekstremiteta (Dupont J, 1978). Mesta difuzne metastatske invazije su: palpabilni tumor predela umbilikusa (Sister Mary Joseph noduli), tumorozno uvećanje ovarijuma (Krukenberg-ov tumor), nodalna masa leve supraklavikularne lože (Virchow-evi sentinel limfni nodusi) i peritonealna imlantacija u maloj karlici tj. Douglass-ovom špagu (Blumer-ov rektalni greben) (Ishizawa T, 1997). Dijagnoza uznapredovalog karcinoma želuca se postavlja nakon evidentiranja metastaza u više ciljnih organa: jetre (kod preko 40% pacijenata), pluća, peritoneuma i koštane srži. Karcinom želuca može dati metastaze u bubreg, mokraćnu bešiku, mozak, srce, štitastu žlezdu i nadbubrežne žlezde i kožu (Feldman M, 2006).

2.8.12. DIJAGNOZA KARCINOMA ŽELUCA

Rezultati laboratorijskih ispitivanja krvi ne upućuju na prisustvo karcinoma želuca sve dok on ne dospe u uznapredovali stadijum. Prisustvo anemije i pozitivnog testa na okultno krvarenje u stolici može biti prisutno i kod hroničnih ulceracija na čitavoj dužini digestivnog trakta. Hipoproteinemija takođe može biti prisutna i kod hroničnih pacijenata na bolničkom lečenju sa gubitkom telesne težine. Vrednosti jetrih enzima u serumu mogu biti sporedno povišene kod metastaza u jetri. Markeri u serumu za karcinom želuca nisu pozdani. GCA-AA (gastric carcinoma-associated antigen) i MG7-Ag, prisutni su kod 82% pacijenata sa uznapredovalim karcinomom želuca u poređenju kod 8% pacijenata obolelih od želudačnog ulkusa, ali ovi antigeni ne mogu biti detektovani kod ranih karcerskih lezija (Ren J, 2000). Nizak nivo pepsinogena I u serumu i smanjeni odnos prelaska pepsinogena I u pepsinogen II može biti prisutan kod pacijenata sa karcinomom želuca kao i kod pacijenata sa atrofičnim gastritisom, intestinalnom metaplazijom i hipergastrinemijom (Kitahara F, 1999). Laboratorijski rezultati krvi u ranoj detekciji karcinoma želuca su najčešće mešoviti i sa niskom specifičnošću.

Diagnostic Work-Up for Patient with Symptoms Suspicious for Gastric Cancer



Slika 57. Šematski prikaz algoritma dijagnostičkog „work-up-a” kod pacijenta sa simptomima suspektim na karcinom želuca.

(Layke JC, Lopez PP. Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options. Am Fam Physician 2004; 69(5): 1133-1141.)

2.8.12.1. EZOFAGOGASTRODUODENOSKOPIJA

Trenutno, inicijalna ezofagogastroduodenoskopija je procedura izbora u dijagnostici karcinoma želuca. Nekoliko studija potvrđuju superiornost endoskopije sa biopsijom tkiva u odnosu na kontrastnu radiografiju želuca barijumom u otkrivanju karcinoma želuca sa senzitivnošću većom od 95% u detekciji uznapredovalog karcinoma želuca (Oiwa T, 1986). U slučaju endoskopskog nalaza nelečenog ulkusa želuca, zbog izuzetno teškog verifikovanja ranog karcinoma želuca samo vizualnom inspekcijom preporučuje se uzimanje najmanje 6-8 uzoraka biopsije sa ivica i baze ulkusa. Senzitivnost ove metode je od 60% do 70%, ali se ona povećava sa uvećanjem broja uzoraka biopsije, tako da se kod oko 70% pacijenta dijagnoza postavlja sa jednom biopsijom, 95% sa četiri, i kod 98,9% pacijenata sa sedam uzoraka (Yanai H, 1999).

AGA (The American Gastroenterological Association) preporučuje izvođenje ezofagogastroduodenoskopije kod pacijenata sarijih od 45 godina sa dispeptičnim tegobama i kod pacijenata mlađim od 45 godina sa „alarmantnim simptomima” (gubitak telesne težine, uporno peristentno povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija). Pacijenti sa dispeptičkim tegobama koje su refraktorne na terapiju trebaju se podvrgnuti endoskopskoj evaluaciji (AGA, 1998). Osnova za ovu preporuku AGA je ekstremno niska stopa karcinoma želuca kod individua u populaciji mlađih od 45 godina. Incidenca karcinoma želuca kod pacijenata mlađih od 45 godina sa dispeptičnim tegobama bez „alarmantnih simptoma” je procenjena na 1/1000 (Breslin N, 2000). Preporuka za sprovođenje endoskopije kod asimptomatičnih pacijenata sa pozitivnim testom okultnog krvarenja i normalnim kolonoskopskim nalazom je manje jasna, jer je ova povezanost asimptomatskog okultnog krvarenja prisutna kod manje od 1% pacijenata sa anemijom i verifikovanim karcinomom želuca (Bini E, 1999). Trenutno se sprovode naporu za povećanje senzitivnosti endoskopije u detekciji „early” ranog karcinoma želuca. Primena endoskopske administracije supravitalnih boja i oralna primena ALA (5-aminolevulinic acid) u „vivo” fotodinamičnoj dijagnozi premalignih i malignih lezija tokom endoskopije je opisana kao dodatna „brush” citologija, sa povećanom dijagnostičkom senzitivnošću i specifičnošću kod karcinoma želuca lokalizovanih u predelu kardije i stenotičnih lezija pilorusa. Danas je njihova primena u Zapadnim zemljama ograničena u domenu kliničkih studija.

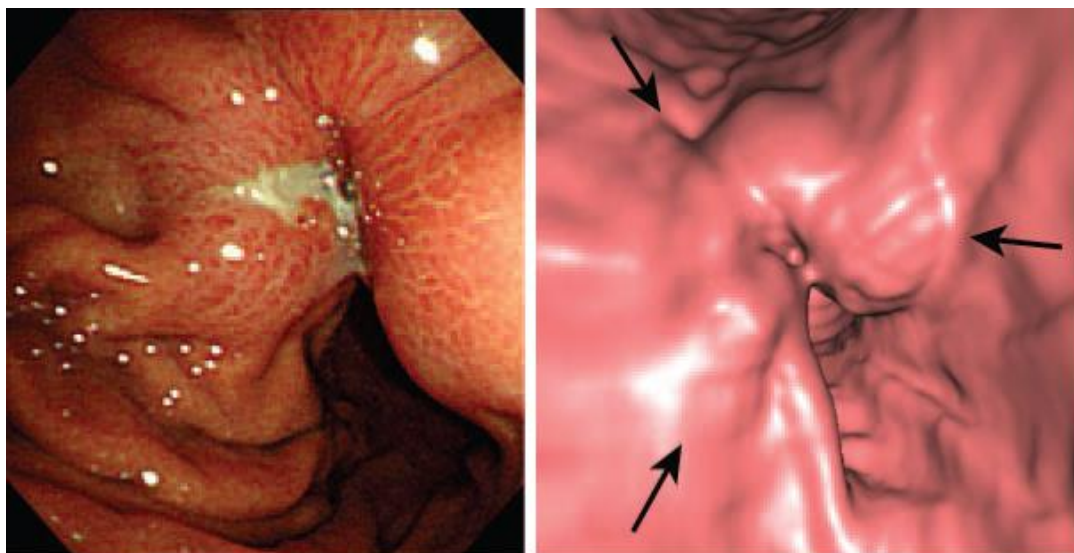


Slika 58. Endoskopski prikaz polipoidnog karcinoma želuca (trostruki polip na angulusu želuca)(levo) i egzofitičnog karcinoma želuca (circumferentna lezija nalik masi infiltriše korus želuca uzrokujući kolaps antruma)(desno).

(Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.)

2.8.12.2. VIRTUELNA GASTROSKOPIJA - VG

Virtuelna gastroskopija (virtual gastroscopy - VG) primenom kompjuterske tomografske tehnologije i trodimenzionalnog imaging softvera omogućuje preciznu gastričnu eksploraciju i detekciju sa evaluacijom EGC i AGC na isti način kao konvencionalna gastroskopija (Kim J, 2006). VG ima veće vidno polje od konvencionalne gastroskopije, sa mogućnošću posmatranja virtualnog karcinoma iz više pravaca bez teoretskog slepog ugla zbog retrospektivne rekonstrukcije. Stoga, VG je obećavajući metod za evaluaciju želudačnih lezija uprkos svojoj ograničenosti.



Slika 59. Prikaz konvencionalne endoskopije uznapređovalog gastričnog karcinoma (Borrmann tip III) sa ulceroinfiltrativnom lezijom angulusa želuca (uzdignuće i stapanje sa konvergencijom polja na margini ulusa)(levo) i prikaz virtuelne gastroskopije iregularne mase na margi (strelica) centralnog ulkusa (desno).
(Kim JH, Eun HW, Goo DE, Shim CS, Auh YH. Imaging of various gastric lesions with 2D MPR and CT gastrography performed with multidetector CT. RadioGraphics 2006; 26: 1101-1118.)

2.8.12.3. KONTRASTNA RADIOGRAFIJA

Kontrastna radiografija barijumom je inicijalni dijagnostički pristup za raspoznavanje grubih morfoloških promena na sluzokoži i zidu želuca. Pokazuje senzitivnost od 60% do 70% i specifičnost od 90% u detekciji uznapređovalog karcinoma želuca (Archer A, 1991). Mnoge savremene radiološke tehnike imaju poboljšanu senzitivnost, npr. digitalna radiografija sa 4 mega pixel-a je pokazala povećanje senzitivnosti od 75,3% u odnosu na senzitivnost konvencionalne radiografije od 64,6%. (Iinuma G, 2000). Kontrastni radiološki pregled sa duplim kontrastom je u oko 99% beleži abnormalnosti zida, a u 96% može da detektuje karcinom želuca. Međutim, senzitivnost kasnijih modaliteta u dijagnostici ranog karcinoma želuca „early gastric cancer” (EGC) je sasvim loša i a sposobnost razlikovanja između benignog ulkusa i maligniteta može biti jako problematična (Montei A, 1982). Radiološki nalaz sugestibilan na benignost ulkusa je postojanje simetričnosti ulkusnog kratera (niše)(okrugli ili ovalni depo kontrasta) sa glatkim ivicama u reljefu sluzokože „an face” ili kao ivična profilna niša uz prisustvo tankih vertikalnih radiolucentnih traka između ulkusa i lumena želuca, (Hampton-ove linije), sa simetričnim svetlim radijalnijim haloom (naborom) oko ulkusnog kratera. Ovaj svetli halo (zona) potiče od edematozne sluzokože koja oivičava nišu. Ivična ili profilna niša se projektuje izvan konture želuca, kao višak ili „plus u senci”. Po obliku može biti ovalna, truglasta, nalik pupoljku ili bradavici, zaobljene i glatke konture. Niša kod penetrantnih ulkusa želuca, u stojećem stavu prikazuje se u tri sloja: iznad barijumskog mleka vidi se sloj tečnosti a iznad nje gas. Ovakva niša se naziva Haudeck-ova niša i

po pravilu je karakteristika benignosti. Radiološke karakteristike maligniteta želuca podrazumevaju rigiditet ili zadebljanje zida, prominenciju i iregularnost nabora, široke asimetrične ulkusne kratere sa iregularnim nodularnim ivicama i postojanje intraluminalnih masa (slika 60)(Maruyama M, 1994).



Slika 60. Radiološki prikaz karcinoma želuca sa opstrukcijom pilorusnog kanala (strelica)(levo) i velikog karcerskog ulkusa u vegetativnoj masi na velikoj krivini (strelica)(desno).

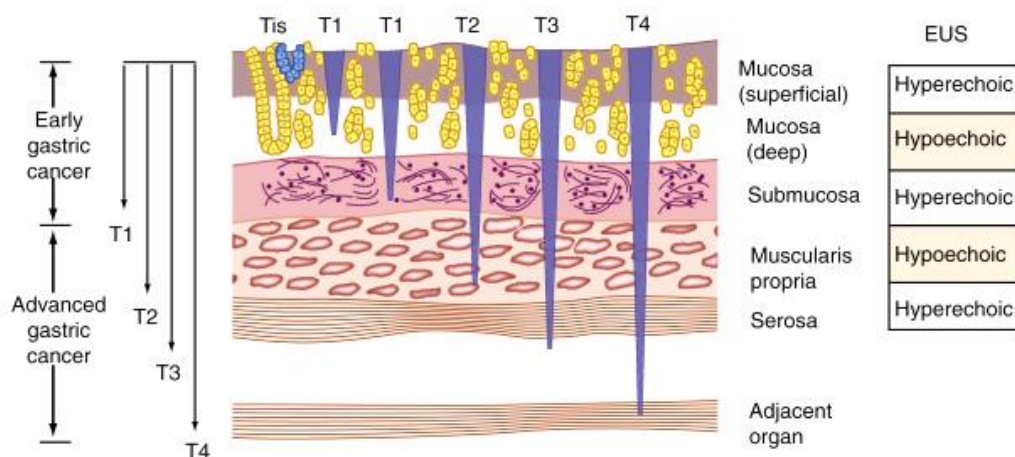
(Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.)

2.8.12.4. ULTRASONOGRAFIJA

Transabdominalna ultrasonografija nije našla primenu u dijagnostici karcinoma želuca, zbog velike količine intraluminalnog crevnog gasa koji ograničava prostiranje ultrazvučnog talasa. Pokušaji prevazilaženja ovog problema ostvareni su distenzijom želuca vodom, kada je prisutna adekvatna vizuelizacija kardije. Preciznost ultrasonografije u „staging-u” karcinoma želuca je od 42% za T (tumor) i 66% za N (limfni nodus). Kod transabdominalne i endoluminalne ultrasonografije u T „staging-u” prisutna je otežana vizuelizacija i diferencijacija uvećanja tunicae subserosae od njene infiltracije uznapredovalim tumorom bez infiltracije tunicae serosae (Kuntz C, 1999).

2.8.12.5. ENDOLUMINALNA ULTRASONOGRAFIJA - EUS

Nastanak endoluminalne ultrasonografije (EUS) se vezuje sa pokušajima prevazilaženja ograničenja transabdominalne ultrasonografije koja poseduje relativno malu frekvencu ultrazvučnog transpondera (visoke frekvence pružaju bolju rezoluciju ali imaju smanjenu dubinu penetracije) i konvencionalne dvodimenzionalne endoskopije. Ovaj problem je pri jednoj ultrasonografskoj probi 1980. godine pokušao da se prevaziđe fiksiranjem ultrasonografske sonde na kraj endoskopa, pri čemu se ultrazvučna sonda sa visoko frekventnim transponderom dovela u neposredni kontakt sa unutrašnjim zidom želuca. Sonda sa visoko frekventnim transponderom obezbeđuje odličnu prostornu rezoluciju i pruža vizuelizaciju svih pet slojeva želudačnog zida. Superfijalna gastrična mukoza je pri ehosonografiji predstavljena ehogenim prvim slojem, dublji slojevi mukoze hipoehogenim drugim slojem, submukoza ehogenim trećim slojem, tunica muscularis propria hipoehogenim četvrtim slojem i seroza ehogenim petim slojem (slika 61) (Nicholson D, 1993).



Slika 61. TNM klasifikacija karcinoma želuca, T (dubina invazije): Tis - carcinoma in situ;

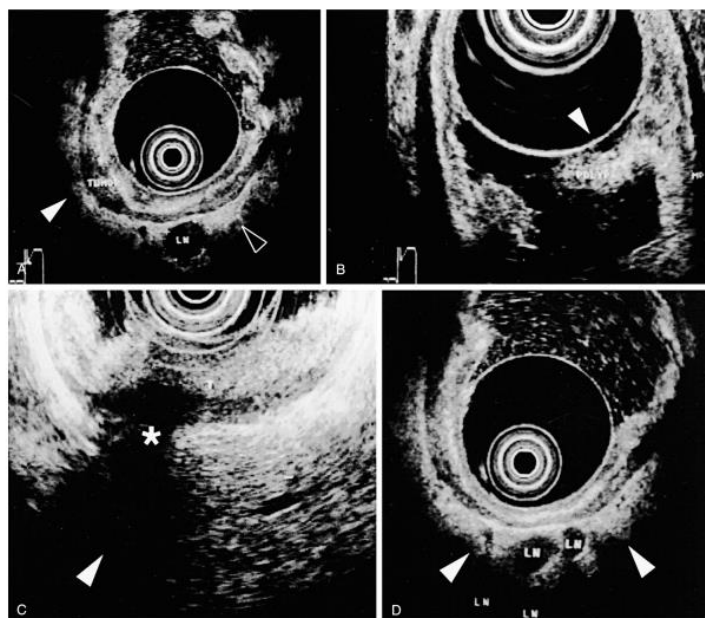
T1 - tunica mucosa i submucosa; T2 - tumor sa penetracijom tunicae muscularis propriae, ali ne i tunicae serosae; T3 tumor sa penetracijom tunicae serosae bez infiltracije okolnih organa i struktura; i T4 - tumor sa penetracijom tunicae serosae i sa infiltracijom susednih organa i tkiva.

Kod „early” karcinoma želuca, proces je sa zahvatanjem tunicae mucosae i tunicae submucosae (T1), bez zahvaćenosti limfnih nodusa. Prikaz endoskopske ultrasonografije (EUS) pet slojeva želuca (desno). (Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.)

Sposobnost ehosonografskog razlikovanja tunicae mucosae, submucosae i tunicae muscularis mucosae odnosno sposobnost razlikovanja prekida ovih slojeva učinila od endoskopske ultrasonografije (EUS) najbolji „imaging” modalitet u određivanju dubine invazije karcinoma želuca (T stage) sa preciznošću od 80% nalaza (Tio T, 1989; Sano T, 1990). EUS je često test izbor u preoperativnom „staging-u”, ali je zbog gore navedene otežane vizuelizacije i diferencijacije infiltracije tunicae subserosae uznapredovalim kancerskim procesom (Stage T2) i tunicae serosae (Stage T3) često precenjena dijagnostička metoda (slika 62). Ovaj problem je takođe prisutan i kod MSCT (Habermann CR, 2004).

U difrenciranju stadijuma T1 i T2, EUS je pružila preciznost u 90% do 99% nalaza, što je od velike važnosti u dijagnostici „eraly” karcinoma želuca (Okai T, 1991). Takođe, i zbog činjenice da je „eraly” karcinom želuca definisan dubinom penetracije, odnosno infiltracije, bez obzira na zahvaćenost limfnih nodusa metastatskim procesom, EUS se pokazala kao odličan modalitet u difrenciranju „eraly”ranog karcinoma želuca od uznapredovale forme i dokazala superiornost u odnosu na MSCT u određivanju T „staging-a” (Polkowski M, 2004).

U određivanju N „staging-a” karcinoma želuca stepen detekcije peri-gastričnih limfnih nodusa EUS je pokazala dijagnostičku preciznost od 50% do 80% u komparaciji sa CT-om (Wang J, 1998). Mnogo poteškoća sa N „staging-om” leži u činjenici da se EUS dijagnostikuje kao „pozitivne” limfne noduse veličine veće od 5 mm, dok se metastatski kancerski proces može naći i kod manjih limfnih nodusa. U prilog ovoj činjenici govori i studija opserviranih 1253 limfnih nodusa kod 31 pacijenta sa karcinomom želuca koja je našla 55% limfnih nodusa manjih od 5 mm sa metastatskim kancerskim ćelijama (Monig S, 1999). Jedna od primena EUS je identifikacija i biopsija submukoznih lezija kao što mogu biti skirozni karcinom i limfom želuca. Ove lezije karakteriše uvećanje tunicae submucosae i muscularis propriae i na kontrastnoj radiografiji barijumom i gastroskopiji može može imponovati kao nabor želudačne mukoze. Novije tehnološke inovacije omogućavaju izvođenje aspiracione „needle” bipsije metastatskih sumnjivih nodusa pod kontrolom EUS, čime se poboljšava preciznost „staging-a” karcinoma želuca.



Slika 62. Endoskopska ultrasonografija (EUS) tumora želuca. A) EUS prikaz želudačnog zida sa pet slojeva u donjem delu slike, od pozicije na 3 sata do 6 sata (prazna strelica). Prisustvo tumora (puna strelica) u četvrtom hipoehogenom sloju (tamni), zahvaćena tunica muscularis propria, bez infiltracije petog hipoehogenog sloja, tunica serosa. Pored opisanog prisustvo većeg limfnog nodusa (LN) na poziciji 6 sati. Kod pacijenta intraoperativno potvrđen tumor T2N1 stadijuma. B) A želudačna polipoidna masa (puna strelica) sa produžecima; infiltracija samo prvog hiperehogenog sloja, superficijalna tunica mucosa, bez prodora u dublje slojeve, odnosno bez uključanja tunicae muscularis propriae (MP). Kod pacijenta intraoperativno potvrđen benigni 1,5-cm pedunkularni hiperplastični polip. C) tumor (*) sa infiltracijom svih pet slojeva zida želuca, uključujući peti hiperehogeni sloj (svetli) i okolnih struktura (puna strelica). Kod pacijenta intraoperativno potvrđen tumor T4 stadijuma. D) difuzna hipoehogena infiltracija svih slojeva želudačnog zida, sa izgledom tipa bobičave pojedenosti moljca (puna strelica), i u četvrtom krugu oštra hipoehogena demarkacija limfnih nodusa (LN).

Kod pacijenta intraoperativno potvrđen IIE1 stadijum limfom želuca.

(Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.)

2.8.12.6. KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA - CT

Kompjuterizovana tomografija (computed tomography - CT) ima značajnu ulogu u dijagnozi i „staging-u” karcinoma želuca. Nedostatak CT leži u interpretaciji i formiranju lažnih nalaza zbog neophodnosti adekvatne distenzije želuca koja obezbeđuje mogućnost merenja debljine želudačnog zida. Trenutno, modalitet izbora je spiralni CT, koji omogućava vizualizaciju želudačnog zida u tri sloja: unutrašnji sloj odgovara mukozni, intermedijalni submukozni i spoljni sloj sa neznatnim uvećanjem slabljenju odgovara muskularnom sloju i serozni (Kuntz C, 1999). Ograničenje detekcije diskretnih lezija želudačnog zida je oko 5 mm. Kod više od 90% zdrave populacije debljina želudačnog zida je manja od 1 cm, dok zadebljanje želudačnog zida upućuje na prisustvo neoplastične lezije (slika 63)(Hur J, 2006). Gubitak šireg prostora između želudačne mase i susjednih struktura i organa odgovara njihovoj infiltraciji karcinomom želuca. CT kao opšte prihvaćeni modalitet kod dijagnostike uznapredovalog karcinoma želuca sa senzitivnošću od 65% do 90% i 50% kod ranog karcinoma želuca „early gastric cancer” (EGC) (Paramo J, 1999). Procenat preciznosti CT-a je od 60% do 70% za T „staging” i između 40% i 70% za N „staging” (Davies J, 1997; Kim A, 2000). Ukoliko se T1 tumori isključe CT poseduje poboljšanu preciznost za T i N „staging” i njegovi nalazi se mogu kao favorizujući komparirati sa EUS u preoperativnom „staging” testu (Habermann CR, 2004). CT sa senzitivnošću od 70% detektuje peritonealne metastaze i 57% hepaticne metastaze (Davies J, 1997). Sa ostalim dijagnostičkim modalitetima CT ima poteškoća u otkrivanju metastaza manjih od 5 mm.



Slika 63. Prikaz aksijalnog CT-a infiltracije zida (strelice) male krivine kod karcinoma želuca. (Hur J, Park MS, Lee JH, Lim JS, Yu JS, Hong YJ, Kim KW. Diagnostic accuracy of multidetector row computed tomography in T- and N staging of gastric adenocarcinoma with histopathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 2006; 30(3): 372-7.)

Danas je optimalna uloga CT-a u detekciji udaljenih metastaza (metastaze u plućima, jetri i nadbubrežnim žlezdama) i kao dopuna EUS-a u proceni zahvaćenosti regionalnih limfnih nodusa. Uvećane perigastrične, celijačne i paraaortalne limfne noduse, detektuje sa tačnošću od 20-70% (Bhandari S, 2004).

2.8.12.7. TRODIMENZIONALNI MDCT

Uloga radiografskog CT „scan-a” u preoperativnom „staging-u” karcinoma želuca primarno obuhvata procenu invazije okolnih organa ili metastaza u limfnim nodusima i veoma se retko koristi za procenu samog primarnog tumora (Habermann RC, 2004). Međutim, uznapredovala multidetektor kompjuterizovana tomografija (multidetektor CT - MDCT) omogućuje dobijanje punog opsega volumena „scan-a”, sa kraćim vremenskim intervalom i slikovnim detaljima na širem području lezije. Stepenn rezolucije CT slika je drastično poboljšan MDCT-om omogućavajući detaljnu procenu lokalnih lezija, detekciju malih metastaza čak i u prosečnoj aksijalnoj slici (Ba-Ssalamah A, 2003). Kompjuterske radne jedinice sposobne da obrade veliki broj kvantitativnih podataka slika proizvedene od MDCT-a daju jasnu trodimenzionalnu CT vizuelizaciju gastričnih lezija (MDCT gastrografija). Da bi se ostvarila trodimenzionalna vizuelizacija želudačnih lezija korišćenjem MDCT-a neophodna je distenzija želudačnog lumena insuflacijom gasa (CO₂). Kao konsenkvencija kontrasta između gasa i unutrašnje želudačne površine zbog postojanja značajne različitosti u denzitetu, moguće je sa lakoćom napraviti D3 sliku unutrašnje želudačne površine. MDCT gastrografija obuhvata dva metoda vizuelizacije, virtuelnu endoskopiju i 3D gas insuflaciju za dobijanje 3D CT slikovnih podataka. MDCT gastrografija je jednostavna i manje invazivna nego endoskopija i radiografija i omogućava procenu arhitektonike želuca u kratkom vremenskom periodu. Detekcija „early” lezija je izmenjena i iako ima mali potencijal kao „screening” metod ona jasno detektuje lezije koje su uznapredovale izvesne veličine i takođe simultano detektuje lezije u drugim organima abdomena.



Slika 64. 3D prikaz primarne lezije želuca (strelica) i dijagnostikovanih limfonodalnih metastaza može biti digitalno kombinovan u efektivnom 3D preoperativnom prikazu karcinoma želuca. (Iinuma G, Tomimatsu H, Muramatsu Y, Moriyama N, Kobayashi T, Saito H, Maeda T, Miyakawa K, Wakao F, Satake M, Arai Y. Recent Advances in Radiology for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. In: Kaminishi M, Takubo K, Mafune K. The Diversity of Gastric Carcinoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2005; 221-232.)

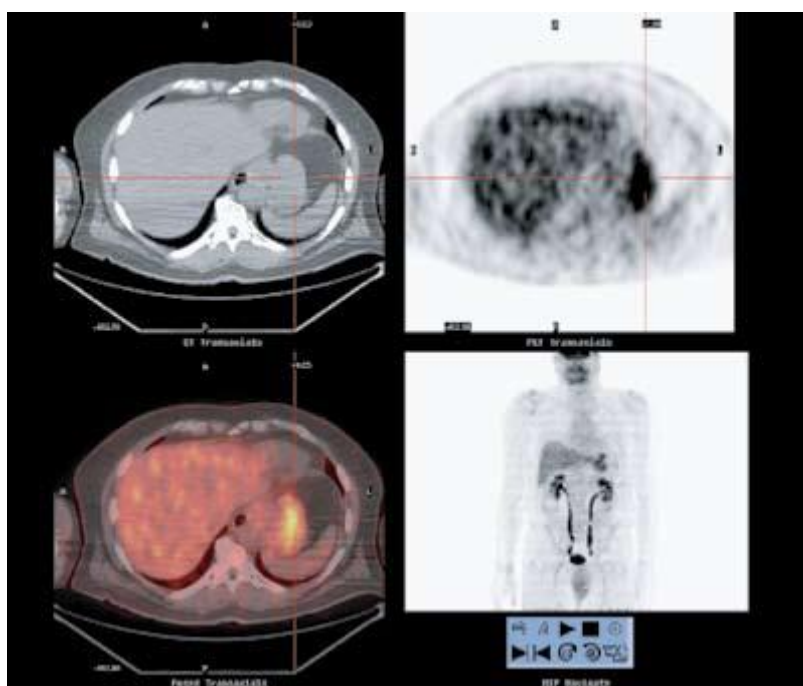
U preoperativnom „staging-u”, kao i kod radiografije bitna je sposobnost objektivne pozicije i celokupne slike primarne lezije kao i dijagnostičkog odnosa između stepena ekstramuralne invazije i okolnih organa. Na aksijalnim slikama MDCT-a prisutan je kvantum skoka u rezoluciji u poređenju sa normalnim CT-om i takođe je moguće dijagnostikovati limfnodusne metastaze. Zbog toga što je MDCT jedan metod ekzaminacije preoperativne dijagnoze lokalnog invazije ili udaljenih metastaza karcinoma želuca on potiskuje ulogu radiografije ili ultrazvučne endoskopije. Digitalnom kombinacijom 3D prikaza primarne lezije i 3D slikovnih podata dijagnostikovanih metastaza hirurzima se omogućuje efektivan preoperativni 3D prikaz karcinoma želuca (slika 64)(Summers RM, 2003).

2.8.12.8. MAGNETNA REZONANCA - MRI

Magnetna rezonanca (magnetic resonance imaging - MRI) upotrebom gadolinijuma primenjuje se u „staging-u” karcinoma želuca sa sličnim prednostima kao spiralni CT (sposobnost otkrivanja udaljenih metastaza) i slabostima (neophodnost adekvatne distenzije želuca). Nekoliko studija je kompariralo ove dve dijagnostičke tehnike i pronašlo da MRI neznatno pouzdanija u odnosu na spiralni CT u T „staging-u” (73% do 83% u odnosu na 67% do 73%) ali neznatno nepouzdanija u N „staging-u” (55% do 65% u odnosu na 59% do 73%)(Sohn K, 2000; Kim A, 2004; Kang B, 2000). Visoka cena koštanja MRI, superiornost EUS- u T „staging-u” i superiornost spiralnog CT-a u N „staging-u”, usloveli su nedovoljnu potvrdu podrške i rutinske upotrebe MRI u dijagnostici i „staging-u” karcinoma želuca.

2.8.12.9. POZITRON EMISIONA TOMOGRAFIJA - PET

Pozitron emisiona tomografija (positron emission tomography - PET) sa primenom glukoznog analoga (^{18}F) 2-fluoro-2-deoksiglukoze ((^{18}F) 2-fluoro-2-deoxyglucose - FDG)) je sve više u primeni u preoperativnom „staging-u” gastrointestinalnih karcinoma i selekciji pacijenata za operativni tretman detekcijom udaljenih metastaza. Iako je dobro afirmisana u dijagnostici kolorektalnog i od nedavno karcinoma ezofagusa, iskustva sa PET „scanning-om” u pacijenata sa karcinomom želuca su ograničena. Preliminarni rezultati navode da PET može biti veoma koristan u identifikaciji primarnog karcinoma želuca (90-95% senzitivnosti) i monitoringa terapijskog odgovora (slika 65). Korisnost PET u determinaciji N „staging-a” je više varijabilna (35-60% senzitivnosti) i uopšteno PET je više precizniji u određivanju N2 i N3 stadijuma limfnih nodusa zbog njihove dovoljne udaljenosti od primarnog tumora (Chen J, 2005; Kole AC, 1998). Ipak, pojedine studije navode da PET „scanning” može biti preporučen u rutinskoj dijagnostici i „staging-u” karcinoma želuca.



Slika 65. PET-CT prikaz pokazuje povećanu aktivnost karcinoma želuca.

(Gore RM. Gastric Cancer. Contemporary Issues in Cancer Imaging. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo, Delhi, Dubai, Tokyo: Cambridge University Press, 2010.)

2.8.12.10. DIJAGNOSTIČKA LAPAROSKOPIJA

Dijagnostička laparoskopija ostaje kao popularni dijagnostički modalitet u „staging-u” karcinoma želuca; omogućava direktnu vizuelizaciju primarnog karcinoma želuca i naročito je od pomoći u detekciji malo volumenskih metastaza peritoneuma i jetre. Lokalno odmakli tumori sa zahvatanjem seroze (T3) su najbolji za procenu. Pristalice laparoskopije isitiču da 20-40% pacijenata, sa klinički lokalizovanom M0 bolesti, mogu da promene stadijum u višu kategoriju, pri čemu dolazi do izmena u njihovom tretmanu. Metoda je suverena za otkivanje malih peritonealnih i hepatičnih implantacionih metastaza, koje se ne mogu otkriti MSCT-om. U nekoliko studija dokazana je visoka senzitivnost laparoskopije u otkrivanju metastaza jetre koja iznosi 85-96%, dok je niža u detekciji peritonealnih metastaza.

Pacijenti u asimptomatskim inoperabilnim stadijumima bolesti laparoskopski dijagnostikovani u M1 statusu izbegavaju nepotrebnu laparotomiju. Takvi pacijenti se, obično, hospitalizuju samo jedan dan i ne podvrgavaju se otvorenim procedurama, osim kod krvarenja, opstrukcije ili perforacije. U opšteno, kod 23-37% pacijenata sa karcinomom želuca „staging” se utvrđuje dijagnostičkom laparoskopijom ili potencijalno pošteđnom laparatomijom (D'Ugo DM, 2003; Lowy AM, 1996; Stell DA, 1996).

2.8.12.11. LAPAROSKOPSKA ULTRASONOGRAFIJA - LUS

Laparoskopska ultrasonografija (Laparoscopic Ultrasonography - LUS) kompenzuje gubitak taktilnog osećaja i omogućava hirurgu da verifikuje dubinu kancerske invazije i lako otkrije nodalne metastaze, odnosno perigastrične limfadenopatije kod pacijenata sa ranim lezijama (T1, T2, N0), ili sa tumorima na gastroezofagealnom spoju. Brojne studije su dokazale da je LUS komplementarna laparoskopiji (Bartlett DL, 1995). Tokom laparoskopije se mogu izvesti i druge dijagnostičke procedure, uključujući biopsiranje uzoraka sa peritonealne površine i iz peritonealnog lavata. Specifičan benefit LUS-a nad visoko kvalitetnim CT „scanning-om” i laparoskopije je nejasan, međutim korisnost LUS-a u „staging-u” karcinoma želuca ostaje ograničen.

2.8.12.12. CITOLOŠKA ANALIZA PERITONEALNOG LAVATA

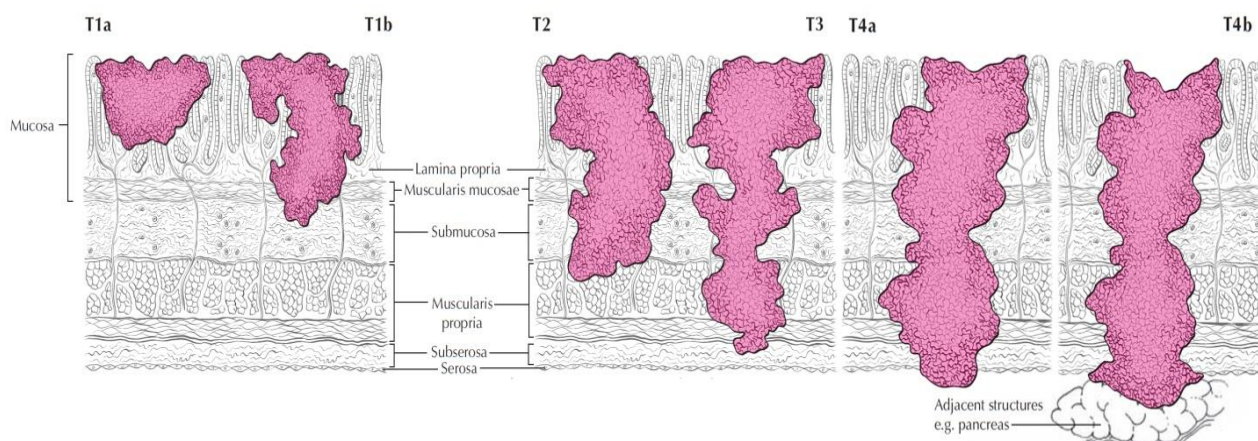
Detekcija pozitivne peritonealne citologije utiče na povećanje stadijuma bolesti. Citološka analiza peritonealnog lavata može identifikovati kod pacijenata okultnu karcinogenezu, i mnoge institucije imaju usvojenu citološku analizu peritonealnog lavata dobijenog laparoskopskim „staging-om” ili za vreme pošteđne laparatomije može kao deo dijagnostičkog algoritma. Pacijenti sa pozitivnim nalazom peritonealne citologije imaju prognozu sličnu prognozi sa okultnom visceralnom peritonealnom karcinomom (Burke EC, 1998; Ribeiro Jr U, 1998). Senzitivnost peritonealne-fluid citologije je značajno povećana korišćenjem imunohistohemije i PCR tehnike (reakcije reverzne transkriptaze polimeraze). Primenom tih metoda preciznost svrstavanja pacijenata u III i IV stadijum, sa pozitivnom citologijom, raste od 46 na 64%, i sledstveno tome pacijenti sa ovim nalazom imaju lošu prognozu. Zahvaljujući ovoj metodi pozitivna peritonealna citologija se registruje i kod 10% tumora u stadijumu I i II. Citološka analiza može imati i lažno pozitivne rezultate, mada neke studije odbijaju da potvrde prognostičku značajnost pozitivnog citološkog nalaza, tako da ovaj postulat nije generalno prihvaćen. U opšte je prihvaćena primena peritonealne citologije kao indikacije za sistemsku hemoterapiju ali ne i kao apsolutne kontraindikacije za hiruršku resekciju.

2.8.13. TMN KLASIFIKACIJA I PREOPERATIVNI STAGING KARCINOMA ŽELUCA

Kako krajnji ishod karcinoma želuca direktno zavisi od stadijuma bolesti, pacijenti u celom svetu generalno zbog kasne kliničke manifestacije bolesti imaju nisku stopu preživljavanja. Hirurški tretman i dalje ostaje terapijski tretman izbora. Napredak u multimodalnoj hemo- i radioterapiji, nametnuo je potrebu za uvođenjem algoritama i njihove primene u lečenju. Onkološki tretman se može sprovesti pre hirurške resekcije (neoadjuvantna ili indukciona terapija), ili postoperativno. Zbog porasta interesa za neoadjuvantni pristup, pojavila se i potreba za izvođenjem tačnog preoperativnog „staging-a”.

2.8.13.1. TMN KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŽELUCA

Sprovođeci pravila Internacionalnog udruženja za lečenje karcinoma (Internation Union against Cancer - UICC), i Američkog komiteta za karcinome (The American Joint Committee on Cancer - AJCC) ustanovljen je „staging” karcinoma želuca prateći TNM „staging” sistem. TNM „staging” klasifikacioni sistem je dokazao superiornost u determinisanju prognoze karcinoma želuca u odnosu na ostale sisteme klasifikacije. U januaru 2010. godine Američki komitet za karcinom (The American Joint Committee on Cancer - AJCC) publikovao je 7. reviziju „staging” kriterijuma za karcinom želuca (tabela 7).



Slika 66. Prikaz 7. verzije TMN reklasifikacije T infiltracije: T1a (infiltracija laminae propriae ili laminae muscularis mucosae), T1b (infiltracija tunicae submucosae), T2 (infiltraciju tunicae muscularis propriae), T3 (infiltracija tunicae subserosae bez infiltracije susjednih struktura ili tunicae serosae (visceralni peritoneum), T4 (penetracija seroze tumorom (T4a) ili infiltraciju okolnih organa i struktura (T4b) (npr. pankreas) (AJCC. Cancer Staging Atlas. New York, NY: Springer Science+Business Media, Inc, 2006.)

Između AJCC i Internacionalnog udruženja protiv karcinoma (Internation Union against Cancer - UICC), postignut je internacionalni sporazum kao i Japanskog udruženja za istraživanje karcinoma želuca (Japanese Research Society for Gastric Cancer - JRS GC) za korišćenje TNM „staging” sistema. Time je izbegnuta konfuzija u klasifikaciji i terminologiji, kao i otežana komparacija internacionalnih kliničkih studija koja je do nedavno postojala. Razvijene su tri faze „staging-a”: klinička, hirurška evaulativna i postgastrektomijska ili patološka.

U TNM „staging” sistemu, T ukazuje na ekstenziju bolesti odnosno dubinu infiltracije kroz slojeve zida želuca. Za kliničku klasifikaciju primarni tumor se označava sa cT, a za patološku sa pT. Velika promena u savremenoj 7. verziji je reklasifikacija T infiltracije tumora, tako da je prethodni T2b sa infiltracijom tunicae subserosae označen kao T3, dok T3 sa perforacijom tunicae

serosae predstavlja T4a, T4b označava infiltraciju okolnih organa i struktura. Odnosno, T1 je podeljen na T1a (infiltracija laminae propriae ili laminae muscularis mucosae) i T1b (infiltracija tunicae submucosae); T2 označava infiltraciju tunicae muscularis propriae, dok T3 označava infiltraciju tunicae subserosae bez infiltracije susednih struktura ili tunicae serosae (visceralni peritoneum); T4 označava penetraciju seroze tumorom (T4a) ili infiltraciju okolnih organa i struktura karcinomom želuca (T4b)(slika 66)(Edge SB, 2010). Reklasifikacija T infiltracije želuca je usklađena sa T infiltracijom jednjaka i tankog creva i isključuje tumore ezofagogastrične juncije, kao i tumore želuca koji se nalaze 5 cm ispod ezofagogastrične juncije ili zahvataju ezofagogastričnu junciju koji pripadaju TMN „staging-u” adenokarcinomima jednjaka. Prvi deo želuca je ezofagogastrični spoj, koji se naziva kardijom (C). Srednji deo (M) se odnosi na korpus i fundus, a distalni na antrum (A). U definisanju T faktora odvojeno se posmatraju mala i velika krivina kao i pet slojeva zida. U TMN „staging” sistem želuca nisu uključeni limfomi, sarkomi i karcinoidni tumori („low-grade” neuroendokrini tumori)(Edge SB, 2010).

Primary Tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria
T1	Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria*
T3	Tumor penetrates subserosal connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures**** (was T2b)
T4	Tumor invades serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures**** (was T3)
T4a	Tumor invades serosa (visceral peritoneum)
T4b	Tumor invades adjacent structures
Regional Lymph Nodes (N)	
NX	Regional lymph node(s) cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis*
N1	Metastasis in 1–2 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 3–6 regional lymph nodes (was N1)
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes
N3a	Metastasis in 7–15 regional lymph nodes (was N2)
N3b	Metastasis in 16 or more regional lymph nodes (was N3)
Distant Metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

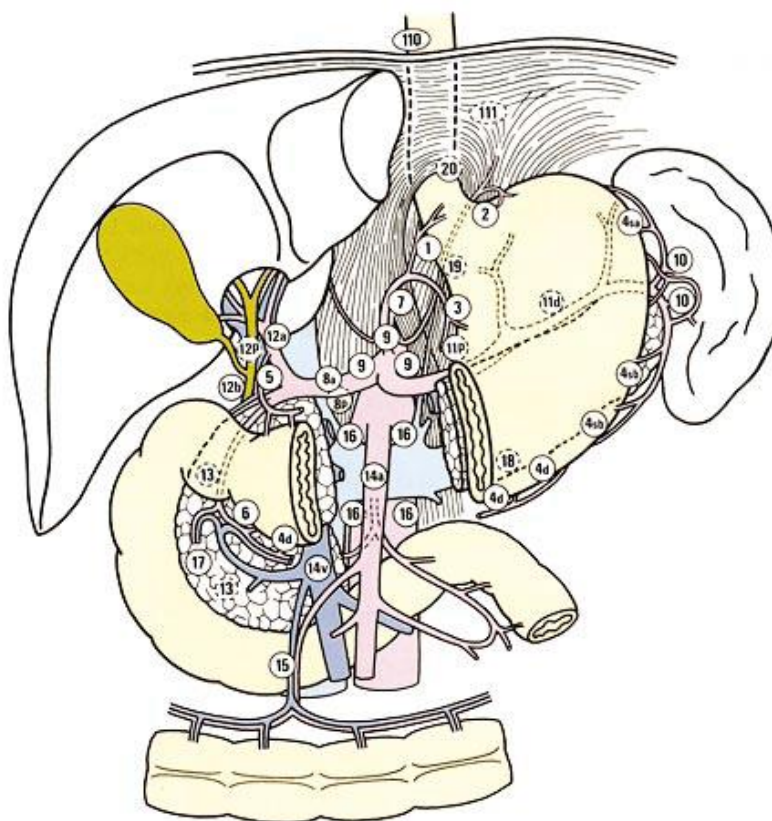
Changes from 6th edition

Tabela 7. TNM klasifikacija karcinoma želuca.

Primarni tumor (T) - *umor može penetrirati u tunica muscularis propria sa širenjem u lig.gastrocolicum i lig. hepatoduodenale, ili u omentum majus i omentum minus bez perforacije visceralnog peritoneuma kao omo tača ove structure; **susedne strukture želuca uključuju slezinu, transversalni kolon, jetru, dijafragmu, pankreas, trbušni zid, bubrež, nadbregžnu žlezdu, tanko crevo i retroperitoneum; *** intramuralna ekstenzija prema duodenumu ili jednjaku je gradirana dubinom veličine invazije ovih organa uključujući želudac.

Regionalni limfni nodusi (L) - * pN0 označava stadijum u kome su svi ispitivani limfni nodusi negativni, bez obzira na ukupan broj uklonjenih limfnih nodusa. (AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag, 2010; Outline of changes between 6th and 7th editions. <http://www.uicc.org>)

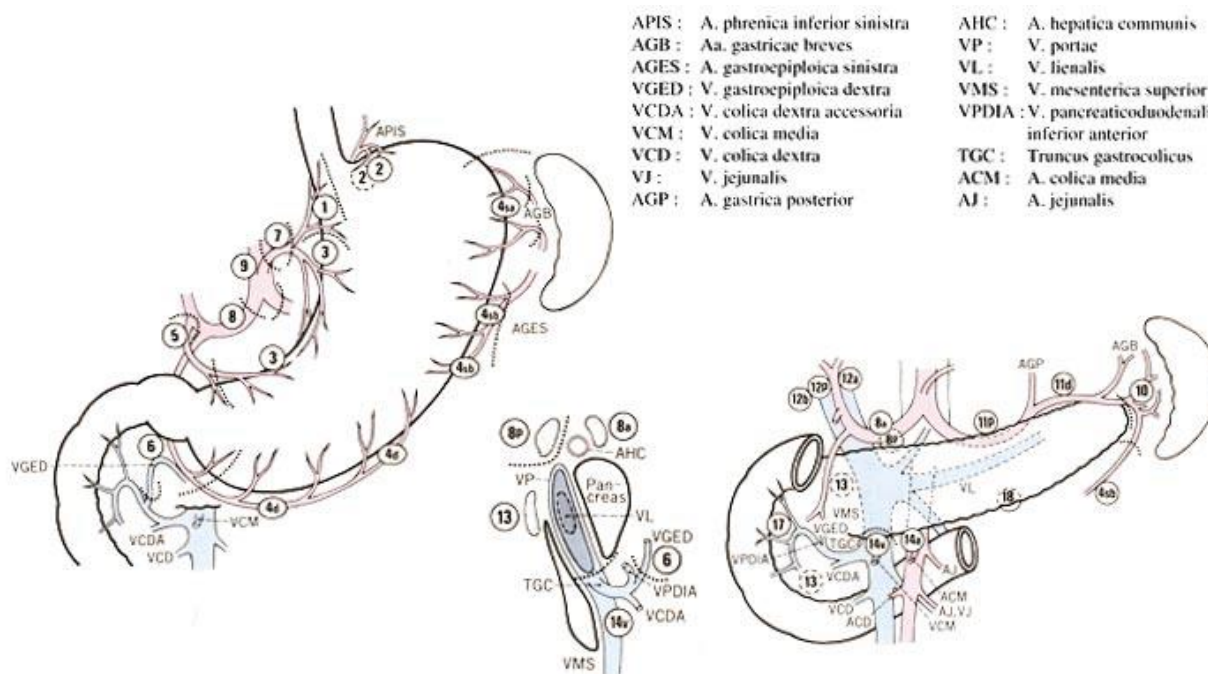
N ukazuje na zastupljenost invazije limfnih nodusa ćelijama karcinoma želuca. U najnovijoj 7. reklasifikaciji AJCC, N limfonodusne metastaze su u skladu sa brojem pozitivnih nodusa, a ne sa distancom od ivice tumora do nodusa, koja je bila preporučena u prethodnim verzijama (N1 - 1-2 pozitivna limfna nodusa, N2 - 3-6 pozitivna limfna nodusa (u prethodnoj reviziji N1), N3a - 7-15 pozitivnih limfnih nodusa (u prethodnoj reviziji N2) i N3b - 16 i više pozitivnih limfnih nodusa (u prethodnoj reviziji N3))(Edge SB, 2010). U 6. reklasifikaciji AJCC, N0 je označavao limfne noduse bez invazije, N1 invaziju perigastričnih limfnih nodusa unutar od 3 cm od primarnog tumora, N2 invaziju ekstraperigastričnih (regionalnih) limfnih nodusa (a. gastrica sinistra, a. hepatica communis, a. lienalis, truncus caeliacus) na udaljenosti većoj od 3 cm od primarnog tumora, i N3 je označavao invaziju udaljenih intraabdominalnih limfnih nodusa (lig. hepatoduodenalis, a. mesenterica superior, LN paraaortalis, LN retropancreatis) koji obično uključuju otežanu hiruršku disekciju. U definisanju N statusa glavni faktor je distanca metastatskih nodusa od primarne lezije. Regionalni limfni nodusi se definišu kao perigastrični duž male krivine (1, 3, 5), i duž velike krivine (2, 4sa, 4sb, 4d, 6). Ekstraperigastrični nodusi su na anatomskim mestima duž velikih arterijskih sudova (7, 8a, 8p, 10, 11p, 11d i 9). Zahvatanje ostalih intraabdominalnih nodusa, poput hepatoduodenalnih (12a, 12b, 12p), retropankreatičnih (13), mezenteričnih (14v, 14a), količnih (15) i paraaortalnih (16a1, 16a2, 16b1, 16b2) se klasifikuje kao prisustvo udaljenih metastaza (slika 67 i 68)(JGCA, 1998).



Slika 67. Prikaz lokacije limfnih nodusa želuca.

(Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2^{ed} English Edition.
Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer 1998; 1: 10-24.)

M ukazuje na prisustvo metastaza; M0 označava neoplastični proces bez metastaza i M1 označava prisustvo udaljenih metastaza u okolne organe i strukture (jetra, peritonealna površina i neregionalni limfni nodusi, uključujući retropankreatične, paraaortalne, retroperitonealne i mezenterične limfne noduse i pozitivnu peritonealnu citologiju)(Sobin L, 1997, Edge SB, 2010).



Slika 68. Prikaz lokacije limfnih nodusa želuca.
(Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2^{ed} English Edition.
Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer 1998; 1: 10-24.)

2.8.13.2. PREOPERATIVNI STAGING KARCINOMA ŽELUCA

Dekadama, zlatni standard u evaluaciji pacijenata sa simptomima peptičkog ulkusa je bila barijumska radiografija gornjeg intestinalnog trakta. U praksi je neophodno korišćenje „staging” algoritama, koji obezbeđuju sistematizovan i planski pristup preoperativnom dijagnostičkom tretmanu karcinoma želuca (slika 69). „Staging” karcinoma želuca se prostire dalje od preciznog fizičkog ispitivanja, pažljive istorije bolesti i osnovnih istraživanja (endoskopija, biopsija i ultrasonografija). „Staging” uključuje endoluminalnu ultrasonografiju (endoscopic ultrasound - EUS), „multi-slice” kompjuterizovanu tomografiju (multi-slice computed tomography - MSCT) i hiruršku centralnu laparoskopiju eksploraciju čitave abdominalne duplje i uzorkovanje abdominalnog lavata.

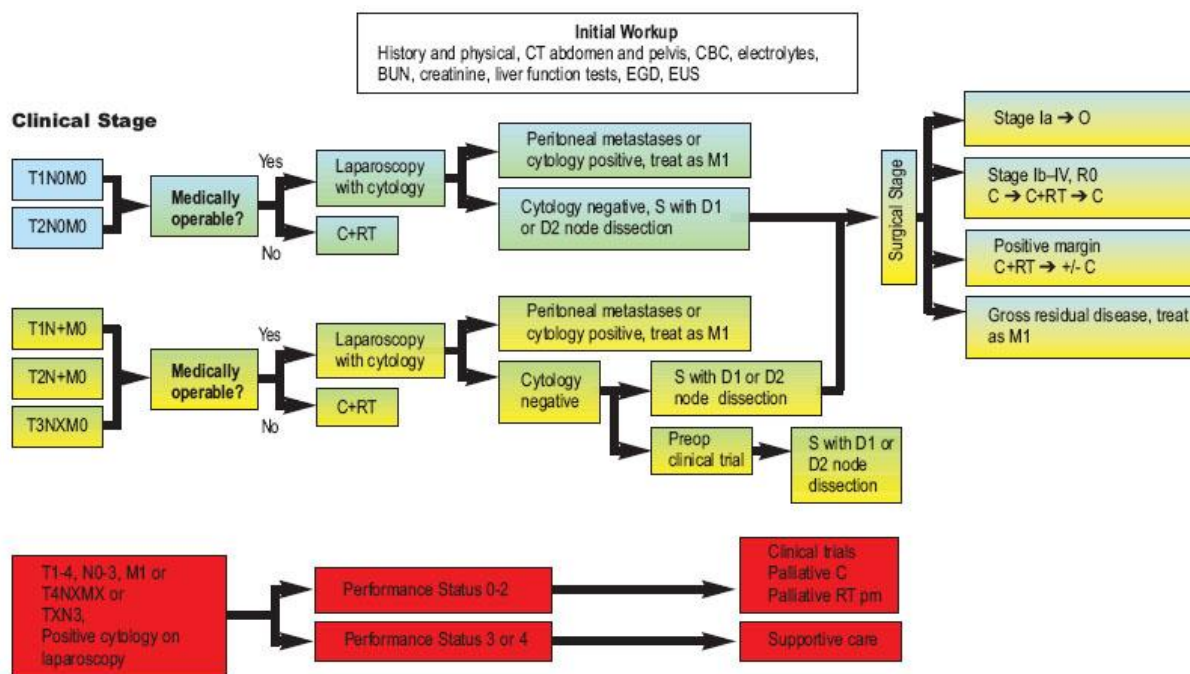
Mogućnost biopsije u otkrivanju patoloških abnormalnosti gastrične mukoze je sada pod direktnom vizuelizacijom video-endoskopije koja je danas na vrhu dijagnostičkog algoritma. Poboljšanjem fleksibilnosti endoskopskih aparata i preciznosti dijagnoze tkiva sa multiplim biopsijskim uzorcima, ezofagogastroduodenoskopija je danas izbor početnog dijagnostičkog ispitivanja dispepsije. U The Patient Care Study of the American College of Surgeons, video-endoskopijom i biopsijom je u 94% pacijenata bila potvrđena dijagnoza karcinoma želuca (Wanebo HJ, 1993). U nastavku dijagnostičkog algoritma primenjuje se EUS, koja pruža podatke o dubini kancerske invazije. Za primarne lezije, koje zahvataju korpus i antrum želuca, EUS-a se zamenjuje LUS-om. Pri selekciji pacijenata za kurativni hirurški tretman koristi se CT i MSCT za detekciju evidentnih metastaza. Biopsija metastatske bolesti jetre se izvodi pod ultrasonografskom i/ili radijskom kontrolom.

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stage IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tabela 8. Stadijumi karcinoma želuca.
(AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag, 2010.)

Kod pacijenata bez podataka za M1 bolest, neophodna je laparoskopija, da bi se isključile peritonealne ili hepatične metastaze, malog volumena. Pacijenti sa lokalno odmaklim tumorom (T3, T4) sa N1, N2 limfadenopatijom su sa velikim rizikom za lokalni recidiv. Prateći patološku dijagnozu, preoperativna procena koja određuje da li je tumor i njegov limfatični drenažni sistem kompletno resektibilan, veoma je značajan u donošenju odluke za ili protiv primarnog operativnog tretmana. Samo ukoliko se očekuje kompletna resekcija (UICC R0), prognoza pacijenta može biti unapređena hirurģijom. Ukoliko se samo hirurģski tretman smatra kao jedini kurativni terapijski modalitet kod pacijenta sa tumorima koji su preoperativnim „staging-om” procenjeni kao resektibilni imaće stvarni benefit od utrošenog vremena i skupih dijagnostičkih procedura (Siewert JR, 1997).

Ako su dobrog opšteg stanja, pre hirurģskog tretmana ovi pacijenti prvenstveno ulaze u neoadjuvantni hemoterapijski trijal. Pacijenti sa ranom bolesti (T1 ili T2 N0) se odmah tretiraju gastrektomijom. Kod obolelih sa M1 statusom, bez podataka za krvarenje ili opstrukciju, sprovodi se onkološka hemoterapija bez hirurģskog tretmana. Niska efikasnost adjuvantne hemoterapije kod karcinoma želuca pobudila je interes za preoperativnu hemoterapiju. Pacijenti u stadijumima uznapredovalog karcinoma (serozna invazija) sa nodalnim metastazama, bez podataka o udaljenim metastazama, uvek se tretiraju neoadjuvantnom hemoterapijom nakon hirurģskog tretmana. Preoperativni „staging” je neophodan zbog selekcije pacijenata za onkohirurģski pristup. Dijagnoza i „staging” karcinoma želuca stalno evoluiraju sa napretkom dijagnostičkih modaliteta u multimodalni terapijski pristup. Napredak, koji se očekuje u budućnosti je u boljem razumevanju molekularne baze progresije maligne bolesti.



Slika 69. Algoritam properativnog „staging-a” karcinoma želuca (C - hemoterapija, RT - radioterapija, S - hirurgija, O - observacija, EUS - endoskopska ultrasonografija, D1 - ograničena, D2 - ekstenzivna limfadenektomija, R0 - kompletna resekcija (patohistološka verifikacija), pm - „management” bola) (Phan A, Yao J. Gastric Cancer Defined by Stage. www.cancermetrix.com)

2.8.13.3. MOLEKULARNI STAGING

Napredak u molekularnoj biologiji obezbedio je novu metodu za predviđanje ishoda kod pacijenta sa karcinomom želuca. Ekspresija različitih molekularnih markera korelira sa lošim ishodom. Tumor supresor gen p53 je uključen u sekvencu karcinogeneze želuca. Prekomerna sekrecija p53 prati smanjenje preživljavanja kod pacijenata sa difuznim tipom karcinoma. Hiperprodukcija molekula adhezije ukazuje na razvoj ranih metastaza. Izgleda da ove molekule kontrolišu migraciju tumorskih ćelija kroz vaskularni sistem. Izlučivanje „sialin” receptora ćelijske adhezije prati vensku invaziju i loš ihod. CD 44 molekule ćelijske adhezije se povećavaju u serumu nekih pacijenata sa karcinomom želuca. Ovi molekuli igraju značajnu ulogu u međućelijskoj adheziji, a povećanje koncentracije u serumu je u vezi sa tumorskim rastom i razvojem metastaza. Povećanje serumskih vrednosti većeg broja tradicionalnih tumorskih markera je prisutno kod pacijenata sa karcinomom želuca. Tumorski markeri imaju ograničenu ulogu u evaluciji kancerske progresije ili odgovora na terapiju. Abnormalni nivoi karcinom embrionalnog antigena (carcinoembryonic antigen - CEA), CA 19-9, CA 72-4, CA 125, CA 50 i alfa-fetoprotein (alfa-fetoprotein - AFP) su prisutni kod 15-60% pacijenata. Indikatori su lošeg ishoda, budući da su u vezi sa odmaklom dubinom invazije tumora, nodalnim metastazama ili udaljenom invazijom. Neki serumski markeri se ponašaju kao nezavisni u prognozi lošeg ishoda. Visoke vrednosti glikoproteina, CA 72-4, indikator su limfogenih metastaza i lošeg ishoda. Novi markeri, fibrinopeptid A (Fibrinopeptide A - AFP), tkivni polipeptid antigen (tissue polypeptide antigen - TPA), i gastrointestinalni karcinom udruženi antigen (gastrointestinal carcinoma-associated antigen - GICA) i kobalamin protein (cobalamin protein), verovatno će dokazati veću evaluacionu vrednost u odnosu na CEA i CA 19-9. Vrednost molekularnog „staging-a” i njegova sposobnost određivanja preživljavanja, uz ostale faktore, trebalo bi da se dokaže u prospektivnim studijama.

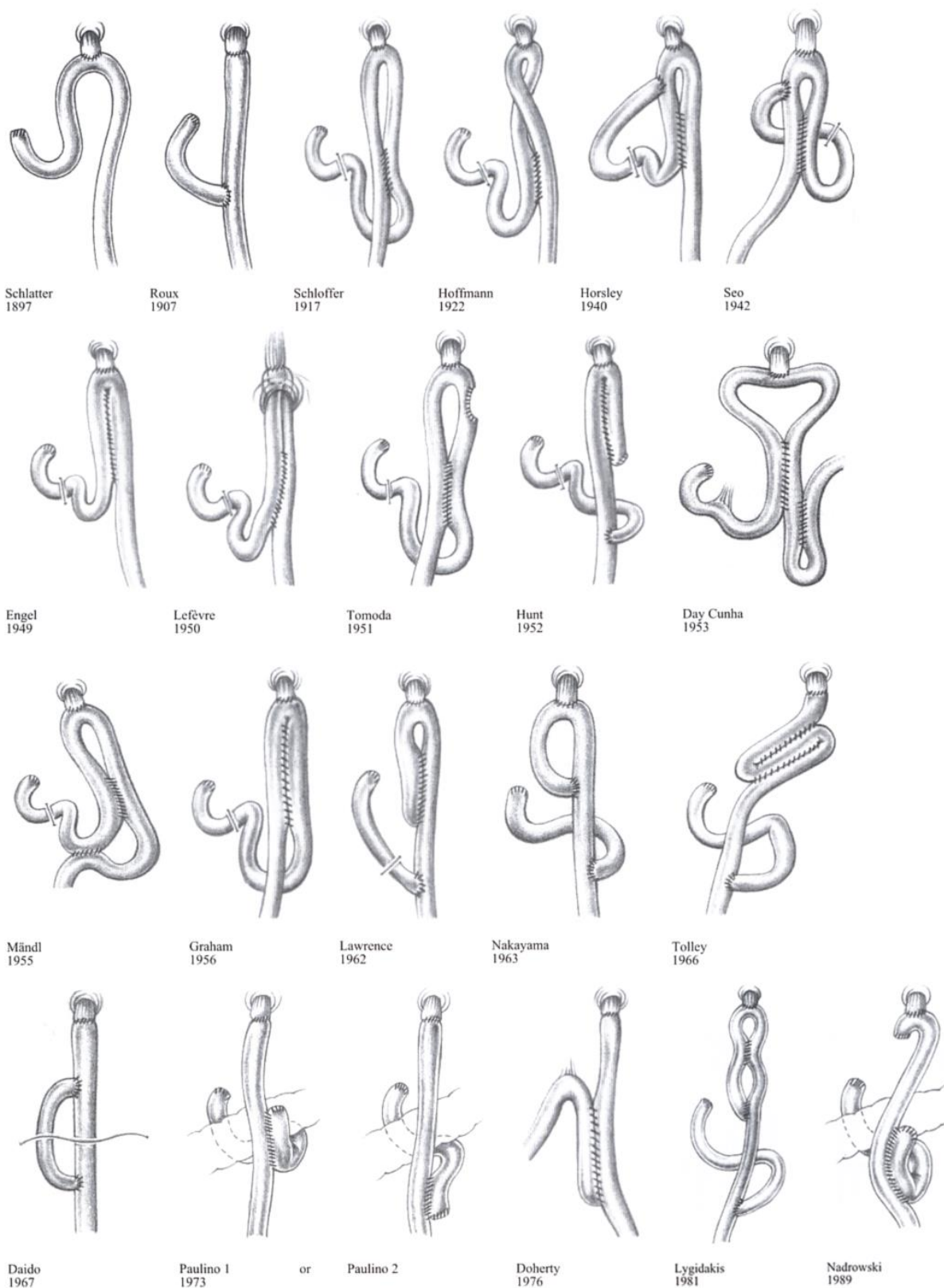
2.9. HIRURŠKI TRETMAN KARCINOMA ŽELUCA

2.9.1. TOTALNA GASTREKTOMIJA

2.9.1.1. ISTORIJSKI TRETMAN TOTALNE GASTREKTOMIJE

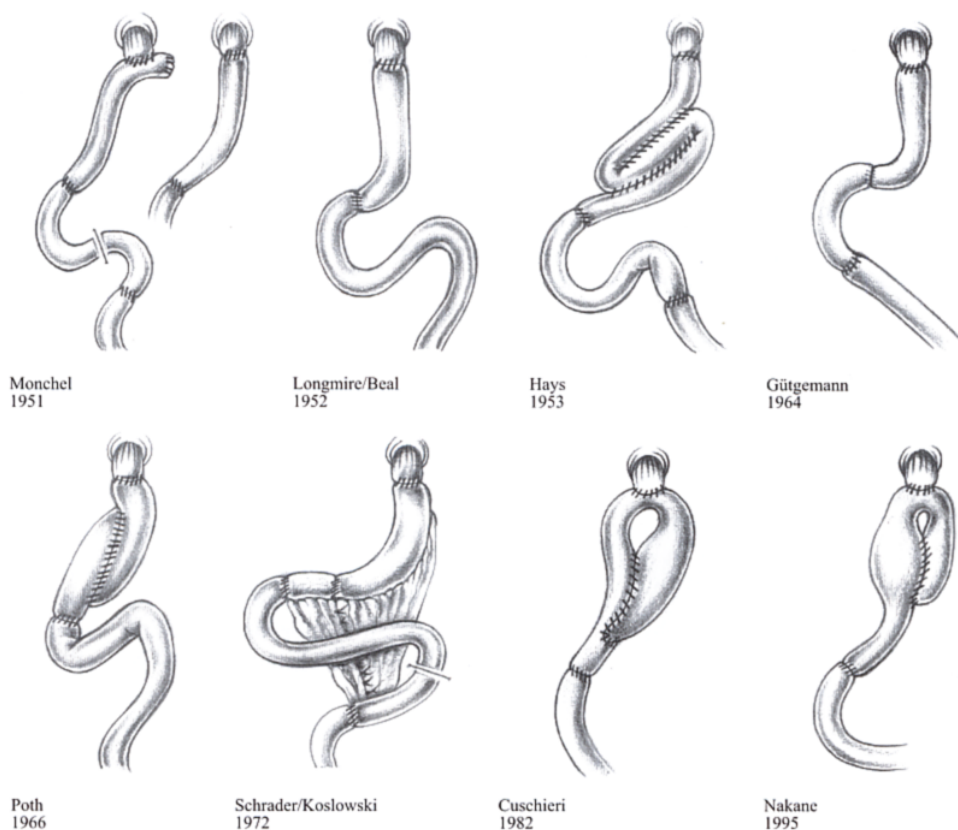
Razvoj operacija na želucu jedno je od najfascinirajućih poglavlja u istoriji hirurgije. Sa prvom uspešno izvedenom distalnom subtotalnom gastrektomijom 29. januara 1881. godine od strane Theodor-a Billroth-a otpočela je era hirurškog tretmana karcinoma želuca. Billroth je operisao 43-godišnju pacijentkinju Therese-u Heller zbog opstruktivnog karcinoma antalnog dela želuca, koja je zbog metastatske diseminacije bolesti na jetri i preminula nakon 4 meseci. Posle inicijalnog velikog uspeha, Billroth je do 1894. godine izveo 257 resekcija želuca zbog karcinoma (Billroth T, 1881; Weil PH, 1999). Pean je prvi izveo resekciju želuca 1879. godine zbog tumora pilorusa, ali je pacijent preminuo petog postoperativnog dana. Rydygier je 1880. godine je izveo resekciju pilorusa, ali je njegov pacijent preminuo 12 sati nakon operativnog zahvata (Henley FA, 1953). Billroth I operacija podrazumeva formiranje termino-terminalne gastroduodenalne anastomoze nakon resekcije antropiloričnog dela želuca. Billroth 1883. godine nakon resekcije želuca formira latero-lateralnu gastrojejunalnu anastomozu, tzv. Billroth II operacija. Hartman je 1898. godine modifikovao ovu proceduru kreirajući termino-lateralnu gastrojejunalnu anastomozu ali je zbog neuspešnosti ishoda u pokušajima izvođenja drugih hirurga ova tehnika napuštena. Polia 1911. godine modifikuje i ponovo aktuelizuje Billroth II operaciju želuca, zbog čega je i ova operacija i danas popularno poznata pod ovim imenom. Polia je kod Billroth II operacije kreirao gastrojejunalnu anastomozu retrokolično dok su mnogobrojne opisane modifikacije izvedene od strane istaknutih hirurga (Henley FA, 1953).

Prvu totalnu gastrektomiju je verovatno izveo Conner 1887. godine u Cincinnati-u, ali je pacijent preminuo (Conner PS, 1887). Prvu uspešnu totalnu gastrektomiju zbog karcinoma želuca je izveo Carl Schlatter u Švajcarskoj 1897. godine (Schlatter CA, 1997). Pacijent je bila 56-ogodišnja žena, koja je živela nepunih 14 meseci i preminula usled sekundarnih metastatskih depozita u jetri. Krönlein 1898. godine prvi uvodi termin totalna gastrektomija. Charles Brigham iz San Francisco-a iste godine izvodi prvu uspešnu totalnu gastrektomiju u USA, za kreiranje ezofagoduodenalne anastomoze, koristio je Murphy-ovu dugme; pacijent je preživio 18 godina (Herrington JL Jr., 1968). Do 1929. godine je objavljeno 62 slučajeva izvedenih totalnih gastrektomija, sa 53,8% operativnog mortaliteta (Finney JMI and Rienhoff WF, 1929). Visok postoperativni mortalitet kod izvedenih totalnih gastrektomija do 1940-tih godina smanjili su uvođenje antibiotika, primena transfuzija krvi, poboljšanje anestetika i hirurške operativne tehnike. Tokom ovog perioda totalna gastrektomija se bila predlagana kao rutinski hirurški tretman za sve resektabilne karcinome želuca. Od ovog pristupa se kasnije odustalo sa nemogućnošću poboljšanja stope preživljavanja i održanjem visokog operativnog mortaliteta i uvećane incidence neželjenih postoperativnih efekata nakon totalne gastrektomije (ReMine WH, 1952). U većini objavljenih publikacija na engleskom jeziku pre 1970. godine prijavljena je stopa mortaliteta nakon totalne gastrektomije viša od 20% (Macintyre IMC, 1991). Do 1980. godine totalna gastrektomija je retko izvođena i bila primenjivana samo u visoko selekcioniranim slučajevima (Inberg MV, 1981). Doprinos pomenutih, i brojnih drugih autora tokom 19. veka, obezbedio je bazu za savremeni hirurški tretman pacijenata sa karcinomom želuca. Od početka 1940. godine Coller preporučuje radikalnu resekciju, uključujući regionalnu limfadenektomiju za sve karcinome želuca. Operacije ovakve ekstrenzije, u to vreme, bile su opterećene neprihvatljivim morbiditetom i mortalitetom. Do današnjih dana se čine naponi u definisanju optimalnog obima resekcije, limfadenektomije i rekonstrukcije. Posebno se razmatra uloga splenektomije, pankreatektomije i resekcije okolnih organa kod lokalizovane bolesti, kao i hirurški tretman recidiva karcinoma želuca.



Slika 70. Istorijski pregled različitih rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije upotrebom jejunuma ili „pouch-a” bez prezervacije duodenalne pasaže.

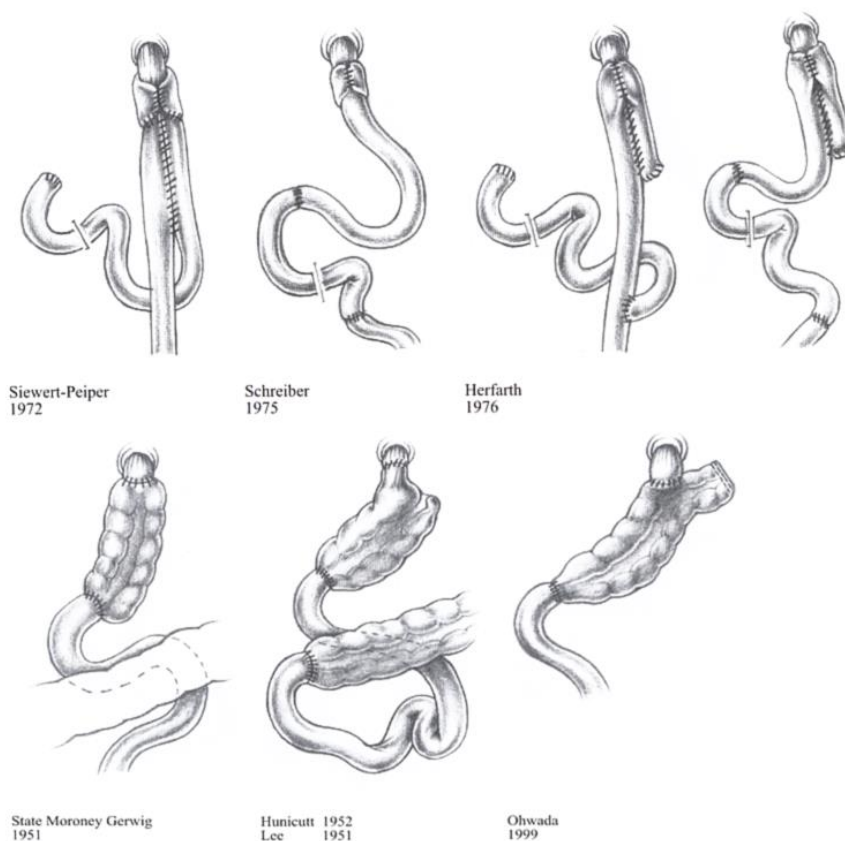
(Metzger J, Harder F, von Flüe M: Gastric Substitutes. Berlin, Heiderberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Springer-Verlang, 2002.)



Slika 71. Istorijski pregled različitih rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije upotrebom segmenta jejunuma ili „pouch-a” sa prezervacijom duodenalne pasaže. (Metzger J, Harder F, von Flüe M: Gastric Substitutes. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Springer-Verlang, 2002.)

Rekonstrukcija digestivnog trakta nakon totalne gastrektomije se najvećim delom u početku izvodila kreiranjem direktne anastomoze ezofagusa sa duodenumom ili sa jejunalnom vijugom. Neizbežan problem bilijarne regurgitacije je rešen 1909. godine usvajanjem kreiranja Roux-en-Y tipa konfiguracije ezofagojejunalne anastomoze (Ikard RW, 1989). Veliki broj hirurga nastavio je kreiranje rekonstrukcije jejunalnom vijugom sve do 1947. godine, kada Orr promoviše koncept termino-lateralne anastomoze koristeći Roux-en-Y tip konfiguraciju ezofagojejunalne anastomoze, koja je danas standardna procedura rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije (Orr TG, 1947).

Više od 60 različitih rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa i bez prezervacije duodenalne pasaže su bile, i danas su u upotrebi u hirurškim institucijama. Autori češće primenjivanih rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa upotrebom jejunuma ili transversalnog kolona su: Horsley, Day-Cunha, Daido, Nakayama, Seo, Hoffman-Steinberg, Hunt-Limo-Basto, Tomoda, Chrystospathis, Tanner, Hays, Tolley, State-Moroney-Gerwig, Hunicutt-Lee, Doherty, Lawrence, Orr, Hunt, Lachey, Graham, Nissen, Hilarowitz, Mandel, Rodino, Wagensteen, Mouchet-Camey, Maroney, Hunt-Siewert, Aleese-Perrone, Smith-Wicks, State-Kelly, Paulino, Doherty, Lygidakis, Nadrowski, Monchel, Longmire-Beal, Hays, Gütgemann, Poth, Schrader-Koslowski, Cuschieri, Nakane, Hunicutt, Lee, Ohwada, itd., (slika 68, 69, 70).



Slika 72. Istorijski pregled različitih rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije upotrebom segmenta jejunuma ili kolona sa kreiranjem antirefluksnog mehanizma. (Metzger J, Harder F, von Flüe M: Gastric Substitutes. Berlin, Heiderberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Springer-Verlang, 2002.)

2.9.1.2. KONCEPT TOTALNE GASTREKTOMIJE KOD KARCINOMA ŽELUCA

Originalni koncept totalne gastrektomije „de principe” kod karcinoma želuca je pre svega zasnovan na opštoj konfuziji stavova autora i teškoći razlučivanja nivoa radikalnosti neophodnog za određivanje resekcione linije na želucu (Meyer HJ, 1989). Margine resekcije kod subtotalne gastrektomije kod karcinoma želuca ne mogu uvek biti adekvatne. Preporučena bezbedna resekciona margina kod karcinoma želuca mora biti 6 cm proksimalno od tumora, ili najmanje 3 cm, ukoliko je karcinom infiltracijom ograničen na tunica-u muscularis (Bozzetti F, 1982). Međutim, difuzni tip karcinoma želuca poseduje tendenciju submukozne infiltracije i mnogi autori preporučuju totalnu gastrektomiju kao terapijski modalitet u svim slučajevima difuznog tipa karcinoma (McNeer G, 1974).

Kurativna resekcija (R0 resekcija) se može postići ako tumor ne napušta trbušnu duplju i resekcione margine su bez karcinomskih ćelija u mikroskopskom specimenu (Hermanek P, 1995). Procenat izvedenih totalnih gastrektomija u studiji nemačkih autora, koja je uključivala 1420 pacijenata i 22 hirurških jedinica je iznosio 37,1%, što se smatra značajno višim nego u većini zapadnih ili japanski izveštaja (Rohde H, 1989). Randomizirani trial francuskih autora, upoređujući totalnu i subtotalnu gastrektomiju za karcinom antruma želuca je pokazao veću stopu morbiditeta i mortaliteta nakon totalne gastrektomije bez razlike u dužini preživljavanja (Gouzi JL, 1989). U skorašnjim multicentričnim randomizionim studijama obe procedure su imale sličnu verovatnoću dužine preživljavanja, dok je subtotalna gastrektomija bila povezana sa boljim nutritivnim statusom i kvalitetom života. Italijanski autori predlažu subtotalnu gastrektomiju kao proceduru izbora sa neophodnim obezbeđivanjem proksimalnih resekcionih margina u zdravom tkivu (Bozzetti F, 1999).

2.9.1.3. INDIKACIJE TOTALNE GASTREKTOMIJE KOD KARCINOMA ŽELUCA

Hirurški princip totalne gastrektomije je baziran na kompletnoj resekciji želuca sa limfonodularnom disekcijom, usklađenom sa mogućnostima tolerancije pacijenta i sprovođenja onkohirurških principa. Indikacije za izvođenje totalne gastrektomije kod karcinoma želuca su: bilo koja lokalizacija karcinoma želuca Boramann 4 tip ili patohistološki verifikovani po Laurén-ovoj klasifikaciji difuzni karcinom želuca; intestinalni ili mixtus tip karcinom želuca Borrmann 3 tip lokalizacije u proksimalnih 5 cm želuca i intestinalni i mixtus tip karcinom želuca Borrmann 1 ili 2 tip kada je lokalizovan u proksimalnih 2 cm želuca. Postoji opšta saglasnost da se kod postojanja velikih karcinoma želuca koji zahvataju više od jednog regiona želuca totalnom gastrektomijom postiže adekvatna eradikacija. Pojedini hirurzi tvrde da izvođenje rutinske totalne gastrektomije uvek treba preferirati u odnosu na parcijalnu resekciju želuca bez obzira na veličinu i tip neoplazme (Shui MN, 1980; Meyer HJ, 1989). Drugi autori smatraju da ne postoje dokazi koji bi podržali ovu praksu i često prave grešku izjednačavajući totalnu gastrektomiju sa kurativnom radikalnom operacijom. Često se prilikom donošenja odluke o izvođenju totalne gastrektomije mora imati u vidu da simptomatske palijativne procedure sa kurativnim ciljem mogu da pruže efektivnije rezultate od resekcije primarne lezije želuca i trebaju biti uvek preduzete osim kod postojanja jasnih dokaza diseminacije bolesti ili drugih kontraindikacije za hirurški tretman (Douglas HO Jr., 1985). Tako, paradoksalno, totalna gastrektomija se ne može dokazati kao kurativna, isto kao i parcijalna resekcija želuca (Cuschieri A, 1989). Savremeni pogled na ostale alternativne procedure je izvođenje resekcije želuca koja garantuje adekvatnu slobodnu resekcionu marginu na obe strane primarnog karcinoma želuca, praćenom odgovarajućom proširenim limfonodularnom disekcijom sa preciznom verifikacijom lokalizacije limfnih nodusa (LN) u odnosu na primarni karcinom.

Totalna gastrektomija je kontraindikovana u slučajevima: anestezioloških kontraindikacija, masivnih udaljenih metastatskih depozita, karcinoze peritoneuma i ascita i kod pacijenata čiji performans status je 30% ili manji Karnofski indeksa (Karnofsky DA, 1949).

2.9.1.4. MORBIDITET I MORTALITET TOTALNE GASTREKTOMIJE KOD KARCINOMA ŽELUCA

Hirurgija pacijenata sa karcinomom želuca podrazumeva visok morbiditet; ukupan odnos primarne postoperativne sanacije je prema septičnoj (12%-34%) i velikim tehničkim komplikacijama (10-18%)(Shchepotin IG, 1996.). Allum i saradnici u radu iz 1989. godine takođe veifikuju visoku ukupnu stopu operativnog mortaliteta kod pacijenata sa karcinomom želuca, koja je iznosila 22% kod hirurga koji su imali više od 9 totalnih gastrektomija (Allum WH, 1989). „Prihvatljiva” stopa mortaliteta, pre dvadeset godina, bila je smatrana ispod 10% (Meyer HJ, 1989). U poslednjih nekoliko godina, operativni mortalitet nakon totalne gastrektomije je značajno smanjen na nivo od 6,6% i zapažen je izuzetno niski operativni mortalitet od 0,6% (Sasako M, 1997; Maruyama K, 1987). Neke nedavne kontrolisane kliničke studije su pokazale da je stopa mortaliteta i morbiditeta nakon totalne gastrektomije na istom nivou kao i nakon limitiranih hirurških procedura (Macintyre IMC, 1991; Yamamoto M, 2004; Gong DJ, 2008; Degiuli M, 2010; Hayashi T, 2012).

Dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze predstavlja jedno od težih problema u hirurgiji karcinoma želuca i prisutna je u 3% do 7,4% pacijenata (Jatzko G, 1992). U Finskoj je na osnovu istraživanja nakon totalne gastrektomije zabeležena stopa dehiscencije od 2% do 10,8%, subtotalne gastrektomije i proksimalne gastrektomije (Saario I, 1987). U nedavnoj studiji autora iz Južnoafričke Republike kod 175 pacijenata sa totalnom gastrektomijom zbog karcinoma želuca navodi u stopa dehiscencije od 4% (Panieri E, 2003). Ova komplikacija se obično pripisuje tehničkim problemima ili nutritivno/metaboličkim poremećajima. Niska stopa ezofagojejunalne

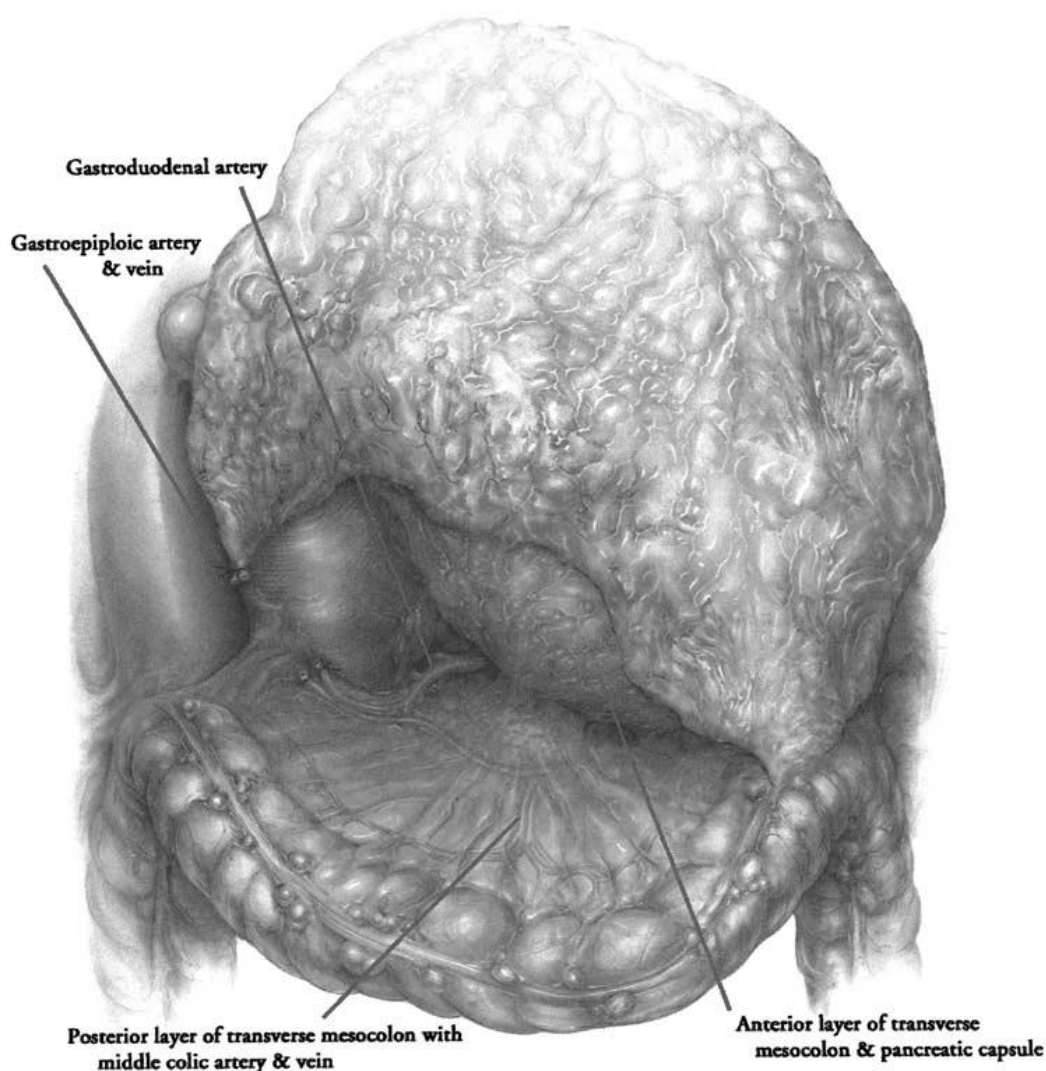
dehiscencije od 0,8% je zabeležena pri korišćenju specijalnih hirurških tehnika - primena „stapler-a” u kreiranju ezofagojejunalne anastomoze (Shchepotin IG, 1996). Stopa mortaliteta nakon dehiscencije anastomoza je oko 10% u Japanu, dok je u radovima holandskih autora 30% (Bonenkamp JJ, 1995). Viša prosečna starost Zapadnih pacijenata sa karcinomom želuca, česta pojava kardiopulmonalnih komplikacija i različiti načini tretmana ezofagojejunalne dehiscencije se smatraju razlozima za razliku u stopi mortaliteta (Bonenkamp JJ, 1995). Kreiranje ezofagojejunalne anastomoze može biti teško zbog veoma dubokog i uskog operativnog polja. Ponekad se torakofrenolaparatomijom kod proksimalne lokalizacije karcinoma želuca i kardije postiže bolja vizelizacija (Hölscher AH, 1989).

Od uvođenja EEA[®] „stapler-a” od strane US Surgical Corporation (Norwalk, Connecticut, USA) 1967. godine, mnogi hirurzi su za obavljanje anastomoza koristili različite vrste „stapler-a” (Moreno-Gonzales E, 1988; Walther BS, 1989; Fujimoto S, 1991). Ezofagojejunalna anastomoza može biti kreirana termino-lateralnom ili termino-terminalnom operativnom tehnikom. U prospektivnoj studiji dehiscencije anastomoze nakon totalne gastrektomije, Viste i saradnici su dokazali da rizik od nastanka dehiscencije anastomoze može biti 2,4 puta veći kod manuelno kreiranih ezofagojejunalnih anastomoza u odnosu na anastomoze kreirane mehaničkim šivačem „stapler-om” (Viste A, 1987). Seufert i autori nisu našli značajne razlike između grupa u zavisnosti od dužine trajnaja operacije, morbiditeta, bolničkog lečenja ili stope dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze (Seufert RM, 1990). Isto tako, velika serija od 379 pacijenata koja je poredila dve šavne tehnike, manuelnu i primenu „stapler-a” nije pokazala značajnu razliku u učestalosti dehiscencije anastomoze i pojavu stenozе na nivou šavne linije (Fujimoto S, 1991). Stoga, ne postoje trenutni podaci dostupni iz kliničkih istraživanja koji bi pokazali da je jedna tehnika kreiranja suture same anastomoze superiorna u odnosu na druge (Schardey HM, 1997). Primena balon dilatacije i lokalne aplikacije lidokaina su bili predlagani kao pomoć u lakom i bezbednom izvođenju anastomoze primenom „stapler-a” (Kumashiro R, 1990). Korišćenjem „stapler-a” isuviše velikog promera može doći do cepanja zida jednjaka ili jejunuma, dok „stapler” isuviše malog promera može dovesti do nastanka stenozе na mestu ezofagojejunalne anastomoze (Chassin JL, 1984).

Viste i saradnici su verifikovali tendenciju smanjenja pojave dehiscencije anastomoze kod pacijenata koji su primali antibiotsku profilaksu u odnosu na one koji nisu (Viste A, 1987). Schardey-eva grupa je 1997. godine u svojoj prospektivnoj randomiziranoj, duplo-slepoj placebo kontrolisanoj studiji pokazala da su po prvi put aktuelni antibiotici smanjili stopu dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze nakon totalne gastrektomije (Schardey HM, 1997). Antibiotici primenjeni u ovoj studiji su polimiksin B, tobramicin, vankomicin i amfotericin B. Aplikovani su kontinuirano oralno dan pre operacije i sve do sedmog postoperativnog dana. Stopa dehiscencije u placebo grupi je bila 10,6%, u odnosu na 2,9% u dekontaminiranoj grupi (Schardey HM, 1997).

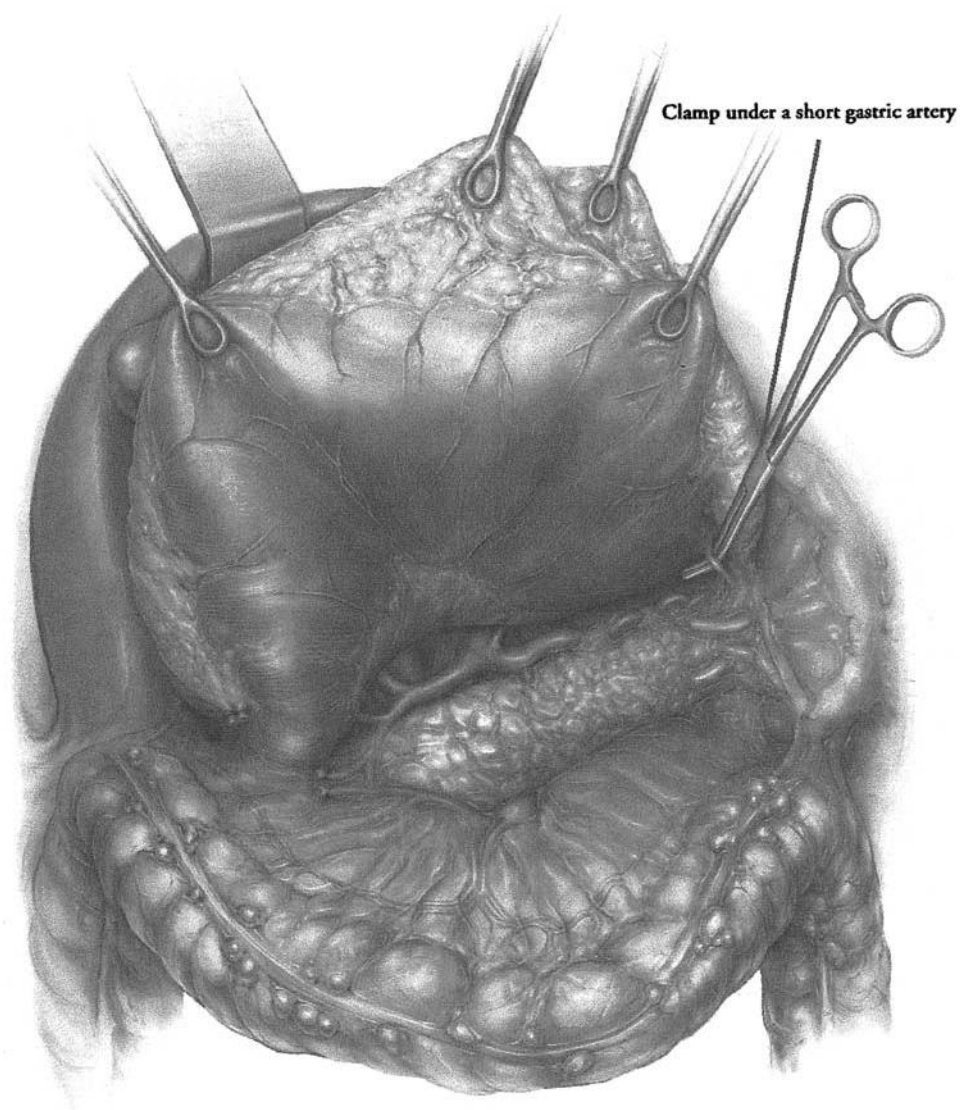
2.9.1.5. OPERATIVNA TEHNIKA TOTALNE GASTREKTOMIJE KOD KARCINOMA ŽELUCA

Operativni zahvat totalne gastrektomije se izvodi u dorzalnom dekubitusu nakon široke gornje i središnje medijalne ili bikostalne lapartomije. Obe laparatomije omogućuju adekvatnu eksploraciju operativnog polja abdominalnog kavuma. Pojedini hirurzi preferiraju levu torakoabdominalnu laparatomiju, naročito kod tumora proksimalne lokalizacije želuca. Prisustvo i minimalne količine slobodne tečnosti zahteva patohistološki citološki pregled abdominalnog lavata, dok nalaz slobodno flotirajućih tumorskih ćelija hiruršku proceduru čini nekurativnom. Peritonealne i metastaze na jetri kao i udaljene metastaze limfnih nodusa (npr. paraaortalni limfni nodusi LN br. 16), milijarni ili nodularni karcinomski implantati seroze mezenterijuma i mezokolona moraju se isključiti patohistološkom verifikacijom.



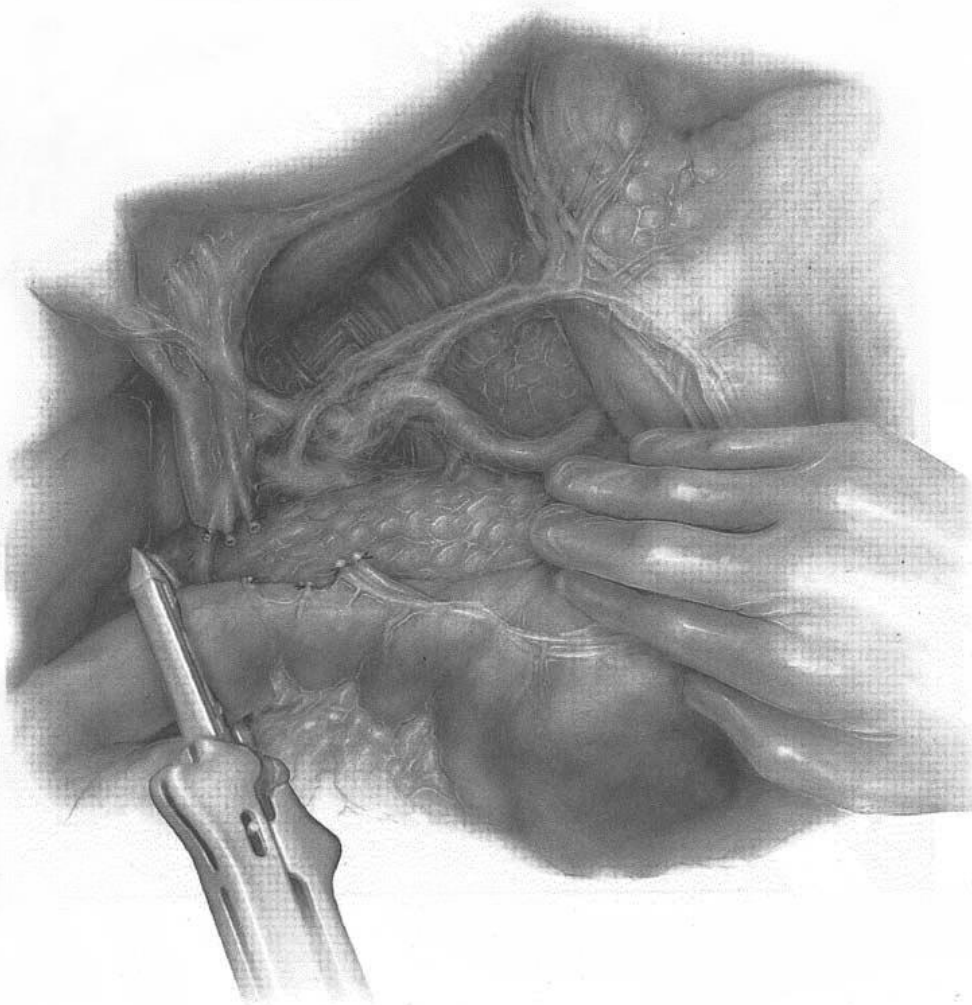
Slika 73. Šematski prikaz disekcije prednjeg lista mesocolon-a transversum-a i kapsule pankreasa i verifikaciju a. gastroduodenalis i ligiranje a. i v. gastroepiploica-e dextra-e u njenom ishodištu.

Nakon procene resektabilnosti prvi korak totalne gastrektomije kod karcinoma proksimalnog dela želuca i kardije je pristup parahijatalnoj disekciji i eksploraciji parakardijalnih limfnih nodusa. Kod karcinoma distalnog dela želuca neophodna je pedantna separacija omentuma majusa od prednjeg lista transverzalnog mesokolona i transverzalnog kolona u interkoloepiploičnoj inserciji i pristup burzi omentalis i piloroduodenalnoj regiji. U nastavku sledi sekcija količnog i omentalnog pripoja prema slezini i omentalnog pripoja prema prednjem trbušnom zidu. Od velikog je značaja tokom disekcije prednjeg lista mezoa transverzalnog kolona adekvatna tenzija tkiva ove regije koja omogućava korektan pristup planu sa minimalnom mogućnošću nastanka lezije krvnih sudova (a. et v. colica media) i gubitka krvi. Nakon verifikacije donje ivice pankreasa pristupa se disekciji kapsule pankreasa, koja omogućuje visuelizaciju i prednje strane glave pankreasa i verifikaciju i ligiranje a. gastroepiploica-e dextra-e u njenom ishodištu (slika 73). V. gastroepiploica dextra se najčešće spaja sa v. colica-om media-om ili v. mesenterica-om superior u predelu donje ivice pankreasa što zahteva naročit oprez i pažljivu disekciju.



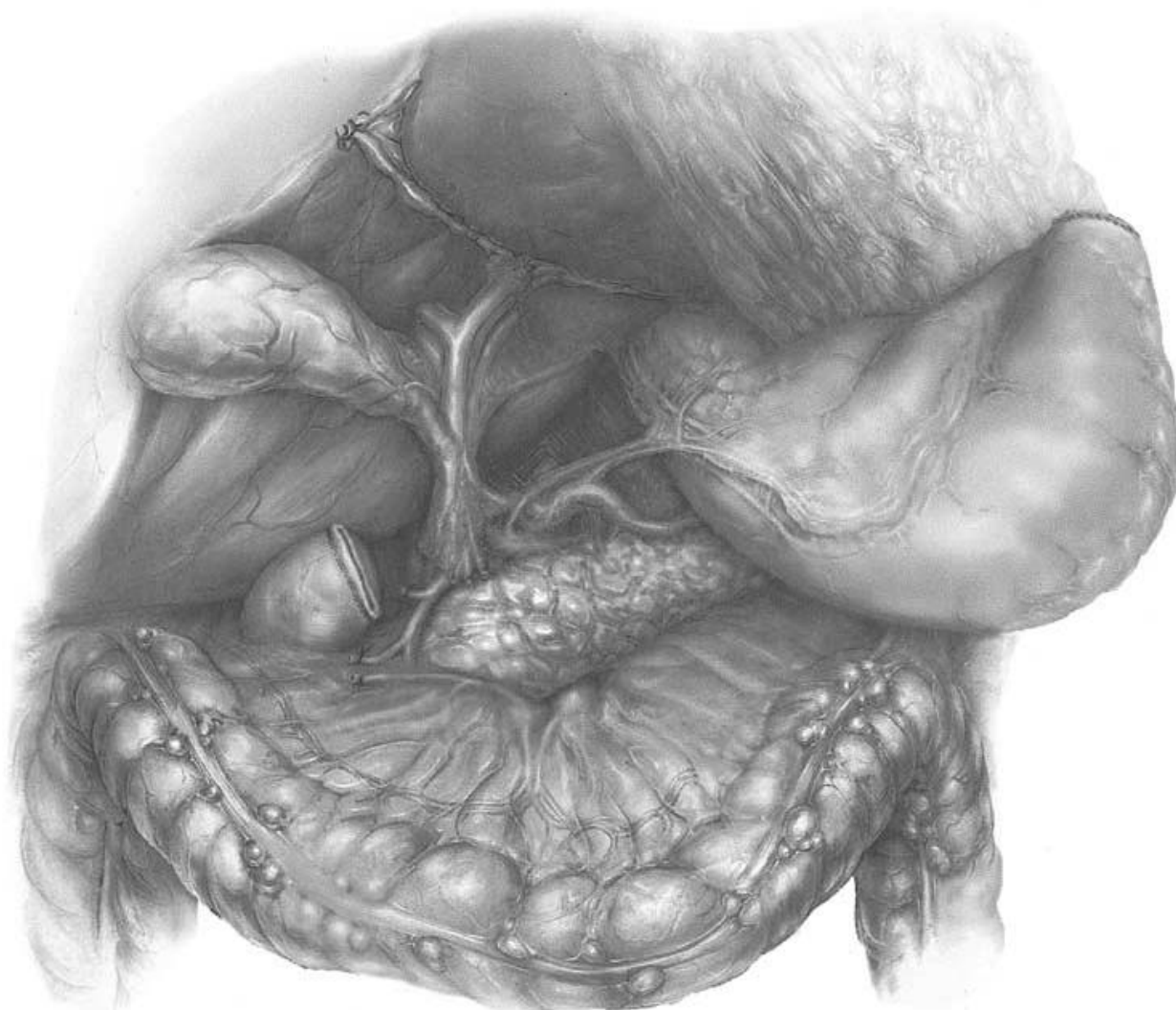
Slika 74. Šematski prikaz disekcije kratkih krvnih sudova želuca (aa. et vv. gastricae breves).

Disekcija se nastavlja lateralno sa leve strane prateći površinu prednje strane pankreasa, koja se potpuno oslobađa kapsule. A.lienalis koja se nalazi na i iznad gornje ivice pankreasa se skeletira. Kratki gastrični krvni sudovi želuca (aa. et vv. gastricae breves) i a. gastroepiploica sinistra i v. gastroepiploica sinistra se ligiraju i presecaju (slika 74). Veoma je važan nežan pristup disekciji u ovom trenutku operativne procedure zbog moguće povrede kapsule slezine. Paket gaze posteriorno postavljen omogućuje anteriornu rotaciju slezine i pomoći u prevenciji lezije slezine. Svi limfni nodusi hilusa slezine (LN br.10) u ovom koraku kompletno se moraju ukloniti.



Slika 75. Šematski prikaz disekcije i zatvaranja duodenuma.

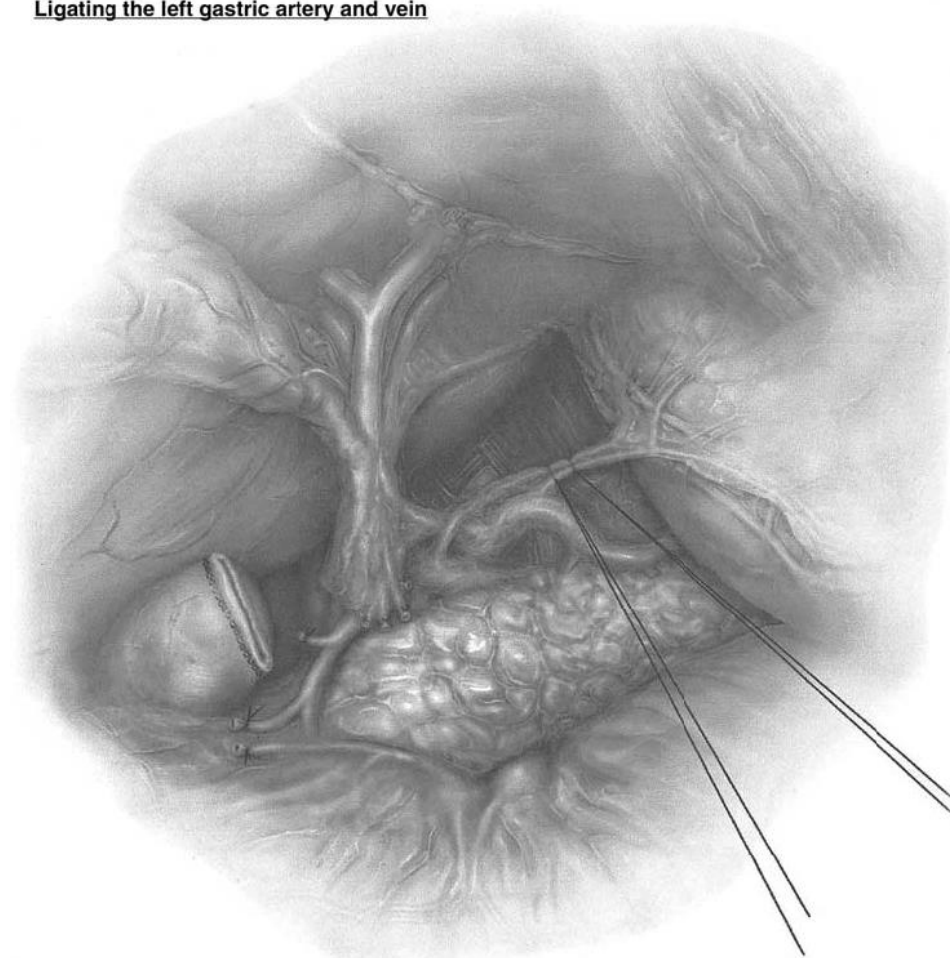
Nakon preparacije i resekcije duodenuma, disekcija a. gastroduodenalis, koja se nalazi u predelu ispod duodenuma je olakšana anteriornim pristupom. A. gastroduodenalis se odvaja od a. hepaticae communis iznad pilorusa na 2-3 cm ispred leve ivice v. portae i prolazi iza pilorusa dajući dve grane: a. gastroepiploica dextra i a. pancreaticoduodenalis superior posterior. Kada se identifikuje a.hepaticae communis disekcija limfnih nodusa se nastavlja odozgo prvo odvajajući omentum minus naniže u odnosu na ivicu jetre do lig. hepatoduodenale. Limfni nodusi lig.hepatoduodenale (LN br.12) moraju biti uključeni u disekcioni specimen. A. hepatica propria se identifikuje i a.gastrica dextra ispreparira na svom ishodištu. Takođe se identifikuje i ishodište a. gastroduodenalis od a. hepaticae communis i prvih 1-2 cm duodenuma se mobilizira. Duodenum se nakon toga resekira, ili uz pomoć dve Kocher-ove kleme i zatvara produžnom ili pojedinačnom šavnom tehnikom uz upotrebu resorptivnog monofilamentnog konca 3-0 ili primenom GIA „stapler-a” (slika 75). Šavna linija nakon primene „stapler-a” može, ali i ne mora biti ojačana dodatnim šavovima.



Slika 76. Šematski prikaz disekcije duž a.hepaticae communis.

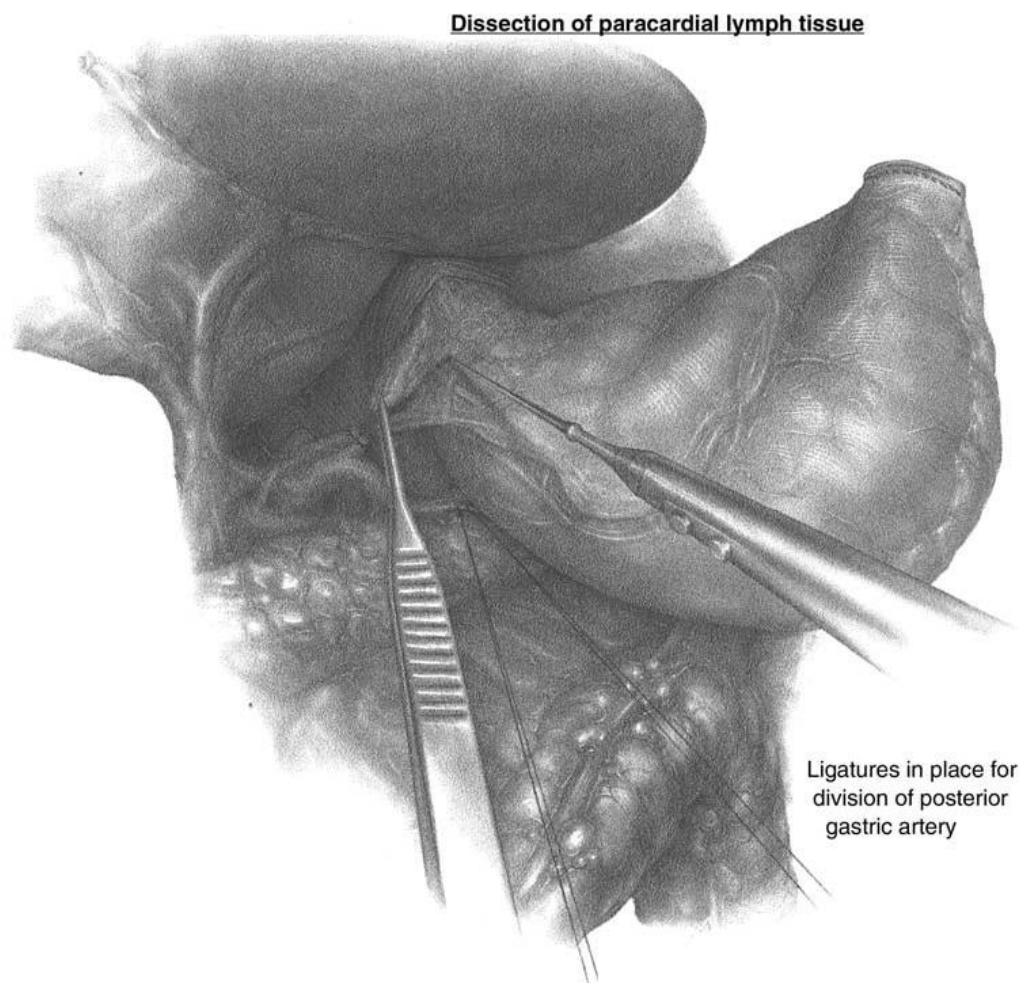
Nakon disekcije limfnih nodusa duž a.hepaticae communis (LN br. 8a i 8p) porta hepatis mora biti odozgo kompletno ispreparisana. Limfni nodusi uz v.portae (LN br. 12p) lateralne i posteriorne lokalizacije mogu se anteriorizirati posteriornim uvođenjem kažiprsta hirurga u foramen epliploicum - Winslowi. Disekcija se zatim nastavlja duž a.hepaticae communis kompletno je skeletizirajući (slika 76). Limfni nodusi koji se nalaze u trouglu između a.hepaticae communis, gornje ivice pankreasa i a.lienalis (LN br. 11p) se takođe moraju ukloniti.

Ligating the left gastric artery and vein



Slika 77. Šematski prikaz ligiranja a. i v. gastricae sinistrae.

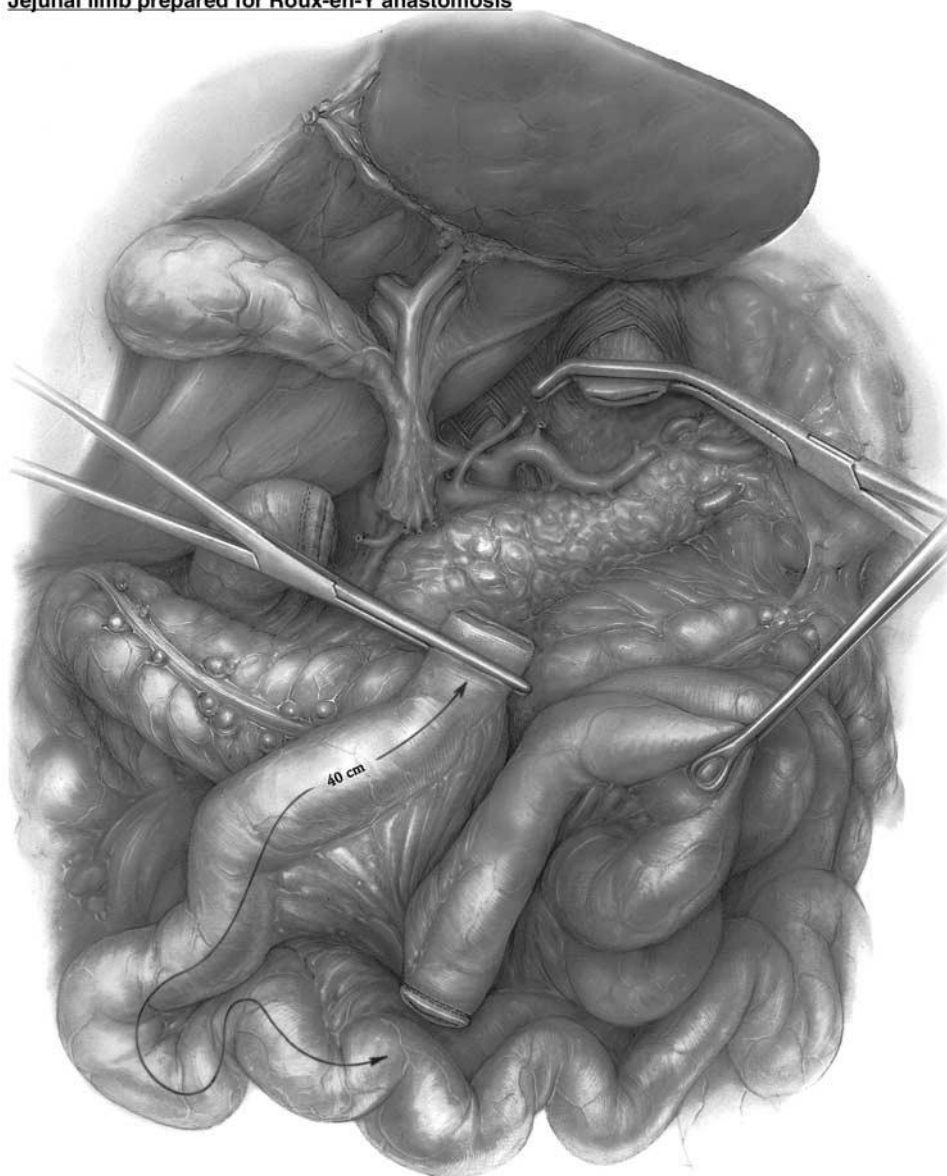
Disekcija duž a.hepaticae communis se nastavlja do a.gastricae sinistrae i/ili se susreće sa disekcijom distalno od desnog dijafragmalnog kruga do prexus-a celiacus-a. A. gastrica sinistra mora biti u potpunosti ispreparisana od ishodišta a ligirana a plexus celiacus skeletiran (slika 77). Ako je prisutna a.gastrica sinistra accessoria ili a.hepatica propria, ramus sinister accessori us od a.gastricae sinistrae, ne treba inisistirati na ligiranju a.gastricae sinistrae na svom ishodištu, već na izvođenju skeletiranja ovih krvnih sudova sa prezervacijom a.hepaticae sinistrae.



Slika 78. Šematski prikaz desekcije parakardijalnih limfnih nodusa.

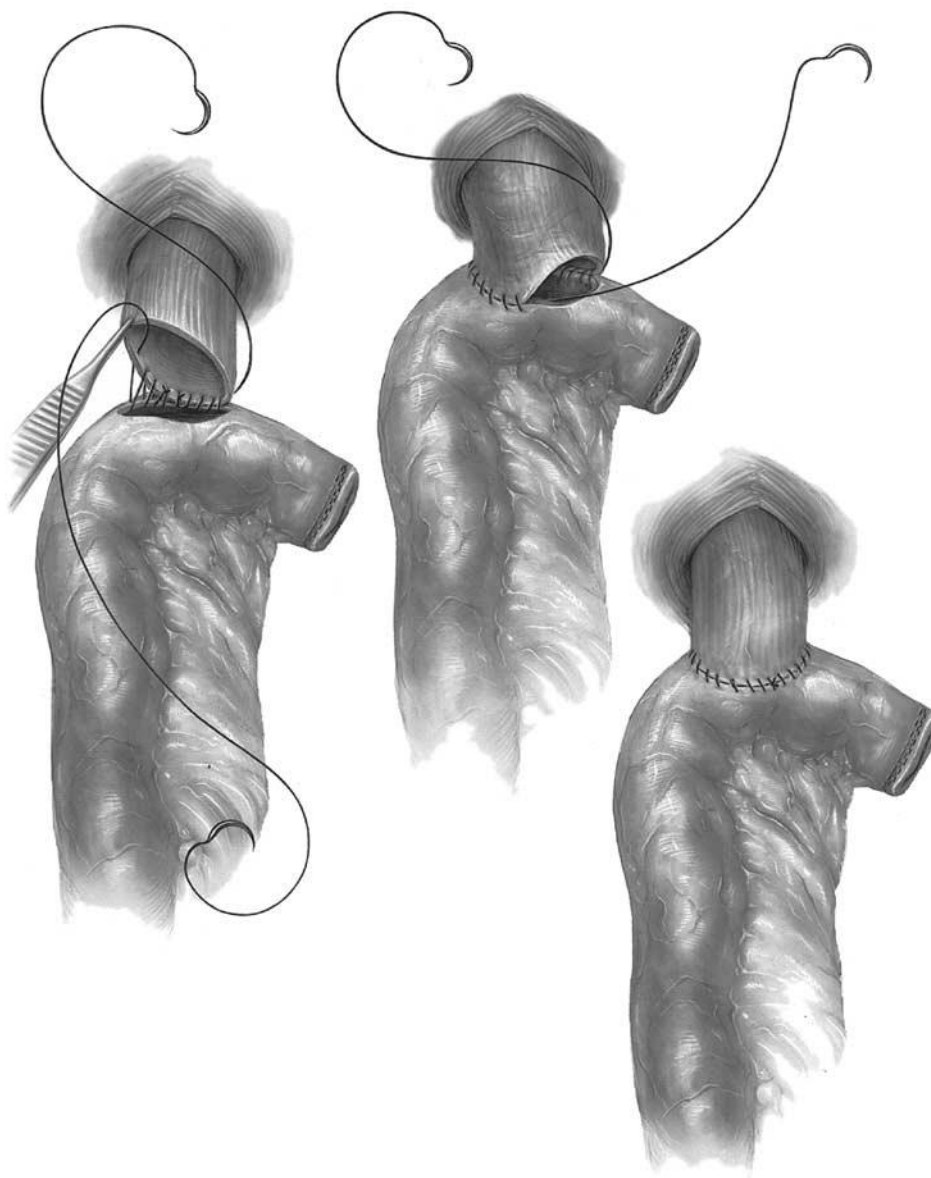
Nakon identifikacije levog krusa dijafragme pristupa se disekciji infradijafragmalnih limfnih nodusa (LN br.19) i preostalih limfnih nodusa nad prednjom stranom leve nadbubrežne žlezde uz njenu identifikaciju i prezervaciju. Disekcija se nastavlja uklanjanjem desnih i levih parakardijalnih limfnih nodusa (LN br.1 i br.2) koji se prikazuju inferiorno (slika 78). Ezofagus se mobilize na kratkom rastojanju od medijastinuma. Vagalni nervi se identifikuju i resekiraju. Ezofagus se resekira nakon stabilizacije primenom meke atraumatske vaskularne Satinsky kleme kao preventive mobilizacije ezofagusa put medijastinuma. Standardizovana je patohistološka verifikacija resekcione margine ezofagusa na postojanje infiltracije neoplastičnim procesom sa želuca, i u slučaju pozitivnosti patohistološkog nalaza sledstvene promene onkohirurškog tretmana.

Jejunal limb prepared for Roux-en-Y anastomosis



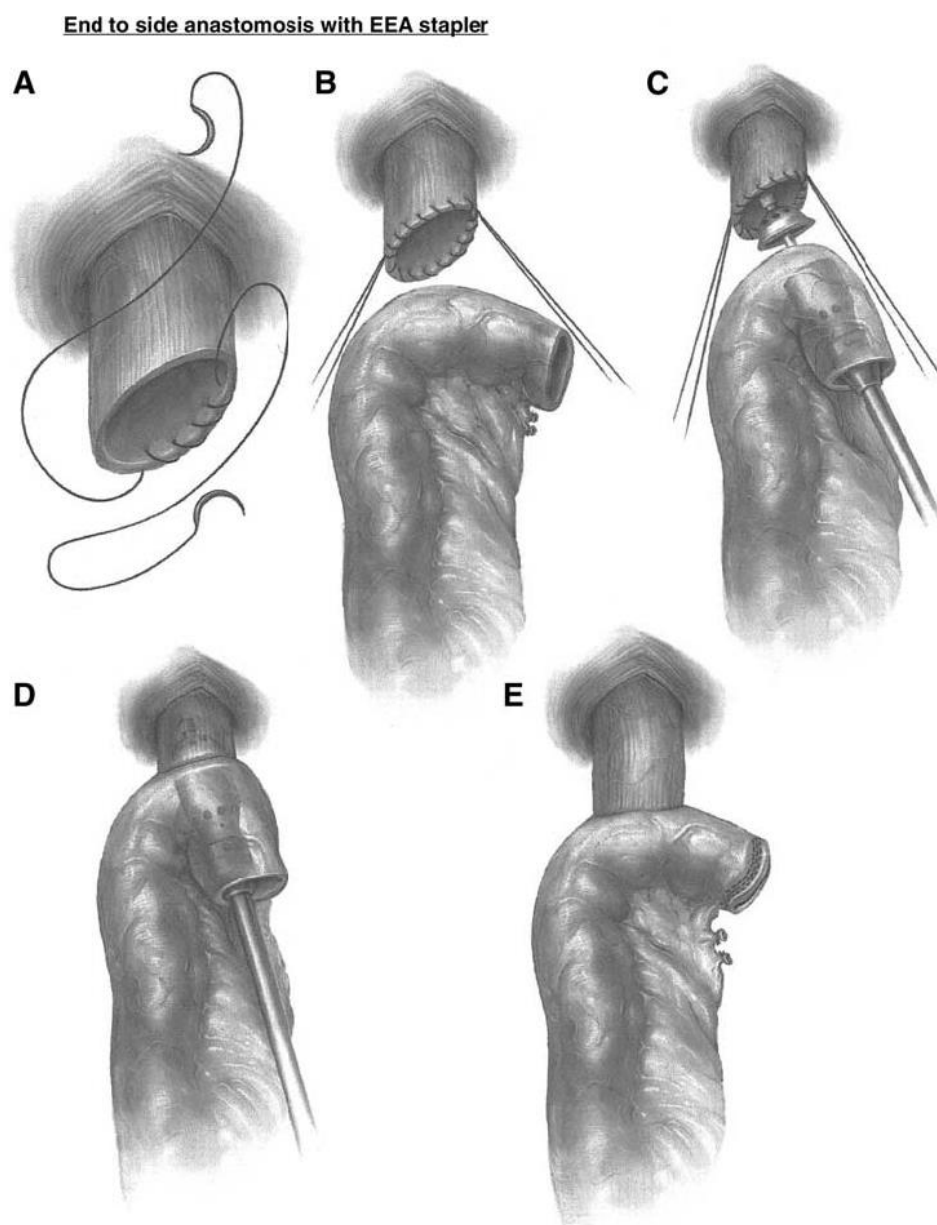
Slika 79. Šematski prikaz prepariranja jejunalne vijuge za formiranje Roux-en-Y konfiguracije anastomoze.

Rekonstrukcija nakon totalne gastrektomije započinje kreiranjem Roux-en-Y vijuge. Jejunum se preseca primenom GIA „stapler-a”, prezervirajući njegov vitalitet. Za očuvanje adekvatne mobilnosti, jedna ili dve jejunalne arterijske arkade u većine pacijenata moraju se resecirati. Retrokoličnim pristupom se procenjuje aproksimacija ispreparisane jejunalne vijuge sa reseciranim distalnim krajem ezofagusa. Nakon kreiranja ezogafojejunalne anastomoze, formira se latero-lateralna ili termino-lateralna jejunojejunalna anastomoza. Ova anastomoza se postavlja od 40-50 cm distalno od ezogafojejunalne anastomoze u cilju smanjenja rizika od nastanka alkalnog refluksa u lumen ezofagusa (slika 79).

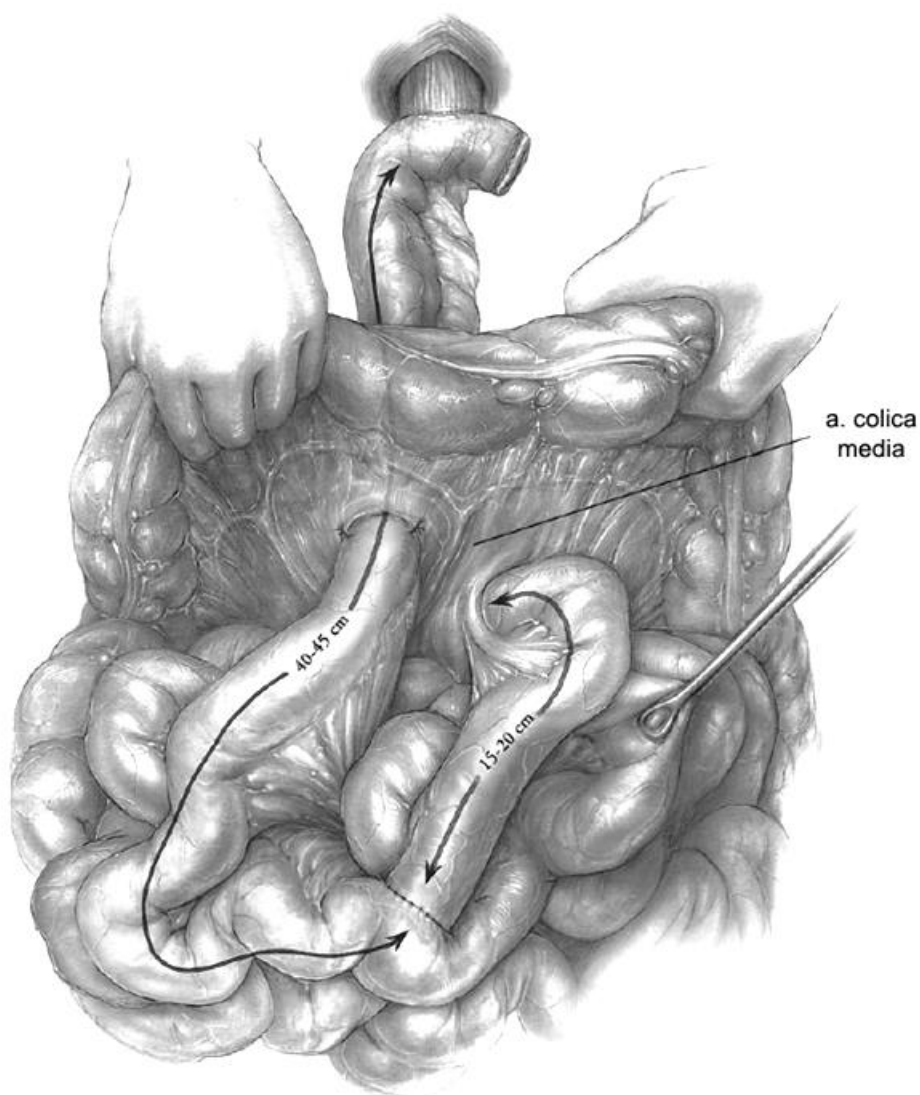
Hand sewn end to side esophagojejunal anastomosis

Slika 80. Šematski prikaz kreiranja ezofagojejunalne anastomoze manuelnom šavnom tehnikom.

Ezofagojejunalna termino-lateralna anastomoza može se kreirati manuelnom tehnikom ili upotrebom automatskog šivača - „stapler-a”. Neki od autora preferiraju metod krciranja ove anastomoze manuelnom tehnikom u jednom sloju primenom PDS šavnog materijala, koristeći na jednakom rastojanju šavove pune debljine sloja. Aproksimacija zadnjeg zida ezofagusa sa jejunumom može biti olakšana polukružnim U šavovima kroz mišićne slojeve oba entiteta. Manuelna šavna tehnika podrazumeva produžni šav, najpre formiranje zadnjeg, a nakon završetka ovog i prednjeg zida anastomoze sa suturom početnog i završnog kraja konca (slika 80). Alternativni pristup u kreiranju ezofagojejunalne anastomoze je izvođenje dvostruke šavne tehnike.



Slika 81. Šematski prikaz kreiranja ezofagojejunalne anastomoze uz primenu CEEA „stapler-a”. Za kreiranje ezofagojejunalne anastomoze primenom cirkularnog CEEA „stapler-a” najčešće je u primeni „stapler” promera 25 ili 28 mm. Radi obezbeđivanja učešća svih slojeva zida ezofagusa u kreiranju anastomoze i pozicioniranja nakovnja „stapler-a” neophodno je formiranje šava „duvan kese” na terminalnom ezofagusu polipropilenskim neresorptivnim monofilamentnim šavnim materijalom debljine 2-0 manuelanom šavnom tehnikom ili upotrebom Furniss abdominalne klemice i istovetnog šavnog materijala sa pravom iglom (A). Dovođenje jejunalne vijuge u cefaličnoj aproksimaciji sa ezfagusom (B). Uvođenje glave „stapler-a” kroz distalni kraj reseciranog jejunuma (C). Uvođenje nakovnja „stapler-a” u lumen jednjaka i njegovo pozicioniranje produžnim šavom „duvan kese”, zatvaranje „stapler-a” sa nakovnjem i ispaljivanje klamfice (D). Enterotomija distalnog kraja jednjaka se zatvara primenom GIA „stapler-a” (E).



Slika 82. Šematski prikaz rekonstrukcije primenom Roux-en-Y konfiguracije nakon totalne gastrektomije.

Nakon kreiranja ezofagojejunalne anastomoze primenom cirkularnog CEEA „stapler-a” važno je proveriti celovitost prstenastih odsečaka ezofagusa i jejunuma izvađenih iz „stapler-a” nakon njegove demontaže u cilju verifikacije učešća svih slojeva zida ezofagusa i jejunuma u anastomozi i kopmetentnosti same kreirane anastomoze. Neophodno je izvršiti i patohistološku verifikaciju ovih prstenastih odsečaka zbog mogućnosti infiltracije neoplastičkim procesom. Integritet anastomoze može se testirati vodenom probom sa insulacijom vazduha kroz cev nazogastrične sonde i distalnim „clamping-om” jejunuma.

2.9.2. EKSTENZIVNA LIMFADENEKTOMIJA KOD KARCINOMA ŽELUCA

Optimalni opseg regionalne limfonodalne disekcije kod hirurške resekcije karcinoma želuca ostaje vrlo kontroverzna tema uprkos postojanju rezultata nekoliko randomiziranih kliničkih studija. U Japanu gde je radikalna hirurgija karcinoma želuca danas univerzalno prihvaćena, Japansko udruženje za istraživanje karcinoma želuca (The Japanese Research Society for Gastric Cancer - JRSGC) postavlja standard opsega radikalne limfonodalne disekcije prema stepenu nodalne infiltracije neoplazmom u tretmanu karcinoma želuca, tkz. D2 limfonodalna disekcija (Kajitani T, 1981).

D1 limfonodalna disekcija obuhvata resekciju perigastričnih limfnih nodusa duž velike i male krivine želuca. D0 limfonodalna disekcija je zapravo D1 limfonodalna disekcija. D2 limfonodalna disekcija obuhvata resekciju D1 limfnih nodusa zajedno sa nodusima duž a. hepaticae communis, a. gastricae sinistrae, plexus-a caeliacis-a i a. lienalis. D3 disekciji limfnih nodusa je dodata resekcija limfnih nodusa duž lig. hepatoduodenalis-a i radix-a mesenterijalis-a. Konačno, D4 disekcijom se naziva D3 limfonodalna disekcija sa resekcijom retroperitonealnih paraaortalnih i parakoličnih limfnih nodusa (Maeta M, 1999). JRSGC definiše kao kurativnu operaciju resekciju želuca koja obuhvata limfne noduse jedan nivo iznad nivoa patološki zahvaćenih limfnih nodusa. Stoga u Japanu D2 limfonodusna disekcija se smatra kao standardna resekcija za svaki relativno rani karcinom želuca; brojne studije su citirale benefit D3 pa čak i D4 limfadenektomije u tretmanu uznapredovalg karcinoma želuca (Baba M, 2000; Isozaki H, 2000).

Retrospektivne studije iz Japana su obuhvatile hiljadu pacijenata kojima je ekstenzivna limfadenektomija poboljšala preživljavanje, naročito kod pacijenata u II i III stadijumu bolesti sa opštom stopom 5-ogodišnjeg preživljavanja većom od 60% u poređenju sa 20% u većini Zapadnih studija (Maruyama K, 1987; Otsuji E, 2005; Shimada S, 2001). Rasprostranjeno je mišljenje među Zapadnim hirurzima da prisustvo limfonodusnih metastaza predstavlja indikator systemske metastatske bolesti i da radikalna limfadenektomija retko poboljšava celokupni ishod karcinoma želica ali može biti povezana sa značajnim povećanjem morbiditeta i mortaliteta. Limfadenektomija je stoga radije „staging” procedura nego deo kurativne resekcije.

Incidenca limfonodalne metastatske zahvaćenosti varira u odnosu na stepen stadijuma karcinoma želuca. Za tumore ograničene na mukožu verovatnoća limfonodalne zahvaćenosti je manja od 5%; za tumore sa infiltracijom submukoze ona je do 25%; i za stadijum III i IV limfonodalna metastatska zahvaćenost je približno 90% (Gore RM 1997; Maruyama K, 1987; Otsuji E, 2005; Shimada S, 2001). Opseg limfonodalne disekcije se obeležava slovom „D”. D1 disekcija uključuje samo perigastrične limfne noduse, po pravilu unutar 3 cm od želuca. D2 disekcija uključuje limfne noduse duž a. hepaticae communis, a. gastricae sinistrae, a. lienalis i truncus-a caeliacu-a, kao i limfne noduse spleničnog hilusa, u dodatku perigastrične limfne noduse koji su udaljeniji više od 3 cm od primarnog tumora zajedno sa omentektomijom. D3 limfadenektomija uključuje i limfne noduse duž portae hepatis i lig. hepatoduodenalis-a, retropankreatične noduse, i noduse duž osnove mezenterijuma i periaortalne regije (tabela 10). Za apsolutno kurativnu resekciju je često preporučeno da nivo limfonodalne resekcije bude jedan nivo viši od najvišeg nivoa zahvaćenosti limfnih nodusa (Parikh AA, 2004; Mansfield PF, 2003). Za većinu nezahvaćenih limfnih nodusa japanski hirurzi predlažu standardnu D2 resekciju za većinu karcinoma želuca sa stopom mortaliteta manjom od 2%, kao i sa poboljšanjem celokupnog preživljavanja u retrospektivnim poređenjima kod studija limfadenektomija sa manjim serijama (Maruyama K, 1987; Otsuji E, 2005; Shimada S, 2001).

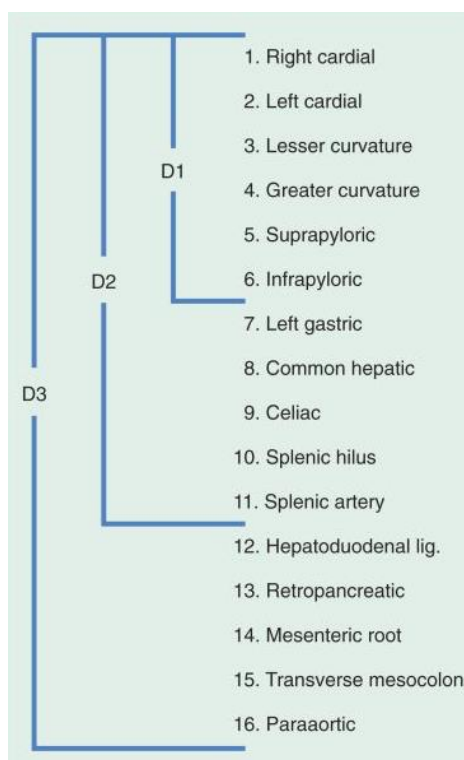


Tabela 10. Opseg disekcije limfnih nodusa u D1 odnosno D2, odnosno D3 limfadenektomije u toku resekcije karcinoma želuca. (Yeo CJ, Peters JH, Dempsey DT, Klein AS, Pemberton JH.

Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.)

Četri prospektivne randomizirane studije su pokušale da pojašne adekvatnost opsega limfadenektomije u tretmanu karcinoma želuca.

U maloj studiji iz Južne Afrike, samo 43 od 400 ispitivanih pacijenata su bili podesni za ovo randomizirano istraživanje. Nije postojao benefit u celokupnom preživljavanju, dok su operativno vreme, gubitak krvi i dužina bolničkog lečenja bili povećani u grupi pacijenata sa D2 limfadenektomijom (Dent DM, 1988).

U velikoj randomiziranoj studiji iz 1989. godine Istraživačkog medicinskog odbora (The Medical Research Council - MRC) izvedenoj u Velikoj Britaniji vođenoj pod hipotezom da D2 disekcija sa prezervacijom distalnog pankreasa i slezine može voditi ka sniženju morbiditeta i mortaliteta unutar ekstenzivne resekcione grupe, kod 400 pacijenata u stadijumu I do IIb (od 737 registrovanih) je praćeno operativno vreme kod resekcije želuca sa D1 limfadenektomijom u odnosu na D2 limfadenektomiju (Cuscheri A, 1999). Perioperativni moratlitet (13% nasuprot 6,5%, $P < 0,04$) i morbiditet (46% nasuprot 28%, $P < 0,01$) su bili signifikantno viši u grupi pacijenata sa D2 limfadenektomijom, dok kod ispitivanih grupa nije postojala signifikantna razlika u celokupnom 5-godišnjem preživljavanju (Cuschieri A, 1999). Najveće povećanje mortaliteta i morbiditeta u ovoj studiji je povezano sa rutinskom primenom distalne pankreatektomije i splenektomije u grupi pacijenata sa D2 limfadenektomijom; nejasno je kako se može D2 limfadenektomija bez distalne pankreatektomije i splenektomije komparirati sa D1 limfadenektomijom. Osim toga, prosečan broj reseciranih limfnih nodusa je bio 13 u grupi D1 i 17 u grupi sa D2 limfadenektomijom, iako su japanski hirurzi zalagali za uklanjanje najmanje 26 limfnih nodusa za adekvatnu D2 limfadenektomiju. Multivarijabilna analiza je pokazala da su klinički stadijum II i III, prednosti godina, muški pol i uklanjanja pankreasa i slezine bili nezavisno povezani sa lošim ishodom. Autori su zaključili da klasična Japanska D2 limfonodalna disekcija ne nudi prednost preživljavanja nad D1 disekcijom.

Slično prethodnoj sudiji i randomizirana holandska gastična kancer studija (Dutch Gastric Cancer Group Study) na približno 1000 pacijenata je upoređivala pacijente sa izvedenom D1 i D2 limfadenektomijom kao delu potencijalno kurativne gastrektomije u cilju verifikacije adenokarcinoma u gastičnom specimen (Bonenkamp JJ, 1999). Ova studija je bila jedinstvena u ostvarenju ekstenzivnosti kontrole ispitivanja i monitoringa kvaliteta postoperativnog hirurškog tretmana, pod instrukcijom i operativnim nadzorom eksperta iz Japana profesora Sasako-a sa Nacionalnog kancer centra iz Tokija (The National Cancer Center in Tokyo). Sasako je obučavao grupu holandskih hirurga, kasnijih supervizora prilikom dijagnostike, resekcionih zahvata i patološkog ispitivanja gastičnog specimena. R0 resekcija je izvedena kod 711 pacijenata (380 sa D1; 331 sa D2 limfadenektomijom), podesnih za ispitivanja u ovoj studiji. Odnosno, studija je obuhvatila pacijente bez dokazane metastatske diseminacije podvrgnutih totanoj gastrektomiji ili distalnoj gastrektomiji sa proksimalnim marginama od 5 cm. U ovoj studiji D2 limfonodusna disekcija uključivala je i distalnu pankreatektomiju i splenektomiju. Morbiditet i mortalitet je bio signifikantno viši u D2 grupi nego u D1 (D2 disekcija nije pokazivala prednosti preživljavanja u srednjem periodu praćenja od 72 meseca). U sličnoj studiji u Velikoj Britaniji, perioperativni morbiditet i mortalitet su bili signifikantno viši u grupi pacijenata sa D2 limfadenektomijom (43% i 10% nasuprot 25% i 4%, odnosno $P=0,004$ za mortalitet, $P<0,001$ za morbiditet)(Bonenkamp JJ, 1999; Bonenkamp JJ, 1995). Osim toga nije postojala razlika u 5-ogodišnjem preživljavanju (47% za D2 i 42% za D1 limfadenektomiju)(Bonenkamp JJ, 1999). Nekoliko sledećih analiza i komentara su publikovani u vezi sa ovom studijom. Možda najznačajnije, uprkos prisustvu supervizora postojala je nemogućnost uklanjanja zahtevanog broja limfnih nodusa, koja se pojavila kod 51% pacijenata u grupi sa D2 i pacijenata u grupi sa D1 limfadenektomijom. Slično, zahvaćenost nepotrebno uklonjenih limfnih nodusa bila je kod 6% pacijenata sa grupom D1 i 7% kod grupe pacijenata sa D2 limfadenektomijom (Mansfield PF, 2003; Bonenkamp JJ, 1998). Zbog preko polovine pacijenata u grupi sa D2 limfadenektomijom kod kojih nije bilo moguće izvesti adekvatnu D2 limfadenektomiju, vrlo je teško izvesti zaključke iz ove studije. Ipak, sledeća podgrupa analiza ove studije otkrila je da pacijenti u II i IIIa stadijumu imaju značajnu verovatnoću preživljavanja. Pored toga postojalo je značajno smanjenje lokalnog recidiva (41% nasuprot 29%, $P=0,02$) u grupi pacijenata sa D2 limfadenektomijom (Bonenkamp JJ, 1999).

U izveštaju randomizirane studije iz Hong Kong-a kod 55 pacijenata sa subtotalnom gastrektomijom i D1 limfadenektomijom i D3 limfadenektomijom sa totalnom gastrektomijom, distalnom pankreatektomijom i splenektomijom, operativno vreme i vreme bolničkog lečenja je bilo duže u grupi sa D3 limfadenektomijom dok je srednje vreme preživljavanja bilo signifikantno manje (Robertson CS, 1994). Japanska kooperativna onkološka grupa (The Japanese Cooperative Oncology Group) je nedavno objavila preliminarne rezultate randomizirane studije na više od 500 pacijenata kod kojih je izvedena D2 i D3 limfadenektomija. Kod ispitivanih grupa celokupni mortalitet je bio manji od 1% i nije bilo razlike u pojavi postoperativnih komplikacija (Sano T, 2004). Iako su podaci o posledičnom nastanku recidiva i vremenu preživljavanja, ova studija predlaže da radikalnu gastičnu resekciju sa ekstenzivnom limfadenektomijom izvodi iskusni hirurški tim. Za bolji rezultat kod analiziranih studija autora iz Japana treba imati u vidu rani „scrining” pacijenata, operativnom tretmenu se podvrgava veliki broj pacijenata u nižem stadijumu bolesti i u nižim srednjim godinama starosti u odnosu na pacijente Zapada i standardizacija uniformnosti operativne tehnike u centrima ove zemlje.

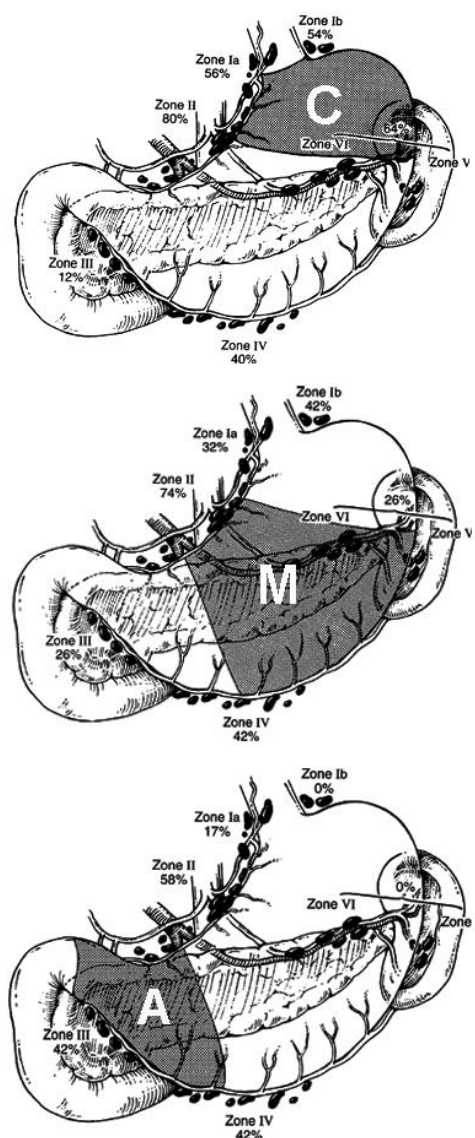
Nekoliko nerandomiziranih prospektivnih studija iz USA i Evrope iz specijalizovanih centara navode povećanje vremena preživljavanja sa D2 limfadenektomijom koje je približno rezultatima iz Japana, naročito za II i III stadijum bolesti (Marubini E, 2002; Otsuji E, 2000; Roukos DH, 2000; Siewert JR, 1998). Kada su pankreas i slezina prezervirani, opšti morbiditet i mortalitet se približavaju više limitiranoj limfovaskularnoj disekciji (Marubini E, 2002; Otsuji E, 2000; Roukos DH, 2000; Siewert JR, 1998). Jedan od glavnih problema u vićini studija je konstantno neispunjenje vodiča D2 limfadenektomije (Macdonald JS, 2001). Analiza INT-0116 adjuvantne hemoterapijske studije (Macdonald JS, 2001) u kojoj je D2 limfadenektomija bila preporučena, ali ne i zahtevana

pokazala je da je samo kod 10% pacijenata izvedena prava D2 limfadenektomija, 36% je bilo podvrgnuto D1 limfadenektomiji, i 54% podvrgnuto D0 limfadenektomiji prema Japanskom „staging” kriterijumu (Macdonald JS, 2001).

Dalje podrške ovoj hipotezi su obezbedila i dva nerandomizirana trijala iz specijalističkih centara. Italijanska kancer studijska grupa (The Italian Gastric Cancer Study Group - IGCSG) koja je završila fazu II multicentričnog trijala sa procenom bezbednosti i efikasnosti pankreas prezervirajuće D2 limfonodalne disekcije (Degiuli M, 2004). Kontrola kvaliteta ispitivanja je bila od strane supervizora, hirurga koji je usavršavao tehniku D2 limfonodusne disekcije u Nacionalnom kancer bolničkom centru u Tokiju (The National Cancer Center Hospital in Tokyo). Kod 191 obuhvaćenog pacijenata sa D2 limfadenektomijom srednje vreme praćenja je bilo 4,38 godina sa ukupnom stopom morbiditeta od 20,9% i intrahospitalnim mortalitetom od 3,1%. Stopa 5-godišnjeg preživljavanja je bila 55%. U prospektivnoj seriji koja je obuhvatila 125 pacijenata podvrgnutih standardnoj D2 limfonodalnoj disekciji u jednom Zapadnom centru, mortalitet je bio 1,37%, a celokupni morbiditet 33,5% (Roukos DH, 1998). U jednoj IGCSG studiji distalna pankreatektomija je bila izbegnuta u svim slučajevima izuzev kada je direktno širenje karcinoma želuca bilo suspektno na bazi makroskopskog nalaza (5,5% slučajeva). Stopa 5-godišnjeg i 10-godišnjeg preživljavanja je bila 52,3% i respektabilnih 40%. Ove studije upućuju da D2 limfonodalna disekcija može biti bezbedno izvedena u Zapadnim centrima ali uz pažljivu selekciju pacijenata striktno standardizovane tehnike i strategije pankreasne prezervacije.

Trenutni AJCC „guidelines” status zahteva patohistološko ispitivanje najmanje 15 limfnih nodusa u cilju adekvatnog „staging-a” (AJCC, 2010). U pokušaju potvrde benefita „staging” sistema, istraživači iz MSKCC-a (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA) su objavili zabeležena iskustva kod 1038 pacijenata kod su bili podvrgnuti R0 resekciji kod karcinoma želuca (Karpeh MS, 2004). Lokacija pozitivnih limfnih nodusa (unutar 3 cm od primarnog tumora nasuprot udaljenih više od 3 cm) nije signifikantno uticala na srednje vreme preživljavanja. Međutim, broj pozitivnih limfnih nodusa je imao veliki efekat na stopu preživljavanja. U slučajevima u kojima je najmanje 15 limfnih nodusa ispitivano (27% od ukupnih), srednje vreme preživljavanja za pacijente sa N1 (metastaza u 1 do 6 regionalnih limfnih nodusa), N2 (metastaza u 7 do 15 regionalnih limfnih nodusa) i N3 (metastaza u više od 15 regionalnih limfnih nodusa) je bilo signifikantno duže nego srednje vreme preživljavanja u slučajevima u kojima je pronađeno 14 ili manje limfnih nodusa u reseciranom patohistološkom specimenu. Ovaj nalaz koji je publikovan u prestižnoj medicinskoj instituciji (Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA) ukazuje da broj pozitivnih limfnih nodusa je signifikantno visoki prediktor stope preživljavanja (Talamonti MS, 2003). U studiji kod 110 pacijenata u N2 i N3 stadijumu bolesti (7 i više pozitivnih limfnih nodusa) koji su imali srednji slobodni period preživljavanja (disease-free survival - DFS) od 17,6 meseci, dok su pacijenti u N1 i N0 stadijumu bolesti (6 ili manje pozitivnih limfnih nodusa) su imali srednji DFS od 44 meseci.

U zaključku, i ako randomizirani prospektivni podaci o ekstenzivnoj limfadenektomiji postoje, kontroverze i dalje ostaju. Zasnovano na dostupnim podacima gastrektomija sa D2 limfadenektomijom bez rutinske splenektomije i pankreatektomije trebalo bi biti izvedena kada god je moguće, naročito kod pacijenata u stadijumu II i III bolesti. Osim toga, prema podacima morbiditeta i mortaliteta, D1 i D2 limfonodalna disekcija trebalo bi biti izvedene kada je god moguće u specijalizovanim hirurškim centrima.



Slika 83. Procenat limfonodalne metastatske invazije karcinoma želuca subkardijalne lokalizacije (C), korpusa (M) i antropilorične lokalizacije (A). (Fischer, JE. Mastery of Surgery. 5th ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.)

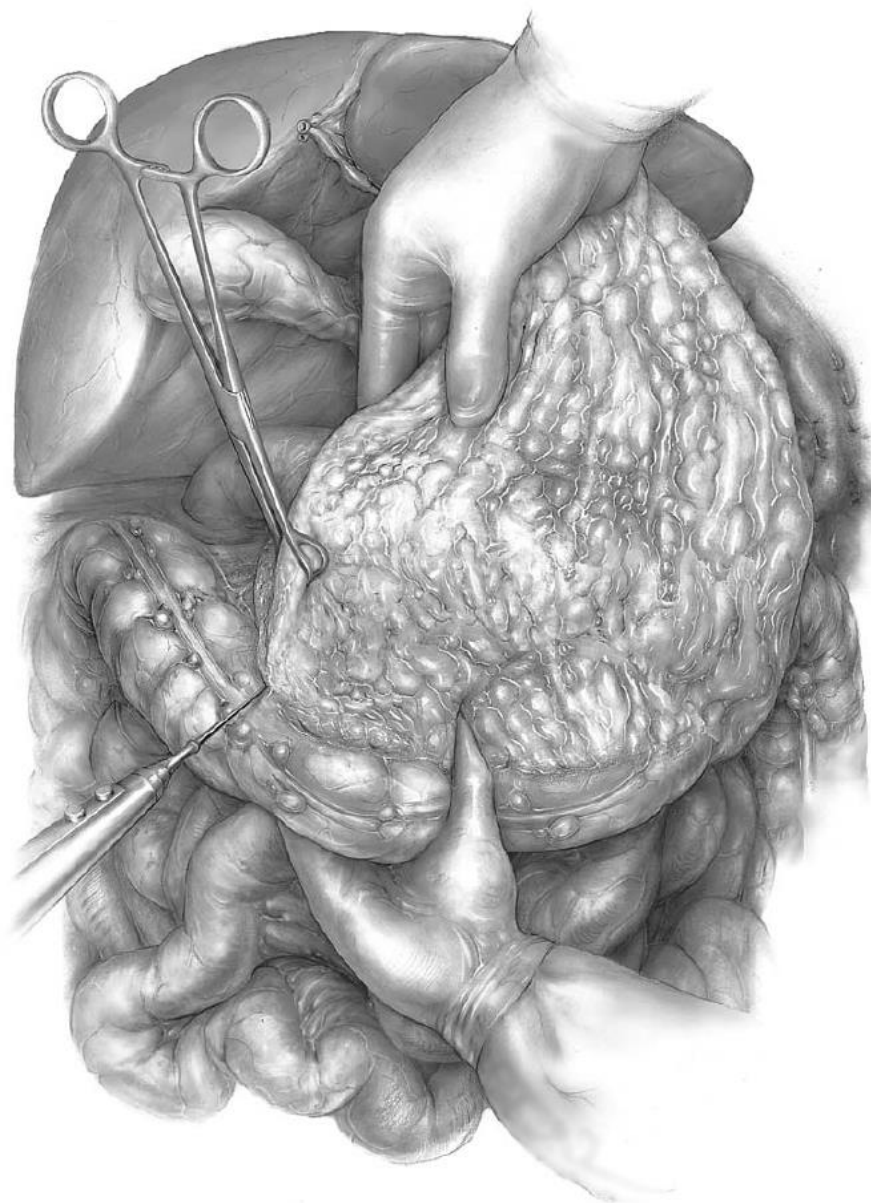
Plan limfonodalne disekcije je individualan kod svakog pacijenta i u zavisnosti je od incidencije metastaza na svakom anatomskom mestu limfnih nodusa i od stope preživljavanja pacijenta sa metastazama u LN na tim anatomskim mestima. Predikcija incidencije limfogenih metastaza i efikasnost limfonodalne disekcije nije moguća, bez poznavanja primarne lokalizacije karcinoma želuca, makroskopskog tipa, veličine i dubine tumorske infiltracije, histološkog tipa, pola i starosne dobi pacijenta. Disekcija limfnih nodusa anatomskog LN br.6 je posebno značajna za karcinome korpusa (M) i antropilorične lokalizacije (A). Metastatska incidencija LN br. 6 je 26% za M karcinome i 42% za A karcinome. Nodusi anatomskih mesta LN br. 7, 8, i 9 leže uz gornju ivicu pankreasa, i pripadaju drugom, N2 slivu, mesto su metastatskih depozita u oko 58% za C karcinome, 74% za M karcinome i 58% za A karcinome. Limfni nodusi u lig. hepatoduodenalis-u LN br.12, iza glave pankreasa LN br.13, i paraaortalni LN br.16, pripadaju N4 grupi. Za njihovu ekspoziciju i disekciju neophodna je mobilizacija glave pankreasa primenom Kocher-ovog manevra. Uklanjanje ovih LN je obavezno za A, M, AM, MA karcinome, zbog metastatske incidencije od 22,0-29,7% (slika 83).

Disekcija limfnih nodusa na ovim anatomskim mestima, za proksimalne karcinome, uključujući i karcinom kardije je manje efikasna. Donjem sektoru paraaortalnih LN 16b2 (od donje ivice a.mesentericae inferior do bifurkacije aorte) se pristupa ekstenzivnim Koher-ovim manevrom. Ovi nodusi se diseciraju od venae cave, v.renalis sin. i aortae abdominalis. Metastatska incidencija se kreće od 13,8% za C, 12,0% za M, i 20,0% za A karcinome i nije u zavisti samo od lokalizacije tumora. U cilju disekcije limfnih nodusa hilusa slezine LN br.10, duž a. lienalis LN br.11 i u gornjem paraaortalnom sektoru LN br.16a1 (hiatusa aorte) i br.16a2 (oko aortae abdominalis, od gornje ivice plexus-a caeliacus-a do donjeg dela v.renalis sin.) neophodna je mobilizacija slezine i distalnog pankreasa. Kompletno uklanjanje LN br.10 zahteva splenektomiju, koja za A karcinome, zbog niske metastatske incidencije, nema opravdanja. Sa druge strane, disekcija LN br.10 je obavezna za C, CM, M, MC tumore, zbog visoke incidencije metastaza. (15,9-24,1%). Mnogi limfni nodusi u gornjim partijama paraaortalne regije, LN br.16b1 su lokalizovani duž a.renalis sin. donje ivice v.renalis sin. do gornje ivice a. mesentericae superior i u hilusu gll. suprarenalis sin. Za adekvatnu disekciju ove grupe nodusa neophodna je mobilizacija bubrega i često uklanjanje nadbubrežne žlezde. Prosečna metastatska incidencija iznosi oko 1,6%, a efektivna disekcija ove grupe nodusa je moguća u 15,3% pacijenata. Tretman adekvatnom limfadenektomijom obezbeđuje smanjenje lokalnog recidiva, u globalnim razmerama, od 38,0-16,0%. Disekcija limfnih nodusa u multivarijantnim analizama se identifikuje, kao nezavisni faktor prognoze karcinoma želuca.

2.9.2.1. OPERATIVNA TEHNIKA D2 - D3 LIMFADENEKTOMIJE KOD KARCINOMA ŽELUCA

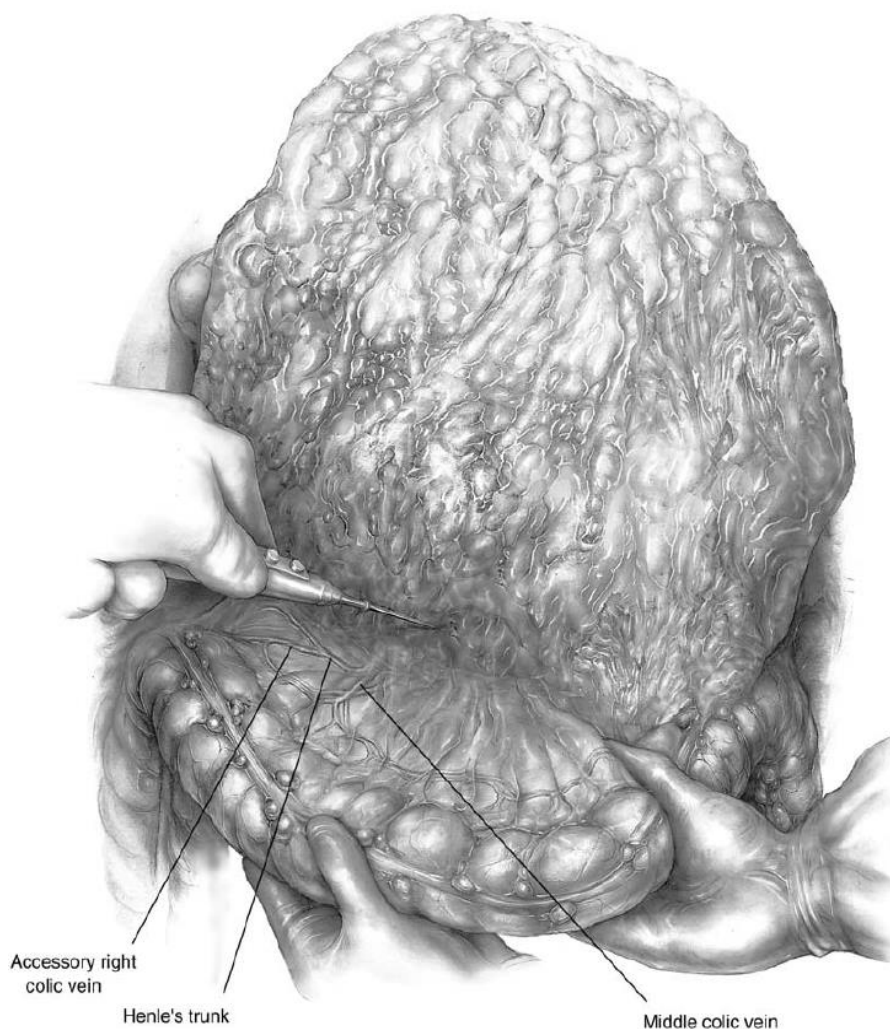
Operativna strategija radikalne limfadenektomije uključuje izvođenje D2 limfonodalne disekcije sa resekcijom svih perigastričnih limfnih nodusa duž velike i male krivine želuca, kao i limfnih nodusa duž a.hepatica communis, a.gastricae sinistrae, plexus-a caeliacus-a i a.lienalis uz nastojanje prezervacije repa pankreasa i slezine sa multivisceralnim resekcijama u slučajevima otvorenog direktnog širenja maligne bolesti u odsustvu diseminacije metastaza. Ova strategija treba da omogući adekvatni „staging” u terminima AJCC guidelines-a, minimalni morbiditet, moguće prednosti preživljavanja u određenim podgrupama pacijenata.

Nakon izvedene središnje gornje i srednje laparotomije u cilju postizanja jasnije vizuelizacije ezofagealnog hiatusa često se pristupa resekciji processus-a xiphoideus-a na nivou xipho-sternalne junkcije. Nakon laparotomije, pristupa se eksploraciji celokupne peritonealne površine uključujući Douglas-ov špag koji bi trebalo vizuelno pregledati i palpirati; i eventualno uzorkovati lavat iz Douglas-ovog špaga i levog subfreničnog prostora radi citopatoloških pregleda. Jetra se vizuelno ispita i palpara radi isključivanja prethodno nedetektovanih metastatskih depozita. Kocher-ovim manevrom se mobiliše druga porcija duodenuma i glava pankreasa zbog pristupa prema paraaortalnom prostoru. Ukoliko postoji sumnja na prisustvo metastatskih depozita u limfnim nodusima ovog prostora (LN br.16a2, 16b1, 16b2, 18), trebalo bi ih ukloniti i ex tempore patohistološki ispitati. Negativni nalaz u ovim limfnim nodusima smatra se odsustvom udaljenih metastaza i inicira izvođenje kurativne operacije.



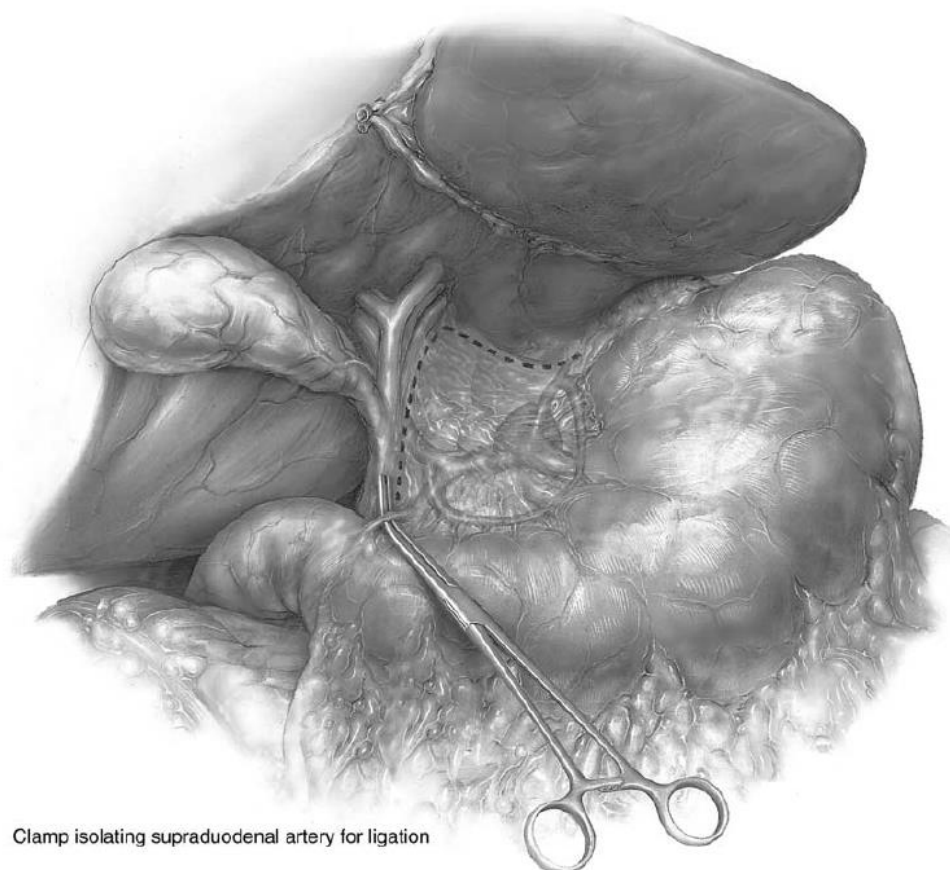
Slika 84. Šematski prikaz početka disekcije prednjeg lista mesocolon-a transversum-a sa omentum-om majus-om u pravcu pankreasa.

Omentum majus se odvaja disekcijom od kolona transversuma zajedno sa prednjim listom mezokolona. Nejasno je da li neophodna kompletna omentektomija i burzektomija kod karcinoma želuca u T2 stadijumu, ali je obavezna kod karcinoma u T3 stadijumu kod kojih može biti prisutna infiltracija burze omentalis. Veliki broj karcinoma adherira ili infiltriše prednji list mezokolona transversuma koji može biti samostalno resecirano bez izvođenja resekcije colon-a transversum-a (slika 84).



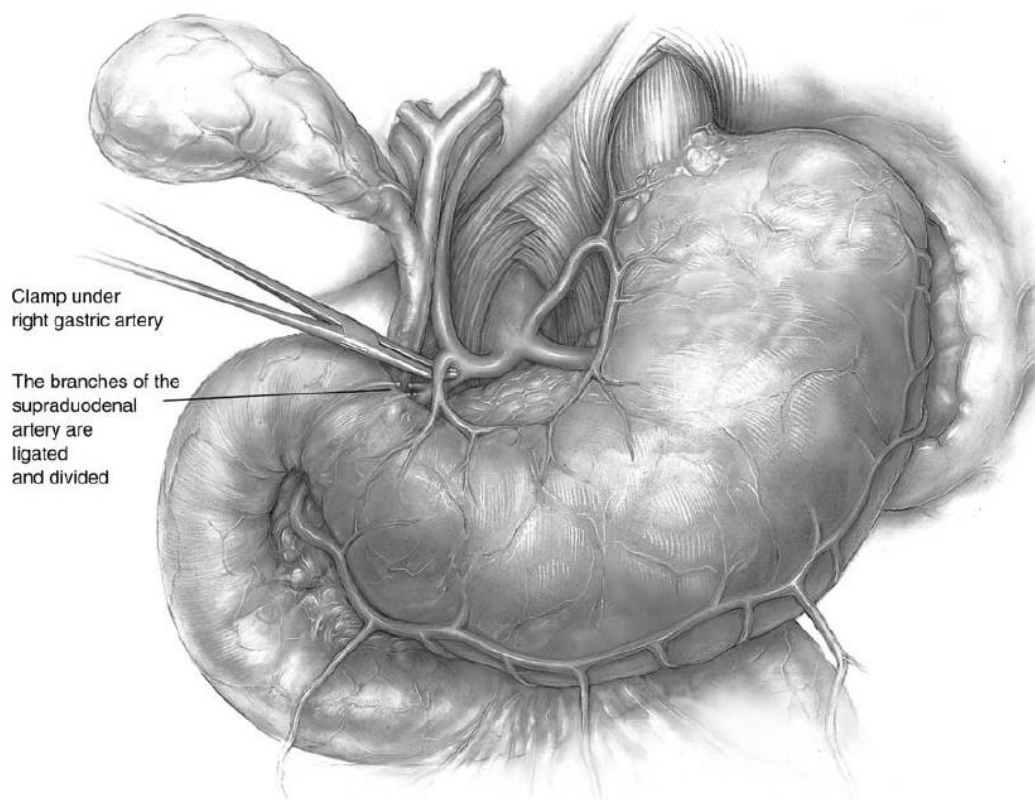
Slika 85. Šematski prikaz disekcije prednjeg lista mesocolon-a transversum-a i kapsule pankreasa zajedno sa omentum-om majus-om.

U toku operativne procedure prvi asistent trebao bi povlačenjem colon-a transversum-a put spolja da omogući operatoru olakšanu disekciju i odvajanje prednjeg lista mesocolon-a transversum-a (slika 85). Početak procedure disekcije omentuma majusa je sa hepaticne i splenične fleksure prema središnjem delu colon-a transversum-a, gde je i disekcija vrlo otežana. Disekcija se nastavlja put kranijalno od kolona prema telu i repu pankreasa. Disekcija se kranijalno zaustavlja i završava na donjoj ivici pankreasa, i desno, kontinuirano prednjim listom mesocolon-a transversum-a prema duodenumu i glavi pankreasa. Dok je disekcija prednjeg lista mesocolon-a transversum-a u toku, verifikuje se v.colica accessiria dextra i prateći je put kranijajno verifikuje tačka njenog grananja sa Henle-vog hirurškog stabla. Početak v.gastroepiploicae dextrae mora biti identifikovan i ova vena se ligira i preseca na mestu njenog uliva. Mesocolon transversum sadrži krvne sudove koji nastaju iza pankreasa (kranijalni nastavak disekcije prednjeg lista mesocolon-a transversum-a vodi ravno iza pankreasa). Sloj disekcije se menja od zadnje prema prednjoj površini pankreasa. Nekoliko manjih krvnih sudovakoji prolaze iza pankreasa trebaju biti ligirani i presečeni. Prednji list mesocolon-a transversum-a se nastavlja kapsulom pankreasa, koja se resecira neposredno iznad parenhima pankreasa. Disekcija kapsule pankreasa se izvodi od donje prema gornjoj ivici pankreasa i od sredine pankreasa prema duodenumu, do nailaska na a.gastroduodenalis. Ova arterija se prati kaudalno do a.gastroepiploicae dextrae koja se ligira i preseca na svom ishodištu.



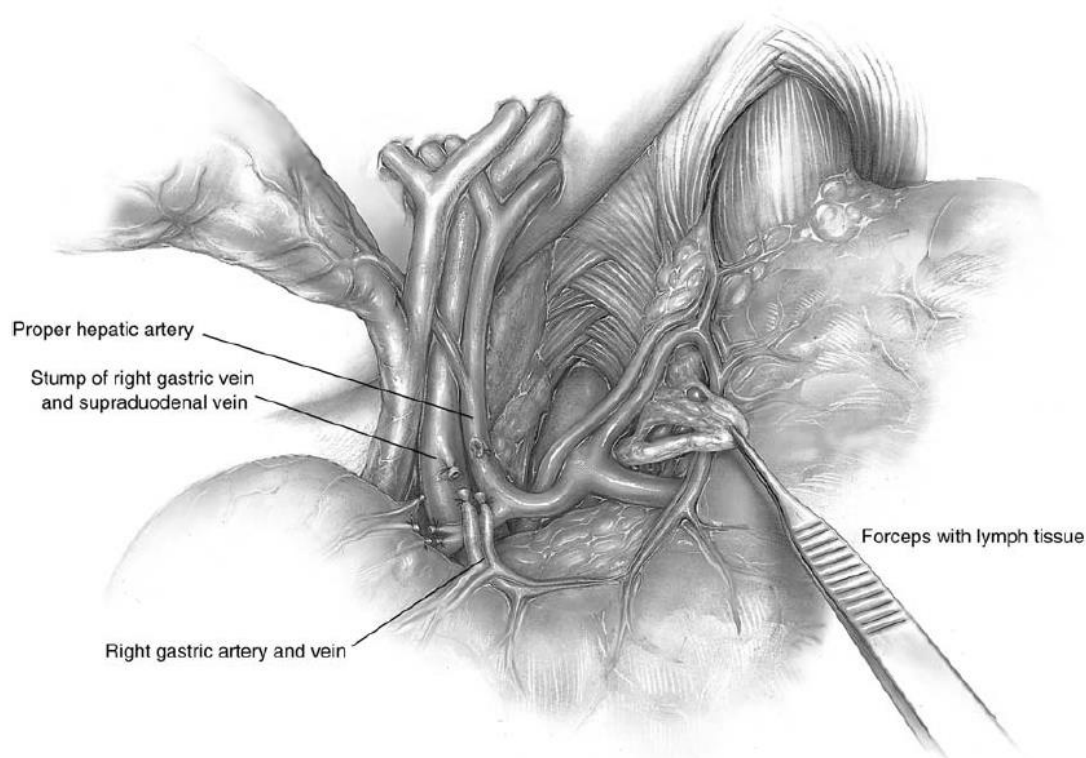
Slika 86. Šematski prikaz linije podele omentum-a minus-a.

Nakon presecanja a. gastroepiploicae dextrae, a. gastroduodenalis se prati karnijalno do verifikacije a. hepaticae communis i a. hepaticae propriae. Obično se nalazi jedan veliki limfni nodus ili više manjih limfnih nodusa (LN br.7, 9, 8a, 8p) u trouglu koga formiraju a. gastroduodenalis, a. hepatica communis i gornja ivica pankreasa. Ovi nodusi se klasifikuju kao limfni nodusi plexus-a caeliacus-a ili suprapankreatični nodusi, ali nedavne studije ih prikazuju često kao jednim od „sentinel” nodusa karcinoma antruma želuca. Želudac se od strane asistenta povlači put kaudalno tako da je omentum minus i serozni omotač hiatusa ezofagusa istegnut. Omentum minus je onda podeljen 1 cm kaudalno prema pripoju lateralnom segmentu jetre. U više slučajeva, ovde je prisutna a. hepatica sinistra accessoria (nestalna zamena a. hepaticae sinistrae) koja prelazi omentum minus prema levom lobusu jetre što zahteva posebnu pažnju. Bez obzira da li ova arterija nastaje od a. gastricae sinistrae trebalo bi biti prezervirana ili ne u zavisnosti od „stage” tumora (incidenca metastaza limfnih nodusa ovog područja) ili od veličine same arterije. Kada su intrahepatične anastomoze između grana a. hepaticae propriae i aberantne a. hepaticae sinistrae slabe, moguć je nastanak parcijalne nekroze lateralnih segmenata levog lobusa jetre nakon a.hepaticae sinistrae accessoriae. Linija resekcije je upravo ispod jetre i nastavlja ulevo do lig.hepatoduodenalis-a i ductus-a hepaticus-u. Seroza lig.hepatoduodenalis-a se incizira kaudalno prema duodenumu čime se definiše polje disekcije lig.hepatoduodenalis-a. Nekoliko supraduodenalnih krvnih sudova, većina nastalih od a. gastroduodenalis se ligira na prvoj porciji duodenuma. Nakon završetka ovog dela limfonodalne disekcije, a.gastroduodenalis i površina vrata pankreasa se jasno vizuelizaciju, i duodenum je sada odvojen od pankreasa duž a.gastroduodenalis. Tkivo lig.gastroduodenalis se resekira duž a.gastroduodenalis i a.hepaticae propriae od duodenuma prema jetri.



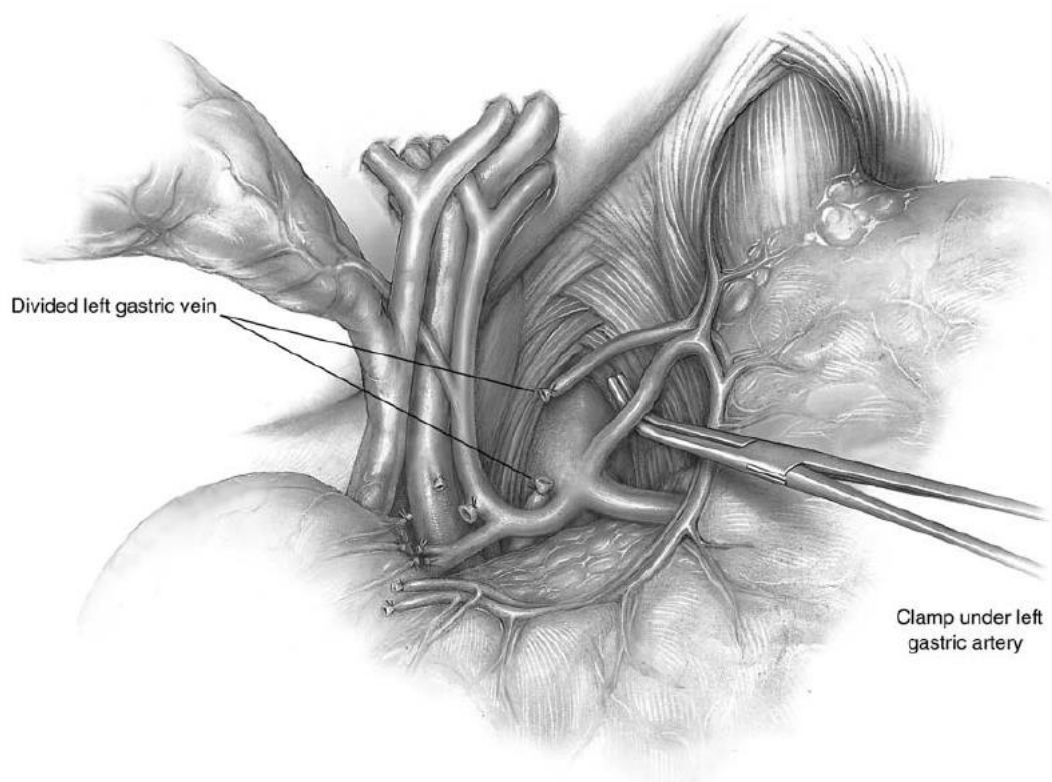
Slika 87. Šematski prikaz ligiranja a.supraduodenalis na ishodištu od a.gastroduodenalis.

Proksimalni kraj a. supraduodenalis se ligira na mestu ishodišta a. gastroduodenalis i preseca. Disekcija lig.hepatoduodenalis-a je do bifurkacije a.hepaticae propriae u neposrednoj blizini hepatičnog hilusa. Na ovom nivou se identifikuje a.hepatica dextra i a.hepatica sinistra i izvodi se disekcija limfnih nodusa LN br.12a (duž a.hepaticae propriae) i LN br.12b (duž ductus-a hepaticus-a) put kaudalno sa desne prema levoj strani. Identifikacija a.gastricae dextrae se izvodi na njenom ishodištu od a.gastroduodenalis ili u većini slučajeva od a.hepaticae propriae. Povremeno a.gastrica dextra može nastati od a.hepaticae sinistrae kada je njihova bifurkacija niža od a.hepaticae propriae.



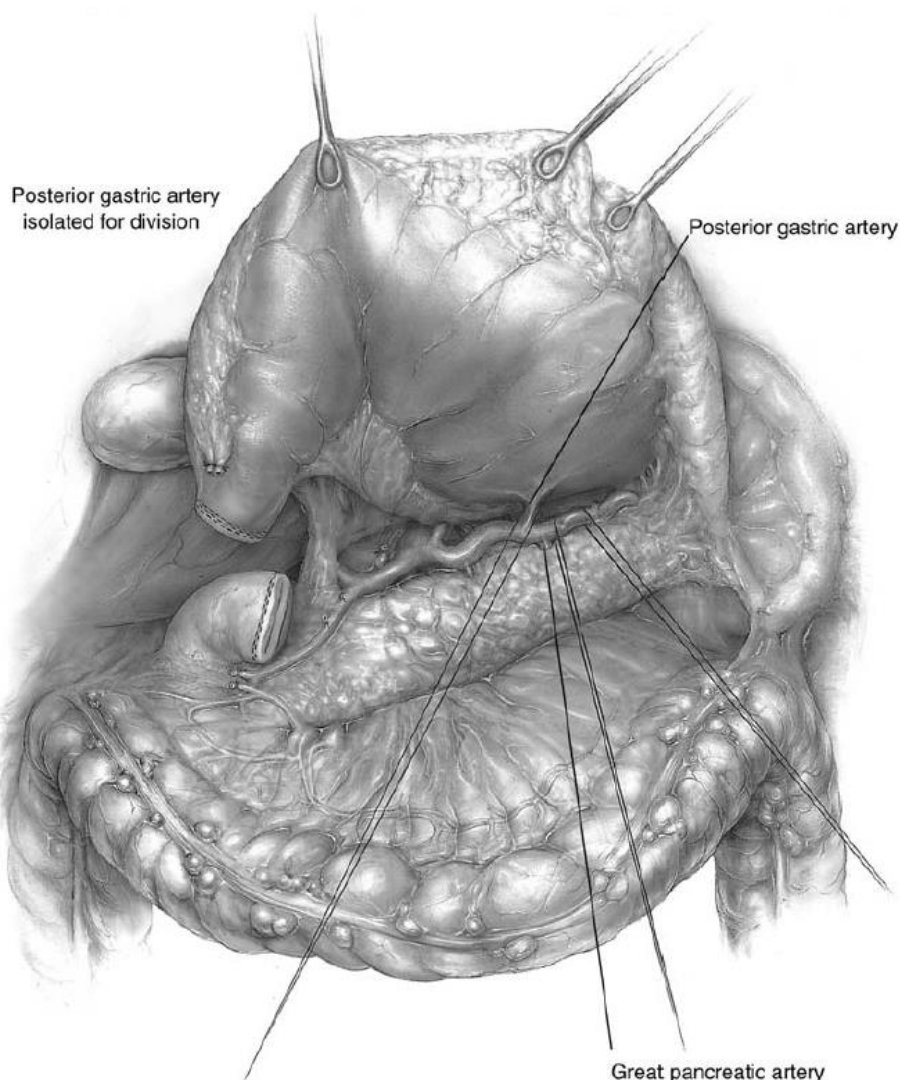
Slika 88. Šematski prikaz ligiranja v.gastricae dextrae i v.supraduodenalis i disekcija limfnih nodusa truncus-a caeliacus-a LN br.9.

Nakon ligiranja i presecanja a. gastricae dextrae, duodenum je odeljen u svojoj prvoj porciji. Pre početka disekcije suprapankreasnih limfnih nodusa odnosno limfnih nodusa plexus-a caeliacus-a LN br.9 i a. hepaticae communis LN br. 8a (anterosuperiorna grupa) i 8p (posteriorna grupa), reseciraju se limfni nodusi levo i iza v. portae LN br.12p koji se prikazuju ulevo i na zadnjoj strani v.portae. Disekcija suprapankreasnih limfnih nodusa, a.hepaticae communis LN br.8a i 8b, plexus-a caeliacus-a LN br.9, a.gastricae sinistrae LN br.7 i a.lienalis LN br.11p (duž proksimalnog dela a.lienalis) se izvodi sa desna put levo, od v.portae prema srednjem delu a.lienalis. Adipozno tkivo kranijalno od pankreasa sadrži veći broj limfnih nodusa i u većem broju slučajeva nije povezano sa parenhimom pankreasa tako da može biti odstranjeno od pankreasa bez teškoća. Međutim, kod pacijenata koji su u istoriji imali pankreatitis ili su imali masnu degeneraciju pankreasa disekcija parenhima pankreasa i suprapankreasnog adipoznog tkiva je teška i često praćena krvarenjem. Pankreas je lako podložan oštećenju koje može rezultirati pankreasnom disfunkcijom.



Slika 89. Šematski prikaz ligiranja a. i v.gastricae sinistrae.

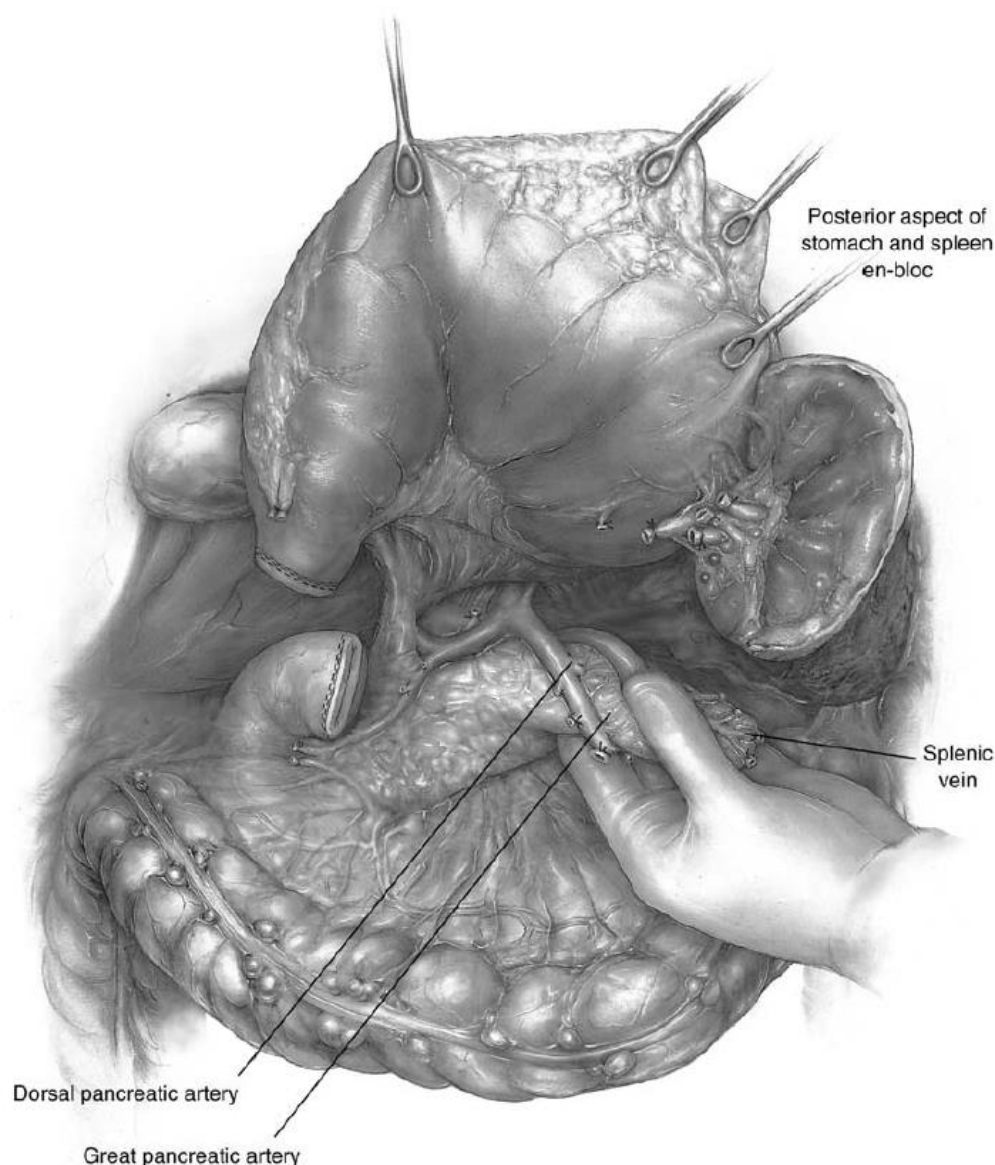
U toku ovog dela disekcione procedure v. gastrica sinistra se ukršta preko a. hepaticae communis ili a. lienalis i stupa ponekad u direktan kontakt sa v. lienalis (aproksimativno u jednoj trećini slučajeva). Ovu venu bi trebalo ligirati i preseći u neposrednoj blizini gornje ivice pankreasa. Adipozno tkivo u ovom području sadrži limfne noduse i što iziskuje pažljivu disekciju u kranijalnom pravcu od arterija i okolnih nerava. Ukoliko ne postoje očigledne metastaze limfnih nodusa, nervne strukture okolnih arterija uključujući bilateralni celijačni ganglion trebaju biti prezervirane. Zadnja ivica ovog adipoznog tkiva je krus dijafragme na svakoj strani plexus-a caeliacus-a. Udesno, nalaze se više limfnih nodusa pozadi a. hepaticae communis LN br.8 a i 8p koji se kaudalno nastavljaju kao paraaortalni limfni nodusi LN br.16a2 (oko abdominalne aorte, od gornje ivice plexus-a caeliacus-a do donjeg dela v.renalis sinistrae), 16b1 (od donje ivice leve renalne vene do gornje ivice arteriae mesentericae superior) i 16b2 (od donje ivice donje mezenterične arterije do bifurkacije aorte). Kada su limfni nodusi LN br.8 a i 8p resecirani, vidi se mesto uliva v.gastricae sinistrae u v.portae u blizini splenoportalnog spoja (aproksimativno dve trećine slučajeva)(slika 88). Nakon disekcije ovog tkiva od desnog krusa dijafragme, desna strana truncus-a caeliacus-a i početak a. gastricae sinistrae se vizuelizuju sa desne strane. A.gastrica sinistra je okružena gustim nervnim vlaknima, najčešće celijačnim granama n.vagus-a. Zajedno sa nervnim valknima, a.gastrica sinistra se ligira i preseca na svom ishodištu.



Slika 90. Šematski prikaz preparacije a.lienalis i njenih pankreatičnih grana.

Adipozno tkivo na levoj strani truncus-a caeliacus-a se resecira od levog krusa dijafragme u okolini ezofagealnog hijatusa i sa leve strane više lateralnije od Gerota-ove membrane. Ovo tkivo sadrži limfne noduse a. lienalis LN br.11p (duž proksimalne a.lienalis) i 11d (duž distalne a.lienalis) i disekcija ovih limfnih nodusa se nastavlja duž prednje površine a. lienalis do posteriornih krvnih sudova želuca (aa. gastricae breves) koje se ligiraju na svom ishodištu od a.lienalis (slika 90).

Originalna Maruyama-ina „pancreas preserving” totalna gastrectomija iz 1995. godine sa D2 limfadenektomijom, odnosno disekcija limfnih nodusa duž a.lienalis bez resekcije pankreasa, uključuje ligiranje a.lienalis neposredno na svom ishodištu od truncus-a caeliacus-a, dok je u Sasako-ovoj modifikaciji pozicija ligiranja a.lienalis distalno prema a.pancreatica magna na oko 3-4 cm od ishodišta zbog postojanja grananja a.dorsalis pancreatis i njene grane a.transversae pancreatis čijim ligiranjem može nastati značajnaa ishemija tela i repa pankreasa, konsekutivnog pankreatitisa i nekroze pankreasa u cilju poboljšanja prokrvljenosti repa pankreasa (Maruyama K, 1995; Sasako M, 1997). Vv.lienales trebaju biti prezervirane i ukoliko je moguće treba prezervirati kraj repa pankeasa i više pankreasnih pritoka. Istovremeno je Maruyama sa saradnicima dokazao da limfni putevi iz želuca ne ulaze u parenhim pankreasa i da se slezina, a.lienalis i peripankreatično masno tkivo sa limfnim nodusima mogu ukloniti bez disekcije parenhima pankreasa i v.lienalis.



Slika 91. Šematski prikaz disekcije pankreasa i izvođenje splenektomije.

Telo pankreasa se mobilize od tkiva retroperitoneuma na Toldt-ovom fascijom. Disekcija započinje na sredini pankreasa donjom ivicom prema gornjoj ivici a potom laretalno od srednjih partija prema slezini. Kompletna mobilizacija tela i repa pankreasa zajedno sa slezinom omogućuje celokupnu disekciju limfnih nodusa a.lienalis LN br.11p i 11d i nodusa hilusa slezine LN br.10 (slika 91). Čitavo okolno vezivno tkivo repa pankreasa, vv.lienales i a.lienalis se mora ukloniti. U ovom delu operativne procedure limfonodalne disekcije, želudac i omentum majus sa okolnim vezivnim tkivom, uključujući veliki broj limfnih nodusa se povlači naviše sa vizuelizacijom kardioezofagealnih grana aa. i vv. phrenicae inferior. Kardiofrenične grane freničnih krvnih sudova koje se granaju na levoj strani kardije se ligiraju i presecaju na mestu svog ishodišta. Limfni nodusi na ishodištu freničnih krvnih sudova LN br.19 prema Japanskoj klasifikaciji karcinoma želuca uključuju leve perikardijalne limfne noduse LN br.2.

Trunkus n.vagus-a se preseca na pogodnom nivou u odnosu prema proksimalnoj infiltraciji karcinoma želuca. Abdominalni deo ezofagusa se resekira sa sigurnim hirurškim marginama.

2.9.3. SPLENEKTOMIJA KOD KARCINOMA ŽELUCA

Operativna tehnika splenektomije kao segmenta ekstenzivne totalne gastrektomije podrazumeva uklanjanje slezine i limfnih nodusa hilusa slezine (LN br.10) „en block” sa želucom, velikim i malim omentumom uz prezervaciju distalnog pankreasa a nakon prethodnog oslobađanja ligamentum-a splenorenalis-a i splenocolicum-a, ligiranja i presecanja a. i vv. lienalis (slika 91).

Ne postoje precizni podaci koji podržavaju pristup rutinske splenektomije kao metode uklanjanja metastatskih limfnih nodusa duž a. lienalis i hilusa slezine u tretmanu karcinoma proksimalnog želuca. Brojne studije su dokazale nepovoljne efekte splenektomije kao segmenta ekstenzivne totalne gastrektomije. U retrospektivnoj studiji kod 392 pacijenta sa izvedenom kurativnom totalnom gastrektomijom je procenjivan uticaj splenektomije na preživljavanje i postoperativni morbiditet (Brady MS, 1991). Splenektomija nije bila prediktiv smrtnog ishoda u multivarijantnim analizama mnogih studija, ali je zabeležena veća učestalost komplikacija kod pacijenata nakon splenektomije kao segmenta hirurškog tretmana za razliku od pacijenata koji nisu bili podvrgnuti splenektomiji (45% nasuprot 21%). Incidenca komplikacija sa infekcijom je bila daleko veća u grupi pacijenata sa splenektomijom u odnosu na grupu pacijenata bez izvedene splenektomije (75% nasuprot 47%). U prikazu podataka Američkog udruženja hirurga (American College of Surgeons - ACS) navodi se da je operativni mortalitet bio 9,8% kod pacijenata koji su podvrgnuti splenektomiji tokom gastrične resekcije u poređenju sa 8,6% kod pacijenta koji nisu bili podvrgnuti splenektomiji (Wanebo HJ, 1997; Csendes A, 2002). Znatno signifikantnije, 5-godišnja stopa preživljavanja je bila je 20,9% u grupi pacijenata sa splenektomijom u poređenju sa 31% u grupi pacijenata bez splenektomije. U randomizovanom prospektivnom trijalu rani i kasni rezultati same totalne gastrektomije upoređivani su sa rezultatima totalne gastrektomije i splenektomije kod pacijenata koji su tretirani zbog karcinoma gornje trećine želuca (Csendes A, 2002). Svi pacijenti su podvrgnuti D2 limfonodalnoj disekciji. Operativni mortalitet i 5-godišnja stopa preživljavanja je bila slična u obe grupe ali grupa pacijenata sa izvedenom splenektomijom je imala višu stopu komplikacija praćenih infekcijom. Kod grupe pacijenata sa splenektomijom zabeležena je viša incidenca plućnih komplikacija, postoperativna febrilnost viša od 38°C i subfrenični abscesi. Zaključak autora u ovoj studiji je da rutinska splenektomija ne povećava preživljavanje i sprovodi se u slučajevima infiltracije hilusa slezine karcinom želuca ili kod postojanja velikog broja limfonodalnih metastaza duž a. lienalis.

2.9.4. KOMBINOVANE RESEKCIJE KOD KARCINOMA ŽELUCA

Želudac je smešten između dijafragme, pankreasa, slezine, transversalnog kolona i njegovog mezenterijuma i direktno povezan sa jednjakom i duodenumom. Karcinom želuca, u invazivnoj fazi, progresivno zahvata ove organe i metastazira u limfne noduse, duž susednih tkiva i velikih krvnih sudova. Pacijenti sa verifikovanim metastazama, ranije, nisu bili kandidati za radikalne ekstenzivne operacije. Usavršavanje hirurške tehnike i modernizacija anestezije i reanimacije, omogućile su bezbedno izvođenje kombinovanih radikalnih procedura, sa prihvatljivim morbiditetom.

Osnovni cilj kombinovanih resekcija kod pacijenata sa karcinomom želuca je obezbeđenje maksimalne radikalnosti, posle koje, teoretski, ne zaostaje kancersko tkivo. Postizanje kvaliteta R0 operacije je osnovni cilj radikalne onkohirurgije želuca. Karcinomi proksimalnog želuca obično infiltriraju jednjak submukoznim širenjem. Iz tog razloga je neophodno vršiti proveru stanja mukoze i mišića jednjaka na oralnoj strani gastrektomije. Kod slučajeva sa infiltracijom mukoze jednjaka, neophodna je reekscizija sa pomeranjem nivoa resekcije u zdravo tkivo zida jednjaka, za karcinome želuca i barem 6 cm za karcinome kardije. Kombinovana resekcija jednjaka sa karcinomom želuca se može izvesti kroz torakotomiju i laparotomiju, koja obezbeđuje agresivniji pristup. Zbog duge ekspozicije dve serozne duplje, neophodna je ozbiljna kontrola pacijenata tokom i posle operacije. Standardni pristup za ovakve operacije je levostrani torakoabdominalni pristup. Blizina jetre kod mediogastričnih tumora ili radijalnih tumora kardije, često zahteva resekciju lateralnih segmenta jetre uz gastrektomiju. Kliničko iskustvo pokazuje da trećina karcinoma ostaje van kapsule jetre i da se radi o peritumorskoj fibrozi. Kod 20-40% slučajeva karcinomi prednjeg zida kardije infiltriraju kapsulu i u 20% i parenhim jetre. Procena da se radi o lokalizovanom karcinomu, bez peritonealne diseminacije, mora biti korektna, jer sledi indikacija za kombinovanu resekciju jetre. Pacijenti moraju biti dobro pripremljeni za ekstenzivnu operaciju. Obim dodatne resekcije zavisi od egzaktnosti preoperativne procene, na bazi CT ili EHO nalaza, kao i nalaza peroperativne ultrasonografije. Obično je dovoljna subsegmentna ili segmentna resekcija jetre. Želudac je celom dužinom, anatomski u kontaktu sa pankreasom. Obilje limfatika oko glave, tela i repa pankreasa omogućavaju neposredno širenje malignog procesa sa želuca na pankreas. Limfni nodusi oko pankreasa su česta mesta mikrodepozita, te je u cilju njihove disekcije neophodna široka mobilizacija, ili glave i/ili repa pankreasa.

2.9.4.1. PANKREATIKOSPLENEKTOMIJA

Pankreatikosplenektomija se izvodi pod suženim indikacijama. Pankreas se separira neposredno iza ramifikacije a. gastricae posterior, dok se vena lienalis separira ligaturom neposredno u polje od spoja sa mezenteričnom venom. Pankreatikosplenektomija se izvodi u kombinaciji sa totalnom ili proksimalnom gastrektomijom.

2.9.4.2. PANKREATIKODUODENOTOMIJA

Kod pacijenta kod kojih karcinom infiltrira glavu pankreasa ili duodenum, operacija često nije izvodljiva na standardni način i zahteva resekciju kojom se može obuhvatiti kompletno tumorsko širenje. Radi se o ekstenzivnoj gastrektomiji kombinovanog tipa, te je potrebna ozbiljna procena svrsishodnosti, zbog kasnijih rezultata operacije. Tokom eksploracije neophodna je još jedna procena bezbednosti procedure i mogućnost prezervacije digestivne funkcije. Podrazumeva se da ovakav obim hirurgije mogu da tolerišu samo selektirani pacijenti, sa lokalno uznapredovalim tumorom. Operaciju prate perturbacije volumena, veći gubitak krvi i multiple anastomoze. U cilju smanjenja rizika pankreatikoduodenotomija se izvodi češće sa distalnom subtotalnom, nego sa totalnom gastrektomijom.

2.9.4.3. LEVA GORNJA ABDOMINALNA EVISCERACIJA (LUAE)

Leva gornja abdominalna evisceracija (LUAE) predstavlja totalnu kombinovanu resekciju želuca i okolnih organa, čija je seroza eksponirana tumorskoj infiltraciji. Procedura podrazumeva kombinovanu resekciju transverznog kolona sa mezokolonom, totalnu gastrektomiju sa pankreatikosplenektomijom. Organi koji se u kontinuitetu resekiraju su jednjak, dijafragma, levi lobus jetre, leva nadbubrežna žlezda i levi bubreg. Za eradikaciju ezofagealne invazije preporučuje se levi torakoabdominalni pristup. Standardna tehnika podrazumeva podizanje kolon transverzuma, odvajanje baze mezokolona i obaranje fleksure, uz široko otvaranje retroperitoneuma.

Organi se resekiraju „en block”, dok se rekonstrukcija izvodi po principima Roux-en-Y konfiguracije ili rekonstrukcija Roux-en-Y konfiguracijom „double track”. Kolon se rekonstruiše kolokoličnom anastomozom kroz jejunalni mezenterijum ili retrojejunalno. Procedura je zbog kompleksnosti, praćena komplikacijama. Bezbednija je u odnosu na kombinovanu pankreatikoduodenektomiju ili Appleby-evu metodu. Izvodi se kod strogo selektiranih pacijenata sa primarnim tumorom u srednjoj i gornjoj trećini želuca u stadijumu S2, S3, ili P1 bolesti, kada obezbeđuje bolju radikalnost, u odnosu na standardnu gastrektomiju.

2.9.4.4. PANKREAS PREZERVIRAJUĆA GASTREKTOMIJA (PPG)

Disekcija nodusa duž gornje ivice pankreasa je esencijelni deo kurativne hirurgije karcinoma želuca. Distalni deo pankreasa se često resekira radi kompletnog uklanjanja nodusa duž a. lienalis i širokog pristupa u preaortalnu regiju levo. Pankreasna fistula u prvim danima iza operacije sa abdominalnom supuracijom i sepsom, značajno uvećava specifični morbiditet. Zbog toga su razvijane tehnike prezervacije pankreasa uz postizanje onkoloških zahteva.

Originalnu metodu je 1995. godine uveo Maruyama sa autorima. Većina metastatskih nodusa lociranih oko pankreasa, uz a. lienalis, se može bezbedno disecirati, ekscizijom arterije sa okolnim tkivom, bez lezije parenhima. Mora se voditi računa da se a. lienalis ligira neposredno iza ramifikacije a. gastricae posterior, ako se izvodi „near total” gastrektomija. V. lienalis je adherentna za parenhim pankreasa, te ostaje „in situ”, uz mogućnost ligiranja na repu pankreasa. Indikacije za prezervaciju pankreasa su široke. Postupak se ne izvodi kod ekstenzivnog urastanja tumora želuca u pankreas, kao i ako su prisustni fiksirani limfni nodusi sa ekstrakapsularnim rastom. Ova tehnika značajno smanjuje postoperativni morbiditet, uslovljenog pankreasnom fistulom i funkcionalnim iscrpljivanjem pankreasa.

2.9.4.5. TIPOVI KURATIVNIH GASTREKTOMIJA

Hirurška resekcija ostaje jedini, potencijalno kurativni, tretman za lokalizovani karcinom. Činjenica da u vreme hirurške resekcije, sa kurativnom namerom, od 20-58 pacijenata ima okultne mikrometastaze, objašnjava relativno nisko 5-tgodišnje preživljavanje. D2 resekcije se danas izvode bezbedno i pokazale su najbolji efekat u lokoregionalnoj kontroli limfogene diseminacije. Ekstenzivnije resekcije ne mogu da obezbede dalje poboljšanje u preživljavanju. Dalja istraživanja prirode bolesti su u toku, pa je moguće u budućnosti očekivati bolju strategiju u dijagnozi i tretmanu raka želuca. Sve operativne procedure u radikalnoj hirurgiji karcinoma želuca, se razmatraju po tipu i nivou kurativnosti.

Gastrektomije se postoperativno klasifikuju na bazi patološke evaluacije hirurških margina, prisustvom ili odsustvom rezidualne bolesti (R status). Idealni cilj kompletnog uklanjanja tumora (R0 resekcija) se ne može uvek postići, zbog mikroskopske (R1) ili makroskopske (R2) rezidualne bolesti. Obim operacije u kojoj nekurativna resekcija obezbeđuje palijaciju, zavisi od brojnih faktora. Najvažniji su performans status pre tretmana, nutritivni status, preoperativni simptomi,

volumen bolesti i morbiditet od palijativne procedure. Specifični operativni mortalitet, zbog dehiscencije anastomoze, kod palijativnih resekcija je viši. Pacijenti sa R1 i R2 resekcijama, imaju lošiji preoperativni performans i nutritivni status, (u odnosu na pacijente kod kojih je bolest lokalizovana). Zbog toga se palijativna resekcija ne preporučuje, izuzev kod pažljivo selektiranih pacijenata, sa tehnički resektabilnim karcinomom. Posebno je kontroverzna palijativna hirurgija odmaklog proksimalnog karcinoma želuca. Ova lokalizacija zahteva totalnu gastrektomiju ili ezofagogastrektomiju, koje nose visoki mortalitet i morbiditet, u odnosu na palijativnu distalnu gastrektomiju. Ovi tumori mogu biti veliki, praćeni limfadenopatijom. Mogu da zahvate okolne strukture, u prvom redu jednjak, jetru, dijafragamu, slezinu i celijačnu osu. U malom broju centara u svetu, ovakvi tumori se tretiraju palijativnom resekcijom, sa prihvatljivim morbiditetom i mortalitetom (Ekbom 1980, Boddie 1983, Saario 1986).

Savremeni „staging” kombinovan sa standardnim tehnikama resekcije, minimizira incidencu nekurativne (R1 i R2) resekcije. Da bi procedura bila klasifikovana, u jedan od nivoa, mora da zadovolji i hirurške i patološke kriterijume. Kurativnost A, u novijoj terminologiji, podrazumeva proceduru kod koje postoji visoka verovatnoća u eradikaciji tumora. R0 je operacija koja ne podrazumeva prisustvo makro tumora niti mikro reziduu. Kurativnost tipa B je procedura bez rezidue tumora, ali nema vrednost prvog nivoa kurativnosti. Ovaj tip izražava nesaglasnost subjektivne procene hirurga i konkluzivnog izveštaja patologa, koji potvrđuje mikroreziduu. Klinički se ove procedure označavaju R1 operacijom. Kurativnost nivoa C definiše operaciju, posle koje je evidentna rezidua tumora i označava se kao R2 operacija. Kurativna resekcija mora da zadovolji sve navedene uslove: T1 ili T2; N0 tretiran D1, D2, D3, D4 ili N1 tretiran D2, D3, D4; M0, P0; H0.

2.9.5. KOMPLIKACIJE TOTALNE GASTREKTOMIJE I SISTEMSKE LIMFADENEKTOMIJE KOD KARCINOMA ŽELUCA

Kurativni tretman karcinoma želuca zahteva kompletno uklanjanje svih kancerskih ćelija, odnosno hiruršku ekstirpaciju želuca u celini, uključujući veliki i mali omentum, kao i izvođenje limfadenektomije i u zavisnosti od lokalizacije kancerske lezije i splenektomije. U zavisnosti od tipa karcinoma, njegovih lokalnih i sistemskih osobina određuje se adekvatna hirurška procedura. Kod uznapredovalih formi karcinoma želuca koji zahvata i okolne organe i strukture, proširena totalna gastrektomija porazumeva izvođenje parcijalne resekcije jetre, pankreasa ili kolona. Operativna tehnika radikalne totalne gastrektomije je nezavisna od izbora i načina rekonstrukcije i kreiranja funkcionalno i morfološki adekvatne zamene za želudac. Metoda izbora rekonstrukcije digestivnog trakta nakon totalne gastrektomije u svim većim svetskim centrima je primena Roux-en-Y konfiguracije jejunalne vijuge.

Preoperativna procena sposobnosti pacijenta za izvođenje totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca uključuje određivanje nutricionog statusa, prisustvo anemije, kardiorespiratorne, hepatične i renalne funkcije, kao i opšteg metaboličkog statusa. Iz razloga da je kod pacijenata nakon totalne gastrektomije bez odgovarajuće adekvatne preoperativne pripreme mortalitet veći za 2-7%, neophodna je korekcija uporednih vredosti prethodno navedenih indikatora stanja pacijenata. Postoperativne komplikacije nakon totalne gastrektomije su prisutne kod 30-55% slučajeva. Kao najčešći uzrok postoperativnih komplikacija i uvećanog mortaliteta navodi se pojava fistula na ezofagojejunalnoj anastomozi, kardiopulmonalna insuficijencija usled septikemije, pneumonija i intraabdominalno krvarenje.

Iz didaktičkih razloga postoperativne komplikacije nakon totalne gastrektomije su podeljene na patofiziološke i mehaničke, kao i komplikacije nastale kao posledica sistemske limfadenektomije.

2.9.5.1. PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI - POSTGASTREKTOMIJSKI SINDROM

Sa standardizacijom izvođenja totalne gastrektomije i ekstenzivne sistemske limfadenektomije zbog karcinoma želuca značajno je povećan period preživljavanja operisanih pacijenata, a samim tim i mogućnost nastanka velikog broja postgastrektomijskih patofizioloških poremećaja. Patofiziološki poremećaji nakon totalne gastrektomije utiču na kvalitet života pacijenata i na opšte stanje u dužem vremenskom periodu.

Najčešće je kao funkcionalni i psihosocijalni problem prisutna agastrična atrofija (skup patofizioloških poremećaja koji predstavljaju gubitak digestivne i humoralne gastrične funkcije, kompatibilne sa normalnim životom pacijenata). Veliki broj pacijenata nakon totalne gastrektomije je na normalnoj dijeti, dok blizu 55% pacijenata navodi gubitak apetita i istovremeno nije u mogućnosti da toleriše preoperativni količinski unos hrane. Kod oko 33% pacijenata nakon totalne gastrektomije je prisutan gubitak ukupne telesne težine od 10 kg za tri godine, sa smanjenjem incidence na 16% u periodu za deset godina.

Subjektivni parametri kvaliteta života su krajnje teže merljivi i ogledaju se u subjektivnom osećaju opšteg stanja, sposobnosti za rad, kao i individualnom aspektu mentalnog zdravlja i fiziološkim sposobnostima. Sposobnost vraćanja svakodnevnim životnim i socijalnim aktivnostima nakon totalne gastrektomije je prisutna kod oko 68% pacijenata u postoperativnom periodu od prve tri godine, ali se skoro kod svih pacijenata nakon 10 godina vraća svakodnevnom načinu života.

2.9.5.1.1. ABNORMALNI TRANZIT HRANE

Najčešći funkcionalni postgastrektomijski problemi se odnose na poremećen tranzit čvrstih materija i tečnosti u gornjem gastrointestinalnom traktu. Abnormalni tranzit može da bude ubrzan, usporen ili u pogrešnom smeru. Rezultujući simptomi abnormalnog tranzita mogu se javiti čak i prilikom tačne indikacije za operativni tretman i korektno izvedene operativne procedure. Ovi simptomi su međutim, najčešće rezultat recidiviranja osnovne bolesti, odnosno karcinoma želuca ili tehničkih problema rekonstrukcije.

Veliki broj različitih rekonstruktivnih procedura u osnovi imaju ostvarenje dva cilja:

- onemogućenje kontakta duodenalnog sekreta sa mukozom ezofagusa,
- restitucija želučasnog rezervoara koja bi omogućila unos normalne veličine obroka i usporen odlazak himusa u tanko creva.

Simptomi vezani za unos hrane zbog abnormalnog tranzita objavljeni u nekoliko studija odnose se na pojavu: „dumping syndrome-a”, piroze, osećaja punoće, epigastričnog bola, meteorizma, disfagije i dijareje.

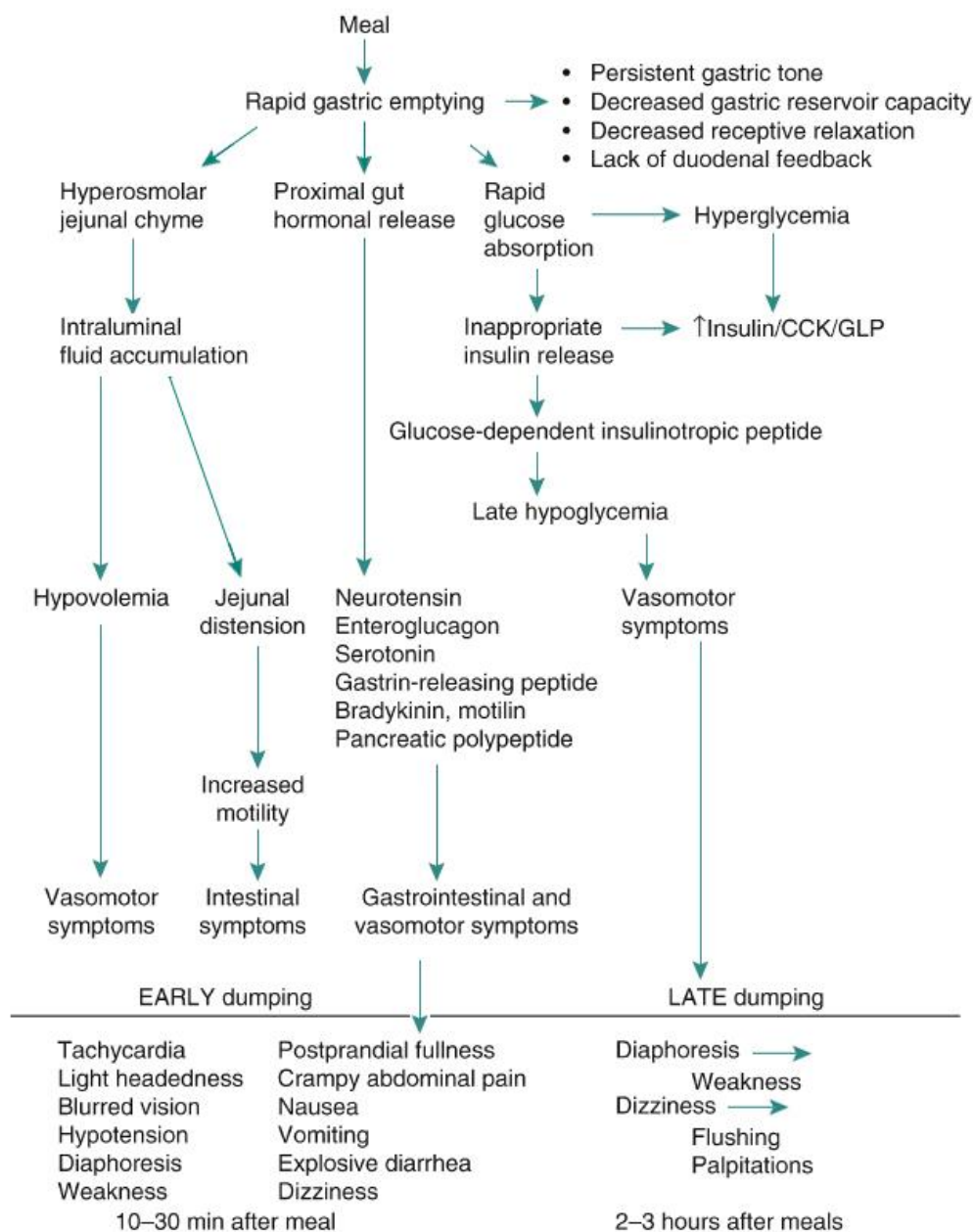
2.9.5.1.1.1. DUMPING SYNDROME (EARLY AND LATE DUMPING SYNDROME)

Humani želudac poseduje adaptabilnu sposobnost prihvatanja velikog volumena tečne i solidne hrane procesom receptivne relaksacije (Abrahamsson H, 1973). Hrana, zatim, pod udruženim dejstvom izlučene hlorovodonične kiseline i pepsina, praćena pokretima mešanja želučasnih mišića podleže procesu varenja. Pasirajući pilorus nastali izoosmotski himus sporim, periodičnim propulzivnim pokretima antropilorične regije želuca dospeva u gornje delove intestinuma. U duodenumu, jejunumu i ileumu se nastavlja proces digestije himusa i efektivne apsorpcije hranjivih materija. Ukoliko je želudac prethodno totalnom gastrektomijom uklonjen kod nekih pacijenata nakon uzimanja hrane, razvija se čitav niz vazomotornih simptoma: palpitacija, tahikardija, uznemirenost, znojenje i ređe, posturalna hipotenzija, pojava abdominalnih kolika i povraćanje, nazvanih „dumping syndrome”.

„Dumping syndrome” je verovatno najčešći sindrom nakon totalne gastrektomije. Termin „dumping syndrome” je uveo Mix 1922. godine, kada je prepoznao brzo pražnjenje gastričnog sadržaja na gastričnoj radiografiji kod pacijenata sa ovim stanjem (Mix CL, 1922). Gubitak rezervoarske funkcije i prerano dospeće hiperosmolarnog rastvora ugljenih hidrata u gornje segmente tankog creva su primarni poremećaji koji vode ovom stanju (slika 92)(Schölmerich J, 2004). Incidenca „dumping syndrome-a” nakon rekonstrukcije jejunalnog vijugom konfiguracijom Roux-en-Y iznosi između 20-40% (Fass J, 1998; Gustavsson S, 1988; Miholic J, 1989; Vecht J, 1997). U 20 pacijenata nakon gastrektomije sa rekonstrukcijom konfiguracijom Roux-en-Y ili jejunalnim „pouch-om”, gastrično pražnjenje je bilo procenjeno nakon konzumacije čvrstog obroka obeleženog ^{99m}Tc sa srednjom vrednošću od oko 35 meseci nakon inicijalne operacije. Rapidno pražnjenje je udruženo sa „dumping syndrome-om” u 5 od 7 pacijenata ($p < 0,03$), ali samo 1 od 11 pacijenata je imao sporo pražnjenje. Rani i kasni postprandijalni simptomi su procenjeni kao glavni razlog zbog čega neki od pacijenata ne dobijaju na težini nakon totalne gastrektomije. U zavisnosti od brzine pražnjenja želuca i osmolarnosti himusa dolazi do razvoja različitih ranih i kasnih simptoma nazvanih „dumping syndrome” (Smouth AJPM, 1987; Woodward ER, 1987).

2.9.5.1.1.1.1. RANI „DUMPING SYNDROME”

Rana forma „early dumping syndrome-a” nastaje unutar tri nedelje nakon operacije kod oko 20% gastrektomiranih pacijenata, po pravilu 10-30 minuta nakon ingestije hrane (Carvajal SH, 1994; Goligher JC, 1979). Klasični gastrointestinalni simptomi uključuju neuzežu i povraćanje, rani osećaj punoće u epigastrijumu, podrigivanje, abdominalne kolike i povremene iznenadne eksplozivne dijareje. Vazomotorni simptomi uključuju čujno pretakanje creva, preznojavanje, malaksalost, vrtoglavica, nesvestica, bledilo kože, palpitacije, tahikardija i hipotenzija su često udruženi sa GI simptomima.



Slika 92. Šematski prikaz patofiziologije ranog i kasnog „dumping syndrome-a”.

(Braghetto I. Postgastrectomy and Postvagotomy Syndromes.

In: Bland KI, Sarr MG, Büchler MW, Csendes A, Garden OJ, Wong J (eds.).

General Surgery, Principles and International Practice. London: Springer-Verlag, 2009; pp 549-56.)

Ovaj kompleks simptoma se može javiti najčešće, dok pacijent sedi za stolom za ručavanje, međutim veoma brzo se javlja i nakon završetka obroka. Precizni mehanizam ili mehanizmi koji su odgovorni za rani „dumping syndrome” su još uvek predmet debate, ali većina autora se generalno slaže da je osnovni uzrok iznenadna i brza pasaža velikog volumena visoko osmolarne hrane bogate ugljenim hidratima u gornje segmente tankog creva (Snook JA, 1989). Nagla pasaža hiperosmotskog himusa uzrokuje transudaciju ekstracelularne tečnosti u lumen intesinuma, dovodeći do njegove puferizacije do izotoničnog sastava (Machella TE, 1949; Roberts KE, 1954). Na ovaj način crevna distenzija i autonomni odgovor uzrokovan smanjenju volumena plazme su odgovorni za prethodno navedenu simptomatologiju. Razna klinička stanja mogu uzrokovati pojačanje simptoma ranog „dumping syndrome-a”. Uloga različitih neuroendokrinih odgovora u patogenezi „dumping syndrome-a” ostaje predmet ispitivanja. Zbog hipotenzije dolazi do oslobađanja nekoliko intestinalnih i sistemskih hormona u krvotok za vreme „dumping syndrome-a” uključujući serotonin, vazoaktivni intestinalni polipeptid (vasoactive intestinal polypeptide - VIP), pankreatični polipeptid, gastrični inhibitorni polipeptid (gastric inhibitory polypeptide - GIP), holecistokinin, neurotensin, peptid YY, enteroglukagon, glukagonu sličan peptid-1 (glucagonlike peptide-1 - GLP-1), renin-angiotenzin-aldosteron i atrijalni natriuretini peptid, doprinoseći vazomotornoj manifestaciji ranog „dumping syndrome-a” (Drapanas T, 1962; Reichle FA, 1970; Sagor GR, 1981; Lawaetz O, 1983; Miholic J, 1990; Miholic J, 1991; Tulassy Z, 1991; Yamashita Y, 1997). Pretpostavlja se da i dodatni mehanizmi potpomažu nastanak vazomotornih simptoma, npr. stimulacija refleksa autonomnog nervnog sistema zbog distenzije tankog crijeva, u odgovoru na brzi utok hrane u jejunum ili duodenum (kod rekonstrukcija nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže).

2.9.5.1.1.2. KASNI „DUMPING SYNDROME”

Kasni, „late dumping syndrome”, odnosno „sindrom reaktivne hipoglikemije” karakteriše grupa vazomotornih simptoma sličnih onima u ranom „dumping syndrom-u”, sa početkom ispoljavanja 90-180 minuta nakon uzimanja hrane (Deitel M, 2008; Akimov VP, 2008). Kasni „dumping syndrome” je manje učestalosti u odnosu na rani. Osnovna patofiziološka etiologija kasnog „dumping syndrome” je oslobađanje enteroglukagona kao odgovora na brz prelazak visoke koncentracije ugljenih hidrata, mono- i disaharidima iz želuca u proksimalnom jejunumu. Nakon brzog prelaska ovih šećera u tanko crevo javlja se hiperglikemija koja je rezultat njihove relativno brze apsorpcije. Pankreas je time posledično stimulisan sa pokretanjem insulinske hipersekrecije i sniženja povećanog nivoa šećera u krvi. Stanje hiperinsulinskog „shock-a” aktivira nadbubrežnu žlezdu u oslobađanju kateholamina koji uzrokuju konstalaciju simptoma, uključujući tahikardiju, tahipneju, dijaforezu, drhtavicu, povraćanje, osećaj gladi, nesvesticu, konfuziju i u retkim slučajevima pojavu sinkope (Shultz KT, 1971). Ipak ostaje nejasno zašto se kasni „dumping syndrome” razvija u nekih pacijenata, dok je kod većine sa simptomima ranog „dumping syndrome-a”. Simptomi „dumping syndrome-a” se mogu izazvati „glucose challenge test-om” (oralni unos 50 g glukoze). Prisutan je i pozitivan „hydrogen breath test” (100% senzitiv) nakon ingestije glukoze.

2.9.5.1.1.3. TERAPIJA „DUMPING SYNDROME-A”

Simptomi „dumping syndrom-a”, nalik ostalim postgastrektomijskim sindromima, obično se sa vremenom smanjuju. Stoga, preporučuje se da medicinska terapija treba biti kontinuirana, najmanje godinu dana pre razmatranja drugih opcija tretmana osim u nekoliko slučajeva (Eagon eJC, 1992). U terapiji kod većine pacijenata sa „dumping syndrome-om” nakon totalne gastrektomije dovoljan je medikamentni tretman. Jednostavna tvrdnja je da ograničen unos tečnosti za vreme obroka u velikoj meri poboljšava simptome kod većine pacijenata. Hiperosmolarna hrana, npr. sladoled ili tečnost, „milkshake” trebalo bi izbegavati kod pacijena sa „dumping syndrome-

om". Izbegavanjem određene hrane, uzimanjem malih, ali čestih obroka (6-8 malih obroka), sporo gutanje sažvakane hrane, uzimanje hrane bogate proteinima i siromašne ugljenim hidratima, odvajanje tečnosti od čvrste hrane mogu biti dovoljne u kontroli ili značajnom smanjenju simptomatologije. Preporučuje se uzimanje visokofibrinskih materija, kaolina, pektina i guara. Kod nekih primera, gelovi ugljenih hidrata uzetih sa obrokom mogu olakšati simptome „dumping syndrome-a” (Jenkins DJA, 1980). Enzim α -glucosidase inhibitor akarboze (inhibitore absorpcije glukoze) omogućava znatno smanjenje simptoma kasnog „dumping syndrome-a” (Speth PAJ, 1983; Hasegawa T, 1993). Ukoliko „dumping syndrome” perzistira sa različitim obimom simptoma i higijensko-dijetetski režim ishrane ne olakša tegobe treba ordinirati modifikatore digestivnog motiliteta (metoklopramid, domperidon), spazmolitike, ciproheptadin - blokator serotonina (blocator 5-hydroxytryptamine monoamine gastrointestinal neurotransmitter), inhibitore absorpcije glukoze (acarbose) i octreotid. Subkutana primena octreotid-a, somatostatskog inhibitora u dozi od 100 μ g dva puta dnevno uspešno otklanja mnoge hormonske abnormalnosti prisutnih kod pacijenata sa „dumping syndrome-om”, obnavljajući brzinu motiliteta tankog creva, tkz. migratorni motorni kompleks (Geer RJ, 1990; Richards WO, 1990). Ukoliko je niska doza octreotid-a nedovoljna, potrebno je povećati na 1000 μ g/dnevno podeljeno u dve doze. Većina pacijenata sa simptomima „dumping syndrome-a” pokazuje dobar odgovor na konzervativnu terapiju.

Kod samo 1% pacijenata ili manje, neophodan je operativni tretman. Različite hirurške procedure su predložene za pacijente sa ozbiljnim simptomima „dumping syndrome-a”, nakon rekonstrukcije jejunalnog vijugom po metodi Roux-en-Y konfiguracije. Kod većine pacijenata operativni zahvati sa postavljanjem izoperistaltičnog segmenta jejunuma ostaju bez očekivanog efekta.

2.9.5.1.1.2. PROMENA KAPACITETA REZERVOARA NEDOSTATKOM ŽELUCA

Postojanje međusobne zavisnosti između postoperativnog uzimanja hrane i sprovedene određene rekonstruktivne procedure se ogleda u restituciji želudačnog rezervoara, smanjenju malapsorpcije i poboljšanju nutricionog statusa. Totalna gastrektomija kod skoro svih pacijenata dovodi do nastanka, tkz. sindroma rane zasićenosti (Delcore R, 1991). Terapijski odgovor ovom sindromu je konzervativni tretman koji se ogleda u povećanju učestalosti i smanjenju količine obroka (mali i česti) iz dodatka suplemenata, vitamina, gvožđa i pankreatičnih enzima.

Nakon totalne gastrektomije, usled nedostatka rezervoara nastaje poremećaj miksiranja hrane i njene periodične evakuacije u intestinum. Kod rekonstrukcije Roux-en-Y konfiguracijom (tkz. duodenalna „bypass” operacija), regularna digestija je poremećena zakašnjenom evakuacijom i miksiranjem žuči i pankreasnih enzima sa himusom (Olde L, 1987). Odnos maksimalnog kapaciteta crevne vijuge nakon izvedene rekonstrukcije ezofagojejunostomom primenom Roux-en-Y konfiguracije jejunalnog vijugom i kapaciteta različitih oblika „pouch-a” između distalnog ezofagusa i duodenuma (po metodama Poth-a, Cuschieri-a, Nakane-a) ili jejunuma (po metodama Hunt-Lawrence-a, Gracham-a, Tolley-a) se kretao od 180 ml do 400 ml.

Brojne sudije upoređivanjem dnevnog broja i prosečnog trajanja obroka, pojavu disfagije, „dumping syndrome-a”, regurgitacije, vomitus-a, piroze, flatulencije, abdominalnih bolova nakon uzimanja hrane, malaksalosti, broja i vrste stolica tokom dana, telesne težine, unosa kalorija, resorpcije ugljenih hidrata, masti i proteina, serumskog nivoa fosfora, natrijuma, kalijuma, magnezijuma, kalcijuma, kao i vremena pasaže kod različitih metoda rekonstrukcije želudačnog rezervoara nakon totalne gastrektomije nisu dokazale signifikantnu razliku.

2.9.5.1.1.3. NEDOSTATAK DUODENALNE PASAŽE

Izvođenjem rekonstruktivnih postupaka nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže, hrana na intestinalnom putu digestije prolazi kroz duodenum i vrši distenziju crevnog zida stimulirajući ganglijske ćelije mienteričnog plexusa, čime se odvija adekvatna regulacija crevnog motiliteta. Svojim fizičkim kontaktom sa intestinalnom mukozom himus stimuliše veliki broj njenih ćelija da produkuju peptide sa hormonskim, parakrinim i neurokrinim dejstvom. U prvom redu stimuliše se lučenje: sekretina, holecistokinina, enteroglukagona, vazointestinalnog peptida, motilina, somatostatina, gastričnog inhibitornog peptida, bombenzina, YY peptida, crevnog gastrina, serotoninina, P supstance, neurotenzina i enkefalina. Ovi mnogobrojni polipeptini imaju složenu inicijalnu i stimulativnu regulatornu ulogu u fazi digestije hrane: lučenje žuči, podsticaj kontakciji žučne kese, relaksacija Oddi-jevog sfinktera, sekrecija pankreasnog soka, vazodilatacija krvnih sudova mezoa intestinuma i portalnog bazena vena, crevne sekrecije i peristaltike, absorpcija hrane, lučenje inzulina, kao i inhibitorne efekte u interdigestivnog fazi. Adekvatnom stimulacijom i sekrecijom gore navedenih pankreasnih enzima i žuči povećava se ukupna resorpcija hrane u intestinumu, kao i resorpcija određenih količina glukoze, galaktoze, aminokiselina i polipeptida male molekularne mase i slobodnih masnih kiselina u samom duodenumu.

Iz prethodnog se nameće zaključak da je nakon totalne gastrektomije i rekonstrukcijama sa „bypass-om” duodenalnog segmenta, motilitet proksimalnog dela jejunuma poremećen (Fuchs KH, 2000), kao i metabolizam lipida, proteina, glukoze, kalcijuma i gvožđa. U više radova je objavljeno da nakon subtotalne gastrektomije sa rekonstrukcijom po metodi Billroth II apsorpcija lipida smanjenja i da dovodi povećanju učestalosti steatoreje (Begemann F, 1981; MacKay C, 1970). Isti uzrok je i u osnovi nastanka „pankreatikocibalne asinhronije”, koju odlikuje smanjenje miksture himusa sa žučnim solima i pankreasnim sokom (MacGregor I, 1977). Kontrakcija i pražnjenje žučne kese je odloženo i incidenca kalkuloze žučne kese je značajno povećana nakon rekonstrukcije po metodi Billroth II (Takahashi T, 1990; Takahashi T, 1986). Pacijenti sa Billroth II rekonstrukcijom imaju narušenu homeostazu glukoze uzrokovanu povećanom sekrecijom insulina i GIP. Interesantno je da dolazi do preokreta i normalizacije ovih kliničkih manifestacija kod konverzije rekonstrukcije po metodi Billroth II u Billroth I (Borger HW, 1977). Apsorpcija kalcijuma je lokalizovana u duodenumu i gornjem jejunumu i u zavisnosti je od liposolubilnog D vitamina. Nakon totalne gastrektomije i rekonstrukcije sa „bypass-om” duodenalnog segmenta, pacijenti često pokazuju značajnu demineralizaciju skeleta (Bugge-Asperheim B, 1966; Fischermann K, 1967; Pryor JP, 1971).

2.9.5.1.1.4. „AFFERENT LOOP SYNDROME”

Nastanak „afferent loop syndrome-a” je u zavisnosti od vrste rekonstruktivne procedure i prolaska hrane kroz kreirane anastomoze u dovodnu jejunalnu vijugu ili zbog poremećaja distalnog „outflow” pankreatičnobiliarnog sekreta kroz dovodnu vijugu u tanko crevo sa stazom i bakterijskom invazijom. Najčešći uzrok „afferent loop syndrome-a” su tehnički operativni problemi (preduga jejunalna vijuga, asimetrična ili uska dovodna „afferentna” anastomoza). Posle obroka pridolaze nove količine duodenalnog sekreta, što izaziva distenziju jejunuma i epigastrični bol. Simptomi koji prate ovaj sindrom su postprandijalna punoća i periodični bol u vidu kolika, dok naglo i eksplozivno povraćanje reteniranog pankreatičnobiliarnog sekreta 1-3 sata nakon obroka prilikom pasiranja suženog ušća, dovodi do smanjenja bola (u povraćenom sadržaju nema hrane). Dugoročno perzistiranje „afferent loop syndrome-a” dovodi do konsektivnog nastanka malnutricije. Dijagnoza se postavlja ehosonografijom, kontrastnom radiografijom ili primenom MRI-a. U većini slučajeva je neophodna ponovna rekonstruktivna operacija i konverzija anastomoza.

2.9.5.1.1.5. „ROUX-STASIS SYNDROM”

„Roux-stasis syndrom” se pojavljuje u 10-50% pacijenata sa rekonstrukcijom primenom Roux-en-Y konfiguracije ezofagojejunostome nakon totalne gastrektomije (Gustavsson S, 1988; Mathias JR, 1985; Schippers E, 1996). Rezultati brojnih studija ukazuju da je sindrom Roux-en-Y staze uzrokovan poremećajem motiliteta u Roux jejunalnoj vijuzi distalno od mesta transekcije, zbog migracije mienteričkog motornog kompleksa (Thomas H, 1996; Van der Mijle HC, 1993). I ispitivanja ezofagojejunalnog tranzita i motiliteta Roux jejunalne vijuge su potvrdila da je „Roux-stasis syndrom” uzrokovan poremećajem motiliteta u Roux-en-Y jejunalnoj vijuzi (Van der Mijle HC, 1993). U seriji McAlhany-a izvedenih rekonstrukcija Roux-en-Y konfiguracijom ezofagojejunostoma nakon totalne gastrektomije sa 11-ogodišnjim praćenjem, šest pacijenata (29%) je razvilo stazu unutar 6 meseci nakon operacije (McAlhany JC Jr, 1994). „Roux-stasis syndrom” nakon totalne gastrektomije se karakteriše simptomima staze (postprandialni osećaj nadutosti, nauzea, abdominala kolika, povraćanje žuči, ali ne i unete hrane) i ako ne postoji mehanička obstrukcija i promenjenim tranzitom Roux jejunalne vijuge (Braghetto I, 2009). Bol kod „Roux-stasis syndrom-a” najviše podseća na abdominalnu koliku kod pacijenata sa idiopatskom intestinalnom pseudoopstrukcijom ili primarnom idiopatskom gastroparezom. Rani osećaj sitosti se obično smanjuje ili nestaje, verovatno zbog postepene adaptacije creva na uvećanu količinu unete hrane.

„Roux-stasis syndrom” se klinički manifestuje u dve forme, sa manifestacijom kompleksa simptoma neposredno nakon operativnog zahvata koji perzistiraju i nakon određenog adaptabilnog perioda i druga forma sa početkom pojave simptoma nakon jedne ili više godina nakon rekonstrukcije „Roux-en-Y” konfiguracijom. Teške forme ovih simptoma mogu dovesti do manutricije i progresivnog gubitka telesne težine. Preusmeravanje žuči i pankreasnih sokova izvan Roux jejunalne vijuge mogu doprineti usporenju tranzita himusa (Weisbrodt NW, 1985). Dok se duga Roux-en-Y jejunalna vijuga preferira kao zaštita protiv refluksa himusa, kraća Roux jejunalna vijuga smanjuje incidencu „Roux-stasis syndrom-a”. Gustavsson je ispitivao prosečnu dužinu Roux-Y jejunalne vijuge u 234 pacijenata i njihovu korelaciju sa incidencom „Roux-stasis syndrom-a” (Gustavsson S, 1988). Prosečna dužina Roux-Y jejunalne vijuge je bila 41 cm kod pacijenata sa „Roux-stasis syndrom-om” i samo 36 cm u pacijenata bez staze ($p < 0,001$). Koristeći multivarijantnu logističnu regresionu analizu u ovoj studiji dužina Roux-Y jejunalne vijuge je okrivljena kao glavni faktor u razvoju „Roux-stasis syndrom-a” ($p < 0,01$) sa učestalošću od 30% nakon ezofagojejunostome. Gustavsson je zaključio da konstrukcija Roux-Y jejunalne vijuge veća od 40 cm u dužini može povećati incidencu nastanka staze (Gustavsson S, 1988). Konzervativni tretman „Roux-stasis syndrom-a” je uglavnom bez efekta i sastoji se od higijensko-dijetetskog režima ishrane sa manjim, češćim obrocima sa više tečnosti, i primene medikamenata sa veoma promenljivim rezultatima (metoklopramid, Domperidone (antagonist dopamina) i cisaprid).

Prevazilaženje problema motiliteta Roux-en-Y konfiguracije jejunalne vijuge, novom neskraćenom „uncut Roux” vijugom je razvijeno od strane Nguyen-a i autora (Tu NB, 1995). Ova hirururška intervencija bi trebalo da ukloni „Roux-stasis syndrom” sa prezervacijom neuromuskularnog kontinuiteta između proksimalnog jejunuma i Roux jejunalne vijuge, i obezbedi totalno preusmeravanje žuči od ezofagojejunalne anastomoze. U eksperimentalnim istraživanjima pasa, praćenjem jejunalne mioelektrične aktivnosti i procenom gastričnog pražnjenja himusa, zaključeno je da dva faktora mogu doprineti ovom sindromu, odnosno, poremećaj propagacije „pacesetter” potencijala (pacesetter potentials - PPs) od duodenalnog „pacemaker-a” do Roux jejunalne vijuge i pojavljivanje distalnog ektopičnog „pacemaker-a” u jejunalnoj vijuzi. Premošćavanje omogućava propagaciju PPs-a od duodenalnog „pacemaker-a” do Roux jejunalne vijuge. Ezofagojejunalna anastomoza je zaštićena od alkalnog refluksnog gastritisa i ezofagitisa distalnim preusmeravanjem žuči i pankreasne sekrecije kroz jejunostomu.

Otkada problem staze prati rekonstrukciju Roux-en-Y konfiguracije nakon totalne gastrektomije on je udružen sa poremećajem peristaltike koja je uzrokovana separativnim pojavljivanjem prirodnog „pacemaker-a” i crevnog motiliteta u pokušaju da se omogući stimulacija motornih nervnih završetaka Roux jejunalne vijuge (Morrison P, 1990).

2.9.5.1.1.6. ALKALNI REFLUKSNI EZOFAGITIS

Alkalni refluks ezofagitis je prisutan kod oko 80% pacijenata nakon totalne gastrektomije sa povremenim osećajem gorušice, prisustva regurgitacije žuči i retrosternalnog bola. Kod subtotalne gastrektomije prisutan je kod 20-50% pacijenata. Gubitkom donjeg ezofagealnog sfinktera nakon totalne gastrektomije i uklanjanjem prepreke u vidu piloričnog sfinktera pod dejstvom bilijarnog refluksa (duodenalna sekrecija, žučne kiseline, lizolecitin i pankreasni enzimi) dolazi do nastanka oštećenja mukoze ili reaktivnih umerenih ili izraženih zapaljenjskih promena distalne trećine ezofagusa (Schölmerich J, 1987). Dijagnoza alkalnog refluks ezofagitisa se postavlja endoskopskom ezofagoskopijom sa biopsijom. pH metrija se iz očiglednih razloga ne koristi. Učestalost ezofagitisa je prevashodno u zavisnosti od primenjene procedure rekonstrukcije. Hronični refluks bilijarnog sadržaja može izazvati nastanak metaplazije Barrett-ovog jednjaka i karcinoma jednjaka. U cilju izbegavanja kontakta mukoze jednjaka sa duodenalnim sadržajem nakon totalne gastrektomije u rekonstrukciji se najčešće primenjuje Roux-en-Y konfiguracija (2,4% pacijenata razvija refluks ezofagitis) u odnosu na rekonstrukciju sa interpozicijom jejunalnog segmenta po metodi Longmire-a (100% pacijenata razvija alkalni ezofagitis). Dužina Roux vijuge mora biti između 50-60 cm (mereći je od anastomoze jednjaka do latero-terminalne jejunojejunalne anastomoze) i obično se izvodi na drugoj vijuzi jejunuma (u uslovima adekvatne vakularizacije)(Hubens A, 1989). U prevenciji ezofagealnog refluksa izvode se rekonstrukcije sa duodenalnom pasażom formiranjem izoperistaltičke jejunalne „loop” vijuge po Hays-u ili Gütgemann-u i Schrader-Koslowski-om, ezofagojejunoplikacija (Rumpf modifikacija klasične Roux-en-Y konfiguracije sa kreiranjem antirefluksne valvule na segmentu jejunuma), kao i primena rekonstrukcija sa „pouch-om”, sa ili bez prezervacije duodenalne pasaže (Metzger J, 2002).

U slučaju pojave alkalnog refluksnog ezofagitisa nakon totalne gastrektomije konzervativni tretman (primena antacida sukralfat-a) ostaje bez uspeha, te je neophodna jedna od gore navedenih rekonstruktivnih procedura.

2.9.5.1.1.7. INTESTINALNI DISMOTILITET

Intestinalni motilitet je pod kontrolom nervnih i humoralnih mehanizama. Neuralna kontrola gastrointestinalnog motiliteta podrazumeva eferentni autonomni nervni sistem, kao i kompleksnu mrežu holinergičkih i nonholinergičkih, nonadrenergičkih nerava. Prolaskom himusa kroz duodenum i distenzijom njegovog lumena dolazi do nadražaja mienteričkog motornog plexusa u blizini papillae Vateri koji ima ulogu „pacemaker-a” intestinalnog motiliteta preko mienteričkog spleta, koji je deo intramuralne nervne mreže. Ekstraintestinalna inervacija (n.vagus, plexus caeliacus) ima samo ulogu modifikatora crevnog motiliteta. Sekcija n. vagus-a, koja se uvek izvodi sa totalnom gastrektomijom, može da izmeni koordinaciju ovog složenog mehanizma; mada trunkalna vagotomija sama po sebi nema dramatičan uticaj na gastrointestinalni motorni „pacemaker”, ona može izazvati ozbiljni intestinalni dismotilitet udružen sa rekonstrukcijom jejunalnog „loop-om” (Altomare DF, 1997). Intestinalni motilitet nakon totalne gastrektomije je proučavan od strane brojnih autora radiografskim ispitivanjima, primenom izotopskih metoda i „breath” testom (Heimbucher J, 1994; Iivonen MK, 1998). Ove metode imaju različite modifikacije, što delimično objašnjava metodološku netačnost dobijenih kontradiktornih rezultata različitih autora. Postoji opšta saglasnost da totalna gastrektomija ubrzava ili usporava vreme intestinalnog tranzita. Različiti delovi gastrointestinalnog trakta imaju različite stepene pražnjenja,

i različita hrana i drugi faktori (pušenje i fizička aktivnost) mogu dovesti do intestinalnog dismotiliteta. Pelegrini i autori su nakon totalne gastrektomije zabeležili usporen intestinalni tranzit u poređenju sa kontrolnom grupom (Pellegirini CA, 1986). Miholic i autori su ispitivali motilitet proksimalnog jejunuma i vreme trazita jejunuma primenom obeleženog čvrstog obroka ^{99m}Tc kod pacijenata sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracijom i jejunalom interpozicijom po metodi Longmire-a i zabeležili da je vreme od pika do smirenja 50% aktivnosti iz oblasti intestinuma u rasponu od 2 do >20 minuta, bez značajne razlike između ove dve procedure rekonstrukcije. Ubrzano pražnjenje je bilo povezano sa „dumping syndrome-om” i kraćim vremenom orocealnog tranzita (Miholic J, 1989). Bassotti i autori su verovatno prvi ispitivali crevni motilitet Roux vijuge nakon totalne gastrektomije manometrijskim putem, i zaključili da pacijenti sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracijom imaju značajne motorne abnormalnosti u Roux vijuzi (Bassotti G, 1990).

Preovladava mišljenje da je poremećaj apsorpcije uzrokovan kraćim vremenom kontakta sastojaka hrane i mukoze intestinuma. Nasuprot ovoj tvrdnji, postoje studije koje dokazuju da je kod pacijenata nakon totalne gastrektomije normalno vreme tranzita hrane kroz tanko crevo, odnosno da barijumski obrok za 2 sata dospeva do cekuma. Kod kontrolne grupe nije bilo dokaza o postojanju vremenske razlike u pasaži hrane ili je ona bila sa malim vremenskim odstupanjima. Iz predhodog se izvodi zaključak da skraćeno vreme apsorpcije, odnosno ubrzano pražnjenje tankog creva predstavlja čest uzrok poremećaja resorpcije kod gastrektomiranih pacijenata.

2.9.5.1.1.8. PANKREATIKOCIBALNA ASIHRONIJA

Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije koje ne omogućuju prolazak hrane kroz duodenum dovode do nastanka pankreatikocibalne asinhronije. Ona se ogleda u slabijoj stimulaciji sekretina i holecistokinina, smanjenom lučenju pankreasnih enzima i neadekvatnoj miksturi hrane zbog ubrzane peristaltike. Uzrok pankreatikocibalne asinhronije je verovatno nedostatak pravovremenog mešanja himusa sa pankreasnim sokom (Hansen HT, 1967, Bradley III EL, 1980). Koncentracija tripsina i lipaze koja se nalazi u jejunumu nakon totalne gastrektomije značajno je smanjena, a vreme postizanja maksimalnih vrednosti ovih enzima značajno je produženo. Kao posledica toga, poremećena je apsorpcija proteina i masti. Koeficijenti malapsorpcije masti variraju između 16-43% (Sategna-Guidetti C, 1989). Prisutni su mršavljenje, hipoproteinemija, makrocitna anemija zbog nedostatka B vitamina i gvožđa, manjak vitamina A, D, E, K, hipokalijemija, itd. Kod mnogih pacijenata fekalne masti se povećavaju kao posledica malasimilacije nutrijenata (Gullo L, 1979). Dijagnoza se postavlja „ex iuvantibus” nakon uspešnog lečenja zamenom pankreasnih enzima. Nedostatak mešanja hrane sa žuči nije od velikog značaja, jer je sama terapijska substitucija enzimima uglavnom dovoljna.

2.9.5.1.2. ABNORMALNA NUTRICIJA

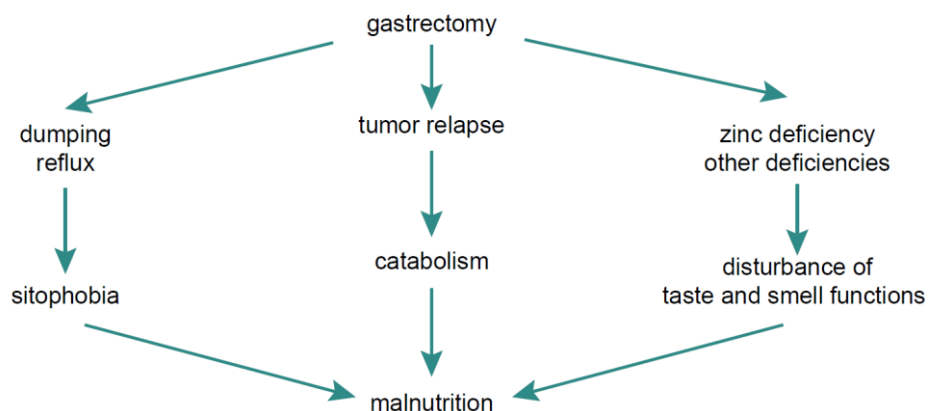
Nutritivni status pacijenata nakon totalne gastrektomije u intrahospitalnim uslovima, neposredno nakon operativnog lečenja, ukoliko je sproveden adekvatan unos hranjivih materija je sasvim zadovoljavajući. Kalorijski unos se određuje na osnovu pola, godina, kao i fizioloških sposobnosti i stanja pacijenta. Kod mnogih pacijenata kalorijski unos u vanhospitalnim uslovima je nedovoljan i sa tim je onemogućeno preoperativno vraćanje telesne težine. Uzroci poremećaja nutritivnog statusa su nedostatak apetita ili tegobe izazvane abnormalnom pasažom hrane (slika 93)(Schölmerich J, 2004). Obroci se uzimaju u previše malim porcijama, obroci se prekidaju sa pojavom simptoma postgastrektomijskih sindroma i sam sastav hranljivih materija se menja u skladu sa prisustvom ili odsustvom simptoma (Harju E, 1985). Nedostatak apetita se javlja u oko 15% pacijenata nakon totalne gastrektomije. Nije jasno šta je u osnovi ove abnormalnosti, ali se sumnja da nastaje zbog nedostatka mikronutrijenata, kao što su cink i posledičnog poremećaja funkcije ukusa i mirisa (Sandström B, 1987). Većina ili svi pacijenti inicijalno posle totalne

gastrektomije imaju više ili manje ozbiljne simptome nakon unosa hrane. Simptomi u „dumping syndrome-a”, piroze, osećaja punoće, boli, meteorizma, disfagije i dijareje sa vremenom nestaju kod većine pacijenata. Zato se kod većine pacijenata gubitak telesne težine zaustavlja ili čak, nasuprot, preokreće posle 6 meseci. Kreiranje substituentnog rezervoara izgleda da ublažava veličinu problema abnormalnog unosa hrane (Oida T, 2012).

2.9.5.1.2.1. GUBITAK TELESNE TEŽINE

Za održanje idealnog nutritivnog statusa, odnosno očuvanje integriteta tkiva i funkcije ćelija organizma u toku ishrane, neophodna je ponuda esencijalnih hranjivih i energetskih materija, urednost uzimanja hrane, urednost pasaže i varenja, adekvatnost resorpcije i iskorišćenje hranjivih materija. Gubitak telesne težine nakon totalne gastrektomije je privremen i predstavlja značajan postoperativni problem kod asteničnih pacijenata sa karcinomom želuca. Mehanizam nastanka gubitka telesne težine uključuje malapsorpciju, malnutriciju i utrošak gadivnih elemenata na restituciju tkiva.

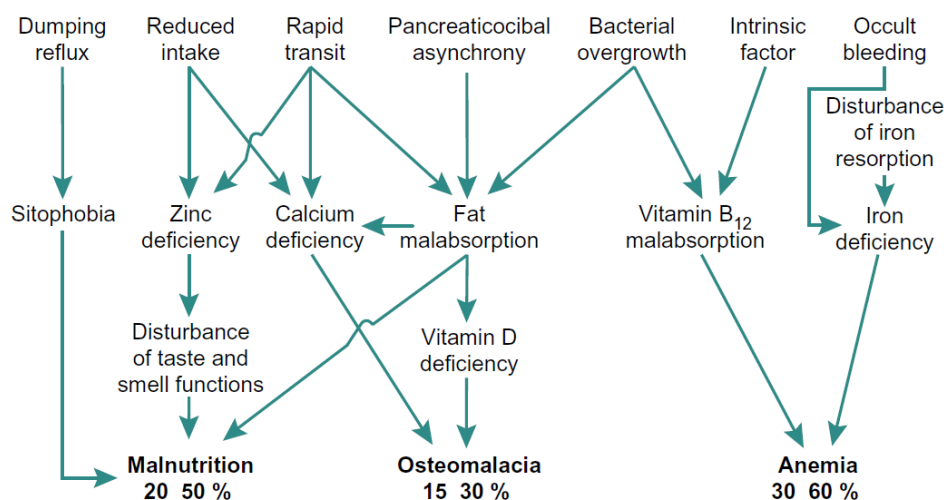
Gubitak telesne težine kod velikog broja pacijenata nakon totalne gastrektomije prevashodno nastaje zbog anatomske i funkcionalne mutilacije želuca. Međutim, pojedini autori su mišljenja da su poremećaj resorpcije i nedovoljan kalorijski unos zbog osnovne maligne bolesti glavni uzrok gubitka telesne težine nakon totalne gastrektomije. Jedan od razloga nastanka malnutricije nakon totalne gastrektomije je posledica odsustva želudačnog kapaciteta za prihvatanje hrane, što posledično uzrokuje redukciju samog nutritivnog statusa. U ovim novonastalim okolnostima poremećaja ishrane dolazi do pražnjenja velikih količina deponovanih masti i smanjenja ukupne telesne težine. Gubitak telesne težine je prisutan tokom prvih tri meseca nakon operativnog zahvata. Postoperativni gubitak telesne težine nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca prosečno iznosi oko 24%. Kod pacijenata sa gubitkom telesne težine nakon gastrične resekcije važno je utvrditi, da li je povezana sa izmenjenim dijetalnim unosom ili je posledica malapsorpcije. Ukoliko je test za prisustvo masti u stolici negativan, najverovatniji uzrok gubitka telesne težine je smanjen kalorijski unos. Svega 33% gastrektomiranih pacijenata ponovo dostiže svoju idealnu telesnu težinu. Iz ovih razloga se svim gastrektomiranim pacijentima, bez obzira na metodu rekonstrukcije gastrointestinalnog trakta, preporučuje poboljšanje dijetalnog nutritivnog balansa (proteinsko-kalorijski unos većeg broja i količinski manjih obroka) u cilju povećanja telesne težine. Ukoliko gubitak telesne težine postane hroničan, problem odluke o adekvatnoj hirurškoj proceduri za postizanje usporenja želudačnog pražnjenja ili efekta „dumping syndrome-a” mora biti oprezno doneta. Kod pojedinih pacijenata nakon totalne gastrektomije se razvija strah od uzimanja hrane tj. sitofobija, zbog posledičnog nastanka simptoma postgastrektomijskog sindroma.



Slika 93. Šematski prikaz patogeneze malnutricije nakon totalne gastrektomije. (Schölmerich J. Postgastrectomy syndromes-diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004; 18(5): 917-33.)

2.9.5.1.2.2. PROMENA FAKTORA OKRUŽENJA

Nakon totalne gastrektomije prosečan dnevni unos kalorija iznosi oko 1800 kCal (7536 kJ), dok samo 15% gastrektomiranih pacijenata uzima više od 2000 kCal (8373 kJ) dnevno. Ovakav kalorijski unos je na donjoj granici ili ispod minimalnih kalorijskih vredosti (muškarci 2400-2800 kCal (10048-11723 kJ), žene 1700-2000 kCal (7117-8373 kJ)) koji obezbeđuje idealni unos i očuvanje telesne težine, u značajnoj meri je odgovoran za poremećaj ishrane nakon totalne gastrektomije. Na nedovoljan kalorijski unos kod gastrektomiranih pacijenata utiče insuficijentna ishrana u kućnim uslovima, postojanje brojnih socioekonomskih faktora koji utiču na nutritivni status, kao i gubitak apetita uklaňanjem nervnih receptora u želucu.



Slika 94. Šematski prikaz multifaktorske patogeneze simptoma deficijencije nakon totalne gastrektomije. (Schölmerich J. Postgastroctomy syndromes-diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004; 18(5): 917-33.)

2.9.5.1.2.3.. SIMPTOMI NUTRITIVNE DEFICIJENCIJE

Nakon totalne gastrektomije smanjen unos hranljivih komponenti konsekvativno dovodi do smanjenja telesne težine. Najniži nivo telesne težine se postiže nakon 3-6 meseci i većina pacijenata bez recidiva karcinoma želuca pokazuju povećanje telesne težine posle ovog perioda. Nakon 12 meseci telesna težina obično se normalizira sa preoperativnom. Različite tehnike kreiranja supstitucije želučnog rezervoara mogu uticati na postoperativno povećanje telesne težine (Lygidakis NJ, 1984). Nivo ukupnih proteina se koristi u proceni uhranjenosti, dok rezultati merenja albumina mogu biti varijabilni. Drugi proteini, prealbumin, retinol binding protein i transferin se smatraju osetljivijim u pogledu evaluacije nutritivnog statusa.

2.9.5.1.3. ABNORMALNA ASIMILACIJA NUTRIJENATA - MALDIGESTIJA I MALAPSORPCIJA NUTRIJENATA

Smanjeno vreme tranzita himusa kroz tanko crevo se okrivljuje kao glavni uzrok malasimilacije hranljivih nutrijenata (Bradley III. EL, 1980; Armbrecht U, 1988). U prethodnom tekstu je pomenuto da pankreatikocibalna asinhronija može doprineti smanjenju digestije masti. Utvrđeno je da kod 60-100% pacijenata nakon totalne gastrektomije prekomerna bakterijska kolonizacija zbog nedostatka želučane „kiselinske barijere”, stagnacija u aferentnoj jejunolnoj vijuzi i smanjene koncentracije žučnih kiselina u segmentu proksimalnog postanastomotičkog

tankog creva predstavljaju relevantan problem (Armbrecht U, 1988). Neke od anaerobnih bakterija mogu dekonjugovati žučne kiseline i izazvati malapsorpciju masti. Bakterije mogu koristiti protein, kao i vitamin B₁₂ dovodeći do njihove malapsorpcije. Realni uticaj ovog fenomena je još uvek predmet rasprava. Dok ranije studije, koristeći kratkoročne antibiotike, nisu imale nikakvog uticaja na malnutriciju, nedavno su drugi autori pronašli značajne korelacije bakterijske kolonizacije sa gubitkom telesne težine, nivoom serumskog albumina, gvožđa i drugih parametara (Iivonen MK, 1998). Međutim, ovi parametri su bili ispitivani od strane drugih autora i verovatno je bakterijska kolonizacija relevantan problem kod nekih, ali ne i kod svih pacijenata (Armbrecht U, 1988; Bragelmann R, 1997).

Malapsorpcija je veoma teška postgastrektomijska komplikacija. Poremećaj resorpcije masti je prisutan kod oko 70% pacijenata (normalno se resorbuje više od 10%), ali je ukupni proračunati energetski gubitak mali i iznosi manje od 60 kCal (250 kJ) dnevno.

Steatoreja se navodi kao vodeći simptom kod oko 60% gastrektomiranih pacijenata, dok je 40% pacijenata sa sniženim vredostima serumskih ukupnih proteina i albumina i 30% pacijenata sa kombinovanom steatorejom i azotorejom. Prisutna je ekcesivna fekalna ekskrecija ingestiranih masti u količini preko 7 gr/dan. Steatoreja je naročito izražena nakon rekonstruktivnih zahvata na želucu koji isključuju duodenalnu pasažu, koji time onemogućuju sinhronizaciju između ingestije hrane i pankreatobilijarne digestije. Od ostalih uzroka nastanka steatoreje nakon totalne gastrektomije okrivljuju se: ubrzani crevni tranzit hrane, biliopankreasna insuficijencija, promena bakterijske flore gornjeg gastrointestinalnog trakta, dekonjugacija žučnih kiselina u slobodne toksične žučne soli i eventualne morfološke lezije mukoze tankog creva.

Hipoproteinemija je prisutna nakon totalne gastrektomije zbog defekta u digestiji i apsorpciji i zbog smanjenog unošenja proteina i povećane potrebe organizma usled prisutnog latentnog preoperativnog i manifestnog postoperativnog povećanog katabolizma. Nedostatak proteina se manifestuje hipoalbuminemijom praćenom mišićnom atrofijom, anemijom, pojavom ascita i eventualno hidrotoraksa.

Imajući u vidu prethodno navedene podatke, gubitak azotnih materija i masti ne predstavlja ozbiljan uzrok gubitka telesne težine već je posledica malasimilacije i malapsorpcije. Sa druge strane ugljeni hidrati zbog rekonstruktivnih procedura jejunalnom vijugom brzo podležu resorpciji, tako da nakon 30 minuta, dolazi do izražene konsektivne hiperglikemije. Na osnovu prethodno iznešenih činjenica, izvodi se zaključak da je malapsorpcija od malog značaja za poremećaj nutricije. Neke hranljive materije se apsorbuju bez prethodnih intraluminalnih koraka digestije, kao što su masne kiseline, mono- i disaharidi, gvožđe i vitamin B₁₂ i mogu se koristiti za proučavanje apsorpcije nakon totalne gastrektomije. Gubitak telesne težine se može videti kod teških oblika malapsorpcije u slučaju ne unošenja nutrijenata adekvatnih visokih kalorijskih vredosti. Uzroci malapsorpcije su: porast anaerobnih bakterija u tankom crevu (bakterijska kolonizacija), ubrzano pražnjenje creva, promene mukoze i pankreatikocibalna asihronija.

2.9.5.1.3.1. MALAPSORPCIOJA MIKRONUTRIJENATA

Deficit mikronutrijenata je retko ispitivan kod pacijenata nakon totalne gastrektomije. Dok su zabeleženi neki simptomi nedostatka mikronutrijenata, prava incidenca deficita vitamina i mikroelemenata nije poznata. Na tabeli 11 je iz literature prikazana incidenca deficita mikronutrijenata nakon totalne gastrektomije, koja pokazuje široku varijaciju (Schölmerich J, 2004). Nekoliko uzroka deficita mikronutrijenata perzistiraju kod pacijenata nakon totalne gastrektomije (tabela 12)(Schölmerich J, 2004). Smanjen unos skoro svih hranljivih materija je opisano u prethodnom tekstu.

Iron	40–70%
Vitamin B ₁₂	36–80%
Folate	33–41%
Anaemia	30–60%
Spinal degen.	19.4%
Vitamin D	0–50%
Calcium	0–30%
Bone disease	15–30%
Weight loss	30–84%
Steatorrhea	60–70%

Tabela 11. Incidenca deficita mikronutrijenata i njihovih simptoma kod pacijenata nakon totalne gastrektomije.
(Schölmerich J. Postgastrectomy syndromes-diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004; 18(5): 917-33.)

Osim toga, po analogiji sa drugim bolestima ili postoperativnom statusu poremećaj distribucije ili metabolizam mikronutrijenata može biti značajan. Abnormalna distribucija vitamina A je zabeležena posle portosistemskog šanta u animalnim modelima i kod ljudi (Schölmerich J, 1983). Poremećaj enterohepatične i enteropankreatične cirkulacije može biti od značaja prilikom izostanka duodenalne pasaže. Interakcije između mikroelemenata mogu još više da komplikuju sliku metabolizma mikronutrijenata (Sandström B, 1987).

Reduced intake	Sitophobia Complicated meals Underlying disease (tumor)
Impaired absorption	Rapid emptying Poor mixing of food and duodenal juice Pancreaticocibal asynchrony Bacterial overgrowth Rapid transit
Disturbed distribution/metabolism	Enterohepatic circulation ↓ Enteropancreatic circulation ↓ Micronutrient interactions
Increase loss	Occult bleeding Disturbed protein binding Increased renal elimination

Tabela 12. Principi uzroka deficita mikronutrijenata.
(Schölmerich J. Postgastrectomy syndromes-diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004; 18(5): 917-33.)

Konačno povećan gubitak mogao da bude uzrok deficit, kao što je prikazano kod deficit cinka posle portosistemskog šanta i gvožđa nakon totalne gastrektomije (Domschke W, 1986). Konkretno, abnormalno vezivanje proteina dovodi do povećanja renalnog gubitka mikroelemenata. Dijagnoza deficita mikronutrijenata nije jednostavna. Određivanje serumskih koncentracija ne dokazuje ili isključuje sindrom deficit, kao što je prikazano za D vitamin, cink, i druge vitamine i elemente u tragovima (Schölmerich J, 1983; Klein KB, 1987). Uzrok može biti narušena apsorpcija. Na resorpciju partikula liposolubilnih vitamina može da utiče pankreatikocibalna asinhronija i nedostatak žučnih kiselina. Pored toga, zbog zaobilazanja duodenalne pasaže može doći do smanjene apsorpcija mikroelemenata koji se uglavnom apsorbuju u duodenumu, kao što su kalcijum i cink. Malapsorpcija masti dovodi do vezivanja masnih kiselina sa kalcijumom (sapunifikacija) dovodeći do nedostatka kalcijuma. Međutim, nije dokazana smanjena apsorpcija kalcijuma kod pacijenata nakon totalne gastrektomije (Nilas L, 1988). Rezultati resorpcije D vitamina su kontroverzni (Klein KB, 1987).

Neke avitaminoze se mogu bolje analizirati merenjem funkcije u vezi sa ovim mikroelemenata. Alkalna fosfataza, izgleda da nije relevantan parametar metabolizma kostiju, već nedostatak cinka, jer je aktivnost enzima u zavisnosti od cinka. Kod pacijenata bez imflamacije, feritin je najbolji pokazatelj statusa gvožđa. Određivanje parathormona može da ukaže na postojanje sekundarnog hiperparatireoidizma, kao rezultat nedostatka kalcijuma. Na tabeli 13 je prikazan spisak mikronutrijenata koji se razmatraju kod pacijenata sa totalnom gastrektomijom, posebno kada je prisutna pojava neobjašnjivih simptoma (Schölmerich J, 2004). Posle više od jedne godine kod većina pacijenata nakon totalne gastrektomije dolazi do normalizacije apsorpcije gvožđa (Schölmerich J, 1988). Zabeleženo je značajno povećanje koncentracije cinka nakon totalne gastrektomije, kao i vitamina A i E, ali u manjoj meri. Selen u serumu je značajno smanjen preoperativno u 65% pacijenata, dok u skoro svih nakon totalne gastrektomije. Koncentracija hidrosolubilnih vitamina je bila tokom praćenja normalna.

Vitamins		
Fat soluble	Water soluble	Trace elements
Retinol (A)	Thiamin (B1)	Iron
Tocopherols (E)	Riboflavin (B2)	Zinc
Calciferols (D)	Pyridoxines (B6)	Copper
Quinones (K)	Ascorbic acid (C)	Calcium
	Biotin (H)	Magnesium
	Folic acid	Selenium
	Pantothenic acid	
	Niacin	

Tabela 13. Mikronutrijenti koji su u zavisnosti od malnutricije nakon totalne gastrektomije. (Schölmerich J. Postgastrectomy syndromes-diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004; 18(5): 917-33.)

2.9.5.1.3.1.1. ANEMIJA UZROKOVANA DEFICITOM GVOŽĐA, VITAMINA B₁₂ I FOLNE KISELINE

Deficit gvožđa, vitamina B₁₂ (cijanokobalamin) i folne kiseline u postoperativnom periodu nakon totalne gastrektomije uzrokuje pojavu različitih formi anemija. Anemija nastaje kod oko 75% pacijenata u toku prve postoperativne godine (Adachi S, 2000). I pored prisutne anemije kod gastrektomiranih pacijenata postoji porast vredosti eritropoetina, kao posledice nedostatka gradivnih materija eritrocita ili posledica insuficijencije koštane srži.

Postgastrektomijska sideropenijska anemija zbog nedostatka gvožđa je u najvećem broju slučajeva prisutna i preoperativno, ali organizam u postoperativnom periodu nije u mogućnosti da je koriguje. Perniciozna anemija nastaje kod 30-50% pacijenata nakon totalne gastrektomije. Deficit gvožđa može imati različite vrste uzroka: nedovoljna supstitucija krvi u neposrednom postoperativno periodu, hroničan gubitak krvi zbog maligniteta, malapsorpcija usled ubrzane peristaltike, zaobilazak duodenalne pasaže i početnog dela jejunuma, kao glavnog mesta apsorpcije ili zbog pojave okultnog krvarenja (ulkus na anastomozi, gastritis, jejunitis) i nedovoljan unos gvožđa. Preoperativni deficit gvožđa u depoima prisutan je kod 50% pacijenata. Iako se apsorpcija gvožđa obavlja u proksimalnim segmentima GI trakta, za postizanje maksimalnog efekta apsorpcije neophodna je kisela želudačna sredina (HCl) radi prevođenja gvožđa u usvojivi jonski oblik (niska pH želudačne sredine omogućava prelazak neresorptivnog Fe²⁺(fero-oblik) u resorptivni Fe³⁺ (feri-oblik) gvožđa). Operativnom procedurom totalne gastrektomije u potpunosti nestaje želudačni aciditet uklanjanjem gastričnih parijetalnih ćelijskih masa i antruma, kao mesta nastanka hormona gastrina, fiziološkog stimulatora sekrecije želudačne kiseline. Do malapsorpcije gvožđa dolazi i nakon rekonstrukcije sa zaobilazanjem duodenalnog segmenta u kome se normalno

odvija njegova resorpcija, ali je dokazana resorpcija gvožđa u proksimalnom jejunumu i u drugim segmentima tankog creva. Smanjenje vrednosti serumskog gvožđa je dokazano kod oko 68% gastrektomiranih pacijenata samo u prvoj postoperativnoj godini, dok nakon tog perioda dolazi do normalizacije njegovih serumskih vrednosti. Terapijska oralna supstitucija gvožđa u prvoj godini je bezuspešna, te se za normalizaciju ukupnih serumskih vrednosti primenjuju preparati gvožđa za parenteralnu primenu do kompenzacije, a kasnije prema hematološkom nalazu i nalazu serumskog gvožđa.

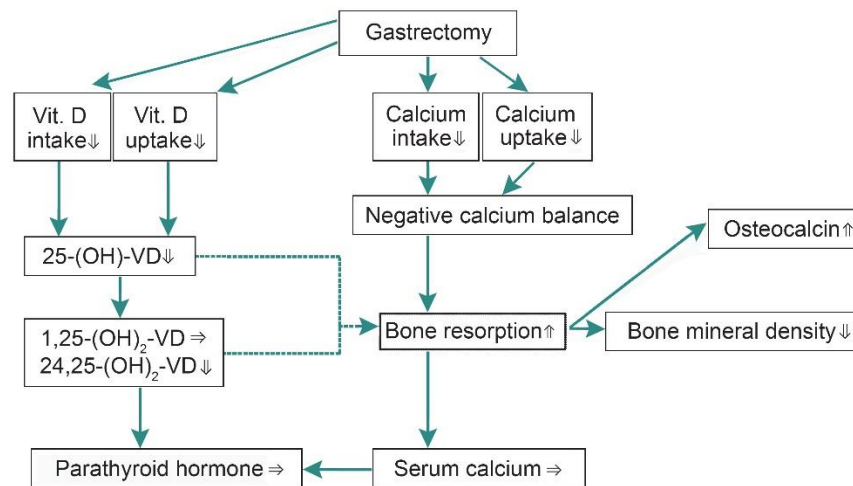
Megaloblastna anemija nastaje nakon totalne gastrektomije zbog nedostatka Castl-ovog „intrinsic” faktora koga sintetišu parijetalne ćelije kardije i fundusa želuca neophodnog u enteričnoj ilealnoj apsorpciji vitamina B₁₂ (cyanocobalamin - B₁₂)(Adams JF, 1968). Svaka gastrična operativna procedura koja uklanja parijetalnu ćelijsku masu želuca neminovno dovodi do ovog tipa anemije (Alexander-Williams J, 1983). Osim toga, bioavijabilnost vitamina B₁₂ je takođe omogućena u kiselj želučanoj sredini, koja se gubi nakon totalne gastrektomije. Kod pacijenta sa teškom formom megaloblastične anemije i do 90% prekursora eritocita može biti razoreno pre nego što pređu u krvotok, nasuprot 10 do 15% kod zdravih osoba. Povećano razaranje eritroblasta u koštanoj srži ima za posledicu porast nekonjugovanog bilirubina i laktat dehidrogenaze u plazmi. U evaluaciji gastrektomiranih pacijenta sa mogućim nastankom megaloblastične anemije važno je ustanoviti da li postoji manjak vitamina B₁₂ merenjem serumskih vrednosti cijanokobalamina i folata. Normalne vrednosti kobalamina u serumu kreću se od 200 do 900 pg/ml. Vrednosti ispod 100 pg/ml ukazuju na klinički značajan manjak. Depoi cijanokobalamina u jetri su sposobni da nadomeste nedostatak vitamina B₁₂ u periodu od 3-5 godina. Kod testiranja ilealne apsorpcije vitamin B₁₂, mora se obavezno dodati „intrinsic” faktor (drugi nivo „Schilling-ovog” testa). Rezultati „Schilling-ovog” testa sprovedenog kod pacijenata sa totalnom gastrektomijom su pokazali abnormalne defektne vrednosti apsorpcije. To je, međutim, verovatno zbog bakterijske kolonizacije koja je metabolosala vitamin B₁₂, a ne zbog defekta apsorpcije u terminalnom ileumu.

Kod svakog pacijenta sa sprovedenom vagotomijom ili totalnom gastrektomijom periodično se sprovodi monitoring hematokrita, eritrocita, gvožđa, transferina, i vitamina B₁₂ u cilju prevencije razvoja anemije. Nedostatak folne kiseline može takođe nastati nakon totalne gastrektomije, ali ona nije toliko česta u poređenju sa drugim uzrocima megaloblastne anemije. Resorpcija folne kiseline se kao i resorpcija gvožđa obavlja u duodenumu i proksimalnom segment jejunuma. Češće je povezana sa neadekvatnim oralnim unosom, nego sa deficitom u apsorpciji kada se javlja zajedno sa nedostatkom gvožđa i vitamina B₁₂, što u krajnoj liniji ima za posledicu otežano postavljanje ove dijagnoze. Normalna koncentracija folne kiseline u serumu kreće se od 6-20 ng/ml. Vrednosti od 4 ng/ml ili niže obično se uzimaju za potvrdu dijagnoze deficita folne kiseline. Za razliku od serumskih vrednosti cianokobalamina, vrednosti folata u serumu mogu ukazivati i na nedavni poremećaj u unosu hranom. Standardni laboratorijski nalazi, kao što su retikulocitoza i nivo eritropoetina ukazuju na postojanje drugih uzroka odgovornih na deficijenciju. Prevencija postgastrektomijske megaloblastne anemije podrazumeva doživotnu supstitucionu terapiju vitamina B₁₂ intramuskularnom aplikacijom u dozi od 500 µg jednom mesečno (ili 1000 µg svaka dva meseca) i peroralne dnevne doze folne kiseline od 20 mg do popravljjanja hematološkog statusa.

2.9.5.1.3.1.2.. POREMEĆAJ METABOLIZAMA KALCIJUMA I VITAMINA D

Poremećaj metabolizama kalcijuma i vitamina D može nastati nakon totalne gastrektomije. Zbog malapsorpcije masti narušena je apsorpcija liposolubilnog vitamina D (Tovey FI, 1992). Jednako važna apsorpcija kalcijuma koja se predominantno dešava u duodenumu, takođe, može biti narušena nakon totalne gastrektomije i kreiranja rekonstrukcije sa zaobilazanjem duodenalnog segmenta (Alexander-Williams J, 1983; Tovey FI, 1992). Kod nekih pacijenata intolerancija na mleko i mlečne proizvode doprinosi smanjenom oralnom unošenju vitamina D i kalcijuma. Za normalnu apsorpciju kalcijuma neophodna je kisela sredina želuca zbog solubilizacije soli kalcijuma pre njihove apsorpcije u duodenumu i tankom crevu, što je totalnom gastrektomijom onemogućeno. Nedostatak kalcijuma može da se pogoršava izbegavanjem mleka kada je prisutna sekundarna netolerancija na laktozu (Berg G, 1985). U prilog ovom konceptu je zabeležen povećan relativni rizik preloma kuka (RR $\frac{1}{4}$ 1,44) kod pacijenata na dugoročnoj terapiji inhibitora protonske pumpe (Yang YX, 2006).

Malapsorpcija masti smanjuje apsorpciju kalcijuma, direktno formiranjem kompleksa kalcijuma, kao i indirektno, preko prateće malapsorpcije vitamina D. Inadekvatna mikstura žučnih i pankreasnih enzima sa himusom (koja se normalno formira u duodenumu), rekonstrukcijama bez prezervacije duodenalne pasaže, očekivano, uzrokuje smanjenje apsorpcije vitamina rastvorljivih u mastima, odnosno, vitamina D.



Slika 95. Šematski prikaz metabolizma kalcijuma i kostiju nakon totalne gastrektomije.

(Rino Y, Yamamoto Y, Wada N, Yukawa N, Murakami H, Tamagawa H, Yamada T, Ohshima T, Masuda M, Imada T. Changes_in_vitamin_D_after_gastrectomy. Gastric Cancer 2007; 10(4): 228-33.)

Kod pacijenata nakon totalne gastrektomije se mogu javiti metaboličke bolesti kostiju u vidu osteoporoze, osteomalacije i osteopenije, za čiju manifestaciju simptoma je nekada potrebno više godina. Osteomalacija se javlja po pravilu tokom prvih 5 godina nakon operacije. Veći broj studija je zabeležio signifikantnu demineralizaciju kostiju već u prve 3 godine (Zittel TT, 1997). Kod većine pacijenata nakon totalne gastrektomije opada nivo izlučenog kalcijuma u urinu, raste klirens fosfata, kao znak latentnog nedostatka kalcijuma (Tovey FI, 1985). Vrednosti paratiroidnog hormona (parathyroid hormone - PTH) mogu biti povišene, ali su u većini pacijenata normalne (Kozawa K, 1984; Mellstrom D, 1993), iako nivo urinarnog cAMP se može biti povećan, što sugeriše na blag hiperparatiroidizam (von Liliensfeld-Toal H, 1977). U većini studija nivo 25-(OH) D vitamina ima tendenciju smanjenja, koncentracija 24,25-(OH)₂ vitamina D dodatno je smanjena, dok je vrednost nivoa 1,25 (OH)₂ vitamina D normalna ili blago povećan (Kozawa K, 1984; Nilas

L, 1985; Davies M, 1997). Signifikantnost ovih promena je praćena konkumitantnim smanjenjem transportnih proteina metabolita vitamina D, vitamin D-binding proteina i albumina, bez korelacije između nivoa 25-(OH) vitamina D i manifestnih metabolićkih oboljenja kostiju (Bikle DD, 1984; Tovey FI, 1985). Kod pacijenata nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca, Baek i autori su zabeležili brz gubitak koštane mase od 5,7% u kićmenim stubu do 8,7%, u kuku (intertrohanterno) sa povećanjem nivoa koštanih markera i PTH, ali bez promena nivoa 25-(OH) vitamina D (Baek KH, 2008). Ovaj profil sugerise na blagi hiperparatireoidizam i srednji nedostatak kalcijuma, ali uloga nedostataka vitamina D je manje jasna. Iz većeg broja izveštaja je evidentirana udruženost radiološke procene i osteopenije i preloma kićmenih pršljenova sa totalnom gastrektomijom (Bikle DD, 2011). Pseudofrakture (radiološki evidentirane kao zadebljanja pokosnice i formiranje nove kosti preko mesta nepotpunih preloma) i prelomi kuka su manje uobićajeni, ali se češće javljaju kod ovih pacijenata nego u ostaloj populaciji. Osteoporoza, pokazuje smanjenje trabekularne zapremine kosti, a osteomalacija pokazuje povećanje volumena i smanjenje kalcifikacije osteoida, često koegzistirajući međusobno (Compston JE, 1980). Neki pacijenti su imaju porast fibroze koštane srži i broja osteoklasta, što jasno ukazuje na povremeno javljanje sekundarnog hiperparatireoidizma (Bikle DD, 2011).

Inicijalna simptomatologija poremećaja kalcijuma u kostima može biti u vidu neobjašnjivog bola u lećima ili drugim kostima. Povremene spontane frakture mogu ukazati na prisustvo oboljenja kostiju. Laboratorijski testovi nekada ne mogu biti od pomoći za predvićanje ili dijagnozu osteopatije. Pacijente koji su suspekti na postojanje ovog problema potrebno je denzitometrijski ispitati. DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) je pragmatičan, reproducibilan metod za odrećivanje gustine kostiju (BMD - bone mineral density). Praćenje denzitometrijskih vrednosti BMD je pouzdaniji metod i treba da se sprovodi čak i kod prisustva normalnih laboratorijskih vrednosti kalcijuma i vitamin D u postoperativnom periodu i na svakih dve godine kod rizićnih pacijenata (stariji muškarci, žene u menopauzi). U teškim slućajevima treba razmotriti prisustvo antiapsoptivnih agenasa za kalcijum, vitamin D, kalcitonin i bisfosfonate i koštano formacijskih agenata (rekombinantni hormon PTH).

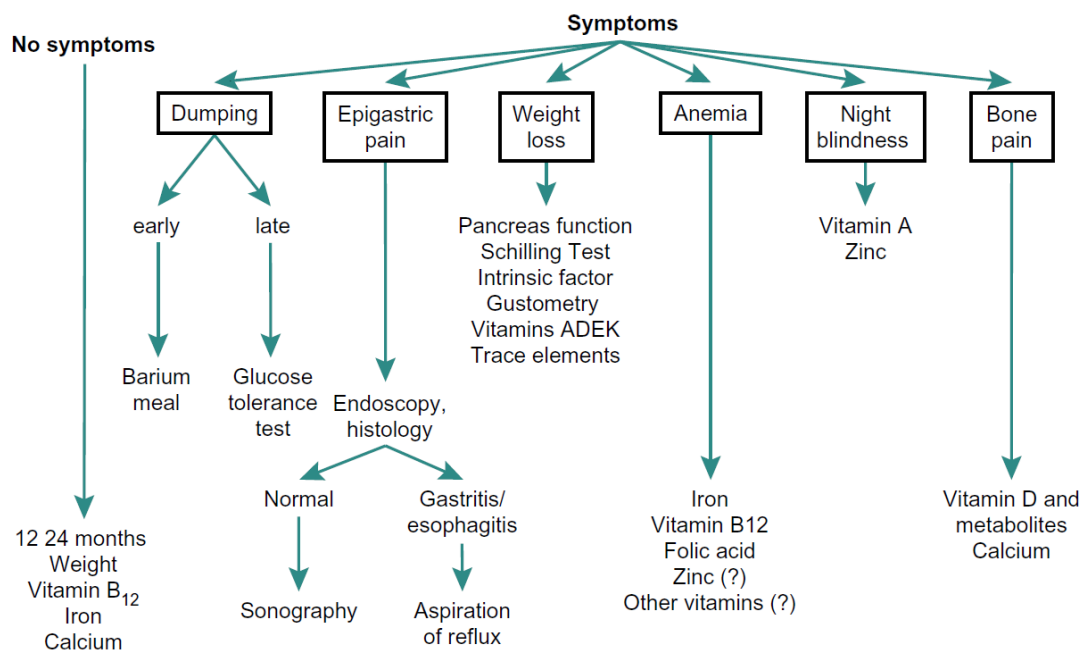
Primarni terapijski imperativ je identifikacija pacijenata visokog rizika i rana dijetalna suplementacija kalcijuma i vitamina D u cilju prevencije i smanjenja stope spontanih fraktura kostiju (Radigan AE, 2004). Do danas nije formiran „guidelines” medikamentozne suplementacije za kalcium i vitamin D kod pacijenata u postgastrektomijskom periodu. Osteomalacijska komponenta kostiju dobro reaguje na suplementaciju vitamina D i kalcijuma, ali ne i osteoporotićna komponenta. Razlikovanje ove dve komponente, bez biopsije kostiju je teško i nalazom biopsije se iskljućuje osteomalacija; specifićni indikatori u klinićkom trialu su vitamin D i kalcijum, naroćito kod niske koncentracije 25-(OH) vitamin D u serumu (Bikle DD, 2011). Zbog varijabilne malapsorpcije vitamina D i kalcijuma nakon totalne gastrektomije, kolićina njihove substitucije je razlićita i mora biti pojedinaćno ordinirana. Koncentracija 25-(OH) vitamina D u serumu je dobar pokazatelj adekvatne apsorpcije vitamina D i može biti koristan parametar za potrebnu terapijsku suplementaciju. Pošto je kod većine pacijenata funkcija bubrega normalna, lećenje kalcitriol-om (1,25-(OH)₂ D) ili njegovih analoga, retko je indikovana. Primena multivitaminiskih tableta sadrži, u proseku, 250 mg kalcijuma i 400 IU vitamina D, tako da dodatna suplementacija nije potrebna. Kod pacijenta sa metabolićkim bolestima kostiju, preporućena je dnevna primena 1500 mg kalcijuma i 800 IU vitamina D. Za maksimalnu apsorpciju, kalcijum treba primenjivati u pojedinaćnim dozama ne većim od 500 mg. Pacijentima treba u dijeti preporućiti hranu bogatu kalcijumom (Radigan AE, 2004).

2.9.5.1.3.2. BAKTERIJSKA KOLONIZACIJA

U većem broju studija zabeležena je patološka bakterijska kolonizacija nakon totalne gastrektomije zbog poremećaja mehanizama koji preveniraju bakterijsku kontaminaciju i kolonizaciju jejunuma kod zdravih osoba (intestinalni motilitet, acidno dejstvo hlorovodonične kiseline želuca i imunološka i bakteriostatska intestinalna sekrecija). Normalno je u jednjaku i želucu prisutno manje od 1000 bakterija u ml sadržaja (laktobacili, hemolitički streptokok, bakterije usne duplje), ali se ovaj broj bakterija sa smanjenjem kiselosti menja i kreće u rasponu od 100.000-1.000.000/ml želudačnog sadržaja. Sa prelaskom iz duodenuma i jejunuma u ileum normalan broj bakterija se povećava i kreće u rasponu od 1.000.000-10.000.000/ml crevnog sadržaja. U intestinumu su prisutni streptokoke, laktobacili koji u terminalnom ileumu ustupaju mesto patogenim anaerobima iz grupe *Bacteroides* i *Enterobacter*. Anaerobi iz grupe *Bacteroides* su sposobni da u proksimalnim delovima jejunuma dovedu do dekonjugacije žučnih kiselina i samim tim do značajnog smanjenja transporta hidrosolubilnih masti kroz intestinalnu mukožu. Proteini hrane ovim bakterijama služe kao supstrat, čime se njihovo prisustvo okrivljuje i kao jedan od značajnih razloga hipoproteinemije.

Kliničke studije sa 10-odnevnom aseptizacijom intestinuma tetraciklinima pokazale su promenu malapsorpcionih koeficijenata proteina. Bakterijama kolona pored grupe *Bacteroides*-a dominiraju i *Enterococci*, *E. Coli*, *Bifidobacteriae*, anaerobni Cocci, *Eubacteriae* i *Clostridiae*. Bakterijska kolonizacija u tankom crevu rezultovaće sindromom prekomernog bakterijskog rasta: malapsorpcija masti, ugljenih hidrata, proteina i mikroelemenata, koji se klinički manifestuje abdominačnim bolom, dijarejom i malnutricijom. Kranji rezultat povišene bakterijske kontaminacije, dekonjugacije žuči i oštećenje mukoze intestinuma je malapsorpcija masti.

Bakterijska kolonizacija intestinuma se ispituje određivanjem vodonika i metana izdisajnim funkcionalnim testovima. Ovi testovi se baziraju na činjenici da bakterije fermentiraju neresorbovani šećer do vodonika i metana, koji se preko cirkulacije prenose do pluća i bivaju eliminisani izdahnutim vazduhom.



Slika 96. Šematski prikaz „follow-up-a” simptoma nakon totalne gastrektomije.
(Schölmerich J. Postgastrectomy syndromes-diagnosis and treatment.
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004; 18(5): 917-33.)

2.9.5.2. MEHANIČKE KOMPLIKACIJE TOTALNE GASTREKTOMIJE

Mehaničke intraoperativne ili postoperativne komplikacije nakon totalne gastrektomije u svojoj osnovi imaju stručnost i iskustvo hirurga koji izvodi ovu nadasve mutilantnu operaciju kao i funkcionisanje celog operativnog tima. Mehaničke komplikacije su podeljene na intra i postoperativne komplikacije totalne gastrektomije.

2.9.5.2.1. INTRAOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

Intraoperativne komplikacije tokom totalne gastrektomije su isključivo u zavisnosti od stručnosti i iskustva hirurškog tima. Od intraoperativnih komplikacija najčešće su: povrede krvnih sudova, povrede jetre, povrede žučnih puteva i pankreasa, povrede slezine, transverzalnog kolona ili dijafragme, povrede pleure, neadekvatno korišćenje mehaničkog šivača „stapler-a”, ishemična nekroza jejunalne vijuge, jejunalnog ili duodenalnog ostatka zbog neadekvatne vaskularizacije, krvarenje sa mesta ezofagojejunalne anastomoze, neadekvatno zatvaranje jejunalne vijuge i neadekvatno zatvaranje mezoa transverzalnog kolona.

2.9.5.2.1.1. POVREDE KRVNIH SUDOVA

Masivna intraoperativna krvarenja nakon totalne gastrektomije se danas retko dešavaju. Najčešći uzrok je povreda jedne od većih arterija i vena (a. hepatica communis, a. gastrica sinistra, a. gastrica dextra, a. gastroepiploica dextra, a. lienalis, truncus caeliacus, a. colica media, v. portae, v. lienalis, itd.). Ukoliko nastane lezija jednog od ovih krvnih sudova, primenjuju se principi operativne tehnike rekonstruktivne vaskularne hirurgije. Odnosno sprovodi se reparacija lediranih krvnih sudova atraumatskim šavnim materijalom uz primenu metoda privremene hemostaze. Povreda terminalnih mezenterijalnih krvnih sudova jejunuma tokom preparacije Roux-ove vijuge zahteva dodatnu resekciju jejunuma do margine vijabilnosti.

2.9.5.2.1.2. POVREDE JETRE, ŽUČNIH PUTEVA, PANKREASA I SLEZINE

Povrede parenhima jetre u vidu leaceracije, sa ili bez krvarenja se inicijalno tretiraju kompresijom mesta lezije. U slučaju neuspeha kompresivnog tretmana, neophodna je definitivna hemostaza selektivnom šavnom tehnikom. Zbog mogućnosti nastanka obimnijeg krvarenja, neophodan je poseban oprez tokom primene ove operativne tehnike definitivne hemostaze. Povreda jetre može nastati i prilikom mobilizacije levog lobusa jetre u cilju adekvatnog pristupa hijatusa ezofagusa. Naročita opasnost tokom mobilizacije levog lobusa jetre predstavlja lezija v. hepaticae sinistrae.

Povrede žučnih puteva i pankreasa se najčešće dešavaju kod postojanja uznapredovalog karcinoma antropilorične regije sa infiltracijom ovih struktura. Izuzetno su retke povrede ductus-a choledochus-a tokom totalne gastrektomije. Intraoperativno prepoznate lezije ductus-a choledochus-a se zbrinjavaju odmah, primarnom reparacijom lezije pojedinačnom šavnom tehnikom uz primenu T drenaže. Povrede pankreasa se moraju zbrinuti pojedinačnim šavovima uz plastiku mezoa colon-a transversum-a.

Slezina je zbog svoje velike osetljivosti najčešće povređivan organ tokom totalne gastrektomije u slučajevima kada lokalizacija i vrsta karcinoma želuca ne indikuje izvođenje splenektomije. Povrede slezine prilikom mobilizacije želuca u vidu većih laceracije kapsule i parenhima i lezije hilarnih krvnih sudova zahtevaju neophodnu splenektomiju.

2.9.5.2.1.3. POVREDE PLEURE

Tokom disekcije i mobilizacije distalnog jednjaka moguće su povrede pleure levog hemitoraksa i perikarda. Tretman ove povrede je direktna aspiracija pleuralnog prostora sa zbrinjavanjem defekta pojedinačnom šavnom tehnikom. Zbog pretećeg postoperativnog postojanja pneumotoraksa neophodna je kontrolna radiografija toraksa.

2.9.5.2.1.4. NEADEKVATNA PRIMENA MEHANIČKOG ŠIVAČA - „STAPLER-A”

U kreiranju anastomoza mehaničkim šavom se podrazumeva izvođenje šavne linije pomoću automatskog šivača „stapler-a”, koji kao materijal za šivenje koristi metalne kopče, odnosno kukice od nerđajućeg čelika (staples). Nakon ulaska u tkivo, kopče se zatvaraju u obliku slova „B”, čime čvrsto fiksiraju tkiva koje povezuju. Tokom primene mehaničkog, automatskog šivača - „stapler-a” u kreiranju ezofagojejunalne anastomoze neophodno je ispunjenje svih zahteva operativne tehnike, odnosno izbegavanje grešaka. Glavne greške se odnose na primenu instrumenata za kreiranje šava „duvan kese” (primena Furniss hvatalice (Furniss anastomotic clamps) za kreiranje šava „duvan kese” i prave Keith igle sa polipropilenskim koncem), pri čemu može doći do destrukcije mišićnog sloja ezofagusa ili insuficijencije šava „duvan kese” na jednjaku ili jejunumu. Greške prilikom primene EEA „stapler-a” moguće su prilikom izbora odgovarajućeg promera „stapler-a”. Kod insistiranja uvođenja „stapler-a” šireg od postojećeg lumena jednjaka ili jejunuma, dolazi do uzdužne laceracije mukoze i/ili mukoze i mišićnog sloja oba entiteta. Gruba manipulacija „stapler-om” prilikom uvođenja ili izvođenja može ugroziti suficijentnost kreirane ezofagojejunalne anastomoze. Nedovoljna apozicija kape sa terminalnim ezofagusom i tela „stapler-a” sa jejunalom vijugom uzrokuje posledično neadekvatno zatvaranje „stapler-a”, a samim time i njegovih metalnih kopči i kreiranje insuficijentne anastomoze. Tokom kreiranja ezofagojejunalne anastomoze često se neadekvatno isteže jejunalna vijuga čime dolazi do zatvaranja jejunalnog lumena nakon formiranja anastomoze. Ova greška zahteva demontažu ezofagojejunalne anastomoze, resekciju terminalnog dela oštećenog jejunuma i ponovnu rekonstrukciju.

2.9.5.2.1.5. KRVARENJE SA MESTA EZOFAGOJEJUNALNE ANASTOMOZE

Nakon kreiranja ezofagojejunalne anastomoze postoji mogućnost krvarenja sa mesta anastomoze, koje se često dešava prilikom primene mehaničkog šivača. Provera postojanja krvarenja sa mesta anastomoze se obavlja kroz terminalni deo Roux-ove jejunalne vijuge. U slučajevima krvarenja sa mesta anastomoze koja nemaju tendenciju spontanog zastavljanja neophodno je postavljanje dodatnih hemostatskih šavova na evertiranu anastomozu kroz terminalni deo jejunuma.

2.9.5.2.1.6. NEADEKVATNO ZATVARANJE JEJUNALNE VIJUGE

U slučajevima kreiranja termino-lateralne ezofagojejunalne anastomoze, zatvaranjem jejunalne vijuge obrazuje se određena vrsta manjeg „pouch-a”. Ostatak jejunalne vijuge manji od 2 cm može uzrokovati poremećaj u normalnom funkcionisanju i pasaži ezofagojejunalne anastomoze. U cilju izbegavanja ove komplikacije adekvatna dužina jejunalnog ostatka je 2,5 cm od ezofagojejunalne anastomoze do terminalnog dela jejunalne vijuge.

2.9.5.2.1.7. NEADEKVATNO ZATVARANJE MEZOA TRANSVERZALNOG KOLONA

Kod kreiranja ezofagojejunalne anastomoze retrokolično postavljenom jejunalom vijugom po metodi Roux-a neophodno je zatvaranje defekta na mezou transverzalnog kolona. Formiranje optimalne veličine promera otvora mezoa transverzalnog kolona onemogućava stenoze jejunalne vijuge i konstitutivnu disrupciju anastomoze, kao i hernijaciju tankog creva kroz otvor i stvaranja opstrukcije jejunalne vijuge.

2.9.5.2.2. POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

Totalna gastrektomija je veliki i izrazito mutilantni hirurški zahvat koji je opterećen mogućnosti nastanka brojnih postoperativnih komplikacija. Od postoperativnih komplikacija najčešće su: dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze, dehiscencija duodenalnog ostatka, stenoza ezofagojejunalne anastomoze, pneumonija, intestinalna opstrukcija, intraabdominalno krvarenje u lumenu organa gastrointestinalnog trakta ili peritonealne duplje, postoperativna sepsa uslovljena infekcijom rane ili prisustvom infekcije u peritonealnoj duplji (intraabdominalni apsces), dehiscencija laparatomije, tromboembolija, pankreasna fistula i pankreatitis, fekalna impakcija i kardiopulmonalne komplikacije.

2.9.5.2.2.1. DEHISCENCIJA EZOFAGOJEJUNALNE ANASTOMOZE

Izveštaji o incidenci dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze nakon resekcija želuca kao i subtotalnih i totalnih gastrektomija zbog karcinoma želuca variraju u literaturi, u rasponu od 4-27% u evropskim multicentričnim studijama, sa prosekom od 5-8% u velikoj nedavnoj seriji poljskih autora (Fernández A, 2010; Sierzega M, 2010).

Dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze sa formiranjem fistule je najteža i najčešća rana postoperativna komplikacija nakon totalne gastrektomije. Dehiscencija anastomoze nastaje kao posledica sistemskih uzroka (malnutricija, hipoproteinemija, disfunkcija jetre, diabetes mellitus, oboljenja kardiovaskularnog i respiratornog sistema sa potencijalnom insuficijencijom vaskularizacije i oksigenacije tkiva, uznapredovale forme karcinoma želuca), lokalnih uzroka (slaba vaskularizacija jejunalne vijuge, smanjena ili prekinuta vaskularizacija mesta anastomoze na distalnom jednjaku, velika tenzija na anastomozi) i neadekvatne hirurške operativne tehnike (Sano T, 2004). Do dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze češće dolazi nakon ekstenzivnih i invazivnih hirurških procedura odnosno kod kombinovanih resekcija (distalna pankreatektomija, resekcija kolona, splenektomija) i nastanka limforeje nakon ekstenzivne limfovaskularne paraaortalne disekcije u sklopu totalne gastrektomije. Široko prihvaćena klasifikacija dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze još uvek nedostaje u literaturi. Prihvaćena je klasifikacija Schuchert-a i autora koja se zasniva na endoskopskom nalazu (stepen dehiscencije anastomoze), kao i na kliničkim parametrima (stepen neophodne hirurške reintervencije)(Schuchert MJ, 2010). Klinička prezentacija dehiscencije anastomoze kreće se od trivijalnih do ozbiljnih simptoma. Abdominalni bol, visoka febrilnost, tahikardija, apscesni i intestinalni sadržaj na abdominalnoj drenaži i lekocitoza su čest nalaz, dok u najtežim slučajevima postoji sistemska sepsa.

Rana dijagnoza i pravilna procena težine bolesti su od ključnog značaja, jer agresivna terapija i invazivnost treba da bude srazmerna ozbiljnosti dehiscencije i potencijalnom letalitetu. Rutinska kontrastna radiologija ezofagojejunalne anastomoze je i dalje obavezna u većini hirurških centara pre dozvoljenog peroralnog unosa hrane. I ako trenutno ne postoji konsenzus o terminu izvođenja kontrastne radiografije postoje kliničke varijacije od 3-14 postoperativnog dana. Nedavno, predložena endoskopska insulacija minimalne količine vazduha u dijagnostici suspektne dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze omogućava direktnu vizualizaciju dehiscencije,

određivanje procenta prekida obima anastomoze i transanastomotični plasman nasojejunalne cevi. Ovaj postupak ima veoma visoku senzitivnost u otkrivanju dehiscencije anastomoze koja iznosi oko 95-100% (Hogan BA, 2008). Dijagnostičku proceduru pacijenta sa sumnjom na dehiscenciju anastomoze upotpunjuje kontrastni CT „imaging”. I ako je CT definitivno druga linija dijagnostike u proceni dehiscencije anastomoze, ona će precizno verifikovati lokalizaciju dehiscencije i u slučaju postojanja male količine perianastomotičnog tečnog sadržaja, odnosno postojanja nedreniranog apscesa ili znaka mediastinitisa. Inicijalni medicinski tretman ove izuzetno ozbiljne postoperativne komplikacije obuhvata nastavak parenteralne i rane enteralne ishrane preko nutritivne jejunostome (obustava peroralnog unosa hrane), dekompresiju oblasti anastomoze nazogastričnom sondom i primenu antibiotika širokog spektra dejstva. Ponovna kontrolna kontrastna radiografija se izvodi nakon deset dana kada obično dolazi do spontanog zatvaranja fistule.

U slučaju postojanja lokalizovanog apscedirajućeg oblika dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze i pogoršanja kliničkog stanja pacijenta uzrokovanog uvećanim obimom dehiscencije najčešće dolazi između 4-og i 6-og postoperativnog dana sa osećajem jeze i drhtavice, malaksalosti, povećanjem telesne temperature i vrednosti leukocita nakon inicijalnog postoperativnog pada. Kontrastna radiografija pokazuje ograničeni oblik dehiscencije bez razvoja sistemske infekcije sa stvaranjem apscesne formacije, koja se kod adekvatno postavljene drenaže lako drenira i spontano zatvara. Ukoliko je drenaža neadekvatno postavljena dolazi do apscesne kolekcije u predelu anastomoze sa razvojem kompletne dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze. Koordiniran i agresivni hirurški tretman obuhvata neophodnu relaparatomiju sa transhijatalnom ezofagektomijom i formiranje jejun- ili ezofagostome i u drugom aktu ezofagokoloplastike u cilju uspostavljanja digestivne pasaže.

Najozbiljniji i najteži difuzni septični oblik dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze sa simptomima medijastinitisa, peritonitisa i septičkog šoka ima i pored sprovedene reintervencije uglavnom lošu i neizvesnu prognozu sa mortalitetom od oko 40-50%. U zavisnosti od pozicije ezofagojejunalne anastomoze dominiraju znaci medijastinitisa kod intratorakalno i peritonitisa kod intraabdominalno kreirane anastomoze. U ovom stanju, izuzetno otežani hirurški tretman zahteva neophodnu urgentnu reintervenciju sa transhijatalnom ezofagektomijom i formiranje jejun- ili ezofagostome.

Pored najčešćeg nastanka dehiscencije ezofagojejunalne anastomoze, moguć je razvoj i dehiscencije ostatka jejunalne vijuge i izuzetno retko jejunojunalne anastomoze usled neadekvatne hirurške tehnike.

2.9.5.2.2.2. DEHISCENCIJA DUODENALNOG OSTATKA

Rana dehiscencija duodenalnog ostatka sa nastankom duodenalne fistule nakon totalne gastrektomije je relativno retka, sa incidencijom od oko 3%, ali je i jedna od najozbiljnijih postoperativna komplikacija sa ukupnim mortalitetom od 7-67% i veoma dugim periodom hospitalizacije (Tarazi R, 1983; Rossi JA, 1986). Ipak, do spontanog zatvaranja dolazi u 28-92% pacijenata (Garden OJ, 1988).

Dehiscencija duodenalnog ostatka je uzrokovana neadekvatnom hirurškom tehnikom, avaskularnom nekrozom, inflamacijom ili hematomom zida duodenuma i/ili opstrukcijom enteroenteralne anastomoze i postoperativnom distenzijom duodenalnog ostatka kod rekonstrukcije sa jejunalom vijugom po tipu Roux-en-Y konfiguracije. Nastaje najčešće do 7-og postoperativnog dana. Parcijalne dehiscencije duodenalnog ostatka se manifestuju pojavom duodenalnog, pretežno bilijarnog sadržaja preko adekvatno postavljenog subhepatičnog drena, 3-eg do 6-tog postoperativnog dana. U slučaju inadekvatno postavljenog drena ili njegovog slabog funkcionisanja, česta je pojava nastanka akutnog cirkumskriptnog peritonitisa sa defansom trbušne muskulature, ograničenog na područje ispod desnog rebarnog luka. Prisutna je febrilnost i leukocitoza, dok opšte stanje nije bitnije narušeno. Intenzivni bol se često pogrešno klasifikuje kao

bazalna pneumonija sa konsekutivnim pleuritisom. Sekrecija duodenalne fistule može biti mala do 50 ml/24h, ali i obilna preko 3000/24h (Cozzaglio L, 2010). Kod pacijenata se često razvijaju druge komplikacije, kao što je pojava intraabdominalnog apscesa, infekcija rane, difuzni peritonitis, sepsa, malnutricija, poremećaj tečnosti i elektrolita, akutni holecistitis, pankreatitis, abdominalna krvarenja i formiranje novih fistula u susednim organima (Cozzaglio L, 2010).

Kod totalnih dehiscencija, kada subhepatična drenaža nije dovoljna za eksternu eliminaciju duodenalnog sadržaja, razvija se difuzni bilijarni peritonitis sa teškim opštim stanjem pacijenta. Koža u okolini fistule je uvek macerirana. Duodenalne bilijarne fistule se teško mogu sanirati konzervativnim postupcima, dok se kod parcijalnih dehiscencija, primenom mera hiperalimentacije može očekivati povoljan ishod. Terapija duodenalne fistule je u početku konzervativna (nazogastrična sonda, parenteralna ishrana, hiperalimentacija, dobra drenaža preko kanala fistule, primena antisekretornih lekova, npr. sandostatin 3 mg/12h (u cilju smanjenja duodenalne, bilijarne i pankreasne sekrecije i smanjenja enzimske aktivnosti) i antibiotika, nega kože u okolini fistuloznog otvora). Ukoliko konzervativnim merama ne nastane spontana sanacija fistule, pristupa se hirurškom lečenju. Kod fistula, zbog parcijalne dehiscencije, mesto šavne insuficijencije se pokriva vaskularnim režnjem omentuma, fiksira i adekvatno drenira. Ukoliko kao uzrok nastanka dehiscencije duodenalnog ostatka nije prisutna opstrukcija aferentne vijuge, ovakva fistula ima tendenciju spontanog zatvaranja unutar 3-6 nedelja. Kod fistula nastalih zbog totalne dehiscencije duodenalnog ostatka, skoro uvek, indikovana je hirurška reintervencija. Kardinalna greška je pokušavati suturu ivica edematoznog i inficiranog tkiva široko otvorenog duodenalnog ostatka. U ovakvim slučajevima najbolje je formiranje dirigovane fistule plasiranjem Petzer-ovog ili Foley-evog katetera u duodenum i smanjuje priliva žuči drenažom ductus-a choledochus-a postavljanjem T drena. Za zatvaranje perzistentnih hroničnih duodenalnih fistula primenjuje se unutrašnja drenaža slobodnom Roux-ovom jejunalom vijugom.

Kasna dehiscencija duodenalnog ostatka se javlja u drugoj postoperativnoj nedelji sa daleko manje dramatičnom kliničkom slikom, zahvaljujući dobrom ograničenošću mesta fistule brojnim adhezijama od ostatka abdominalne duplje. Kasna fistula kod najvećeg broja pacijenata ima tendenciju spontanog zatvaranja uz primenu nazogastrične aspiracije, obustave peroralne ishrane, intenzivne nutritivne potpore i terapije sandostatinom. Ukoliko je dren ranije izvađen, fistula najčešće pronalazi svoj put na stazi prethodno postavljene subhepatične drenaže.

Mortalitet dehiscencije duodenuma je od 12-15% i povezan je sa prisustvom komplikacija i potrebe za većim brojem reoperacija, starost >65 godina, nivo serumskog albumina <25 g/L, fistulozna bilijarna sekrecija >200 ml/dan, anemija sa serumskim hemoglobinom <10 g/100 mL i gubitak preoperativne telesne težine >15% (Fazio VW, 1983).

2.9.5.2.2.3. STENOZA EZOFAGOJEJUNALNE ANASTOMOZE

Stenoza ezofagojejunalne anastomoze nakon totalne gastrektomije nastaje zbog edema anastomoze (rana stenoza), inflamatorna i ožiljna kontrakcija (anastomotična fistula ili refluks ezofagitis) i recidiv karcinoma želuca. U neposrednom postoperativnom periodu edem mukoze uzrokuje ranu stenozu anastomoze koja se radiografski manifestuje kao koncentrična konstrikcija i spontano povlači druge ili treće postoperativne nedelje. Ožiljne stenozе nastaju zbog kontraktalnog svojstva anastomoze ezofagusa i sekundarnog zarastanja manje dehiscencije. Cirkularne ožiljne stenozе ezofagojejunalne anastomoze se javljaju nakon kreiranja anastomoze mehaničkim šivačem i često mogu na endoskopskim pregledima biti protumačene kao lokalni recidiv karcinoma želuca.

Inflamatorna stenoza anastomoza nastaje zbog postojanja refluksnog ezofagitisa. Kontrastna radiografija pored jasnog suženja lumena anastomoze pokazuje i dilataciju tela terminalnog jednjaka. Incidenca ožiljne stenozе ezofagojejunalne anastomoze iznosi od 2-40%. Konzervativni tretman se sastoji od učestalih bužiranja anastomose, dok neuspeh istih obuhvata hirurški tretman sa izvođenjem resekcije i reanastomoze. Zbog submukozne infiltracije ezofagusa karcinomom

želuca i neadekvatne zdrave linije resekcije tokom distalne ezofagektomije nastaje stenoza ezofagojejunalne anastomoze usled lokalnog recidiva. Endoskopski pregled i biopsija potvrđuju nalaz kontrastne radiografije stenozu u vidu prisutnih neravnih kontura i ekscentrične pozicije lumena anastomoze. Hirurški tretman obuhvata resekciju jednjaka najmanje 8-10 cm u zdravo od makroskopske granice recidiva karcinoma želuca i intratorakalnu reanastomozu. Kao moguć uzrok opstrukcije pasaže kroz ezofagojejunalnu anastomozu je nastanak hernijacije ili intususcepcije Roux-ove jejunalne vijuge koji zahteva neodložni hitni hirurški tretman.

2.9.5.2.2.4. PNEUMONIJA

Pneumonija nakon totalne gastrektomije se javlja kod pacijenata starije životne dobi i pacijenata kod kojih je pored gastrektomije izvedena i resekcija drugih organa. Najčešći uzročnici pneumonije su Candida, Pseudomonas aeruginosa i meticilin-rezistentan Staphylococcus aureus. Dijagnoza pneumonije se postavlja na osnovu prisutne pireksije, purulentnog sputuma, auskultatornog lokalizovanog nalaza i radiološki verifikovanog infiltrata pluća. Nakon gram pozitivnog bojenja trahealnog aspirate, prisutni su intra- i ekstracelularni mikroorganizmi i polimorfonukleari. U nekim slučajevima moguće je odsustvo povišene telesne temperature i leukocitoze, kao i nedostatak radiološki verifikovanog plućnog infiltrata sve dok se ne pojavi segmentalni kolaps pluća. U terapiji se primenjuju antibiotici na osnovu antibiograma kulture trahealnog i bronhogenog aspirata. I pored svih preduzetih profilaktičkih mera kod pacijenata sa pneumonijom letalni ishod je visok i iznosi više od 50%.

2.9.5.2.2.5. INTESTINALNA OPSTRUKCIJA

Zbog ekstenzivnosti operativnog tretmana u neposrednom postoperativnom periodu nakon totalne gastrektomije postoji produžena pareza creva koja normalno traje šest sati. Glavni uzroci rane postoperativne opstrukcije su neadekvatno kreirana jejunajejunalna anastomoza, kao i prisustvo atezija u slučajevima postojanja prethodnih operacija. Uzroci kasnih postoperativnih intestinalnih opstrukcija su difuzne peritonealne metastaze, lokalni recidiv i benigne atezije. Terapija lokalnog recidiva i benignih atezija se sastoji u resekciji i anastomozi; adhezioziji, mobilizaciji i šavnim plikacijama tankog creva po metodama Noble-a, Childs-a i Phillips-a i plasiranje duge intraluminalne sonde preko koje se stvaraju adhezije u funkcionalnom položaju tankih creva po metodi Baker-a.

2.9.5.2.2.6. INTRAABDOMINALNO KRVARENJE

Intraabdominalna krvarenja u postoperativnom periodu nakon totalne gastrektomije se najčešće događaju usled spada ligature sa jedne od većih reseciranih arterija (a. gastrica sinistra, a. gastrica dextra, a. gastroepiploica dextra, a. lienalis, itd.) ili zbog erozije velikog krvnog suda usled postojanja pankreasne fistule. Kod masivnih krvarenja, neophodna je hirurška reintervencija, evakuacija krvi iz peritonealne duplje, pronalazak uzroka krvarenja i urgentno zbrinjavanje metodama definitivne hemostaze uz nadoknadu izgubljene krvi. Poseban problem predstavlja krvarenje unutar lumena gastrointestinalnog trakta iz krvnog suda na nivou šavne linije. Manja krvarenja sa šavne linije anastomoze mogu se tolerisati unutar 24 sata.

Hirurški tretman je u zavisnosti od operativnog nalaza: sutura sa transfikcijskom ligaturom, kreiranje reanastomoze ili promena modaliteta rekonstrukcije. Kod manjih dugotrajnih krvarenja, nakon endoskopskog lociranja mesta krvarenja, treba pokušati sa nekom od metoda endoskopske hemostaze; u slučaju njihovog neuspeha neophodna je hirurška reintervencija.

2.9.5.2.7. INTRAABDOMINALNI APSCES

Intraabdominalni apsces nastaje kao rezultat peritonealne infekcije i nemogućnosti organizma da je razreši, te je ograničava pomoću složenog mehanizma interreakcije između mikroorganizama i magrofaga i trombocita, uz stvaranje piogene membrane sa depoom fibrina, povećavanjem osmotskog pritiska apscesne tečnosti i anaerobnom glikolizom. Kliničku sliku odlikuje perzistentna temperatura intermitentnog septičkog tipa uz tupi bol, anoreksiju i gubitak telesne težine. Funkcija digestivnog trakta je poremećena (preterano ubrzana ili usporena sa parezom i suboklizijom). U krvnoj slici dominira leukocitoza sa povišenim vrednostima granulocita. Nakon totalne gastrektomije, intraabdominalni apscesi su posledica dehiscencije ezofagojeunalne anastomoze, rupture perianastomotičnog apscesa, dehiscencije duodenalnog ostatka ili nesansirane primarne infekcije. Ukoliko se intraabdominalni apsces ne drenira, može doći do njegove perforacije i nastanka difuznog peritonitisa sa lošom prognozom.

Hirurški tretman apscesa sadrži reintervenciju sa evakuacijom apscesne kolekcije uz drenažu i primenu antibiotika na osnovu antibiograma. U velikom broju slučajeva ovakav tretman dovodi do kontrole infekcije i zatvaranja fistule.

2.9.5.3. KOMPLIKACIJE LIMFADENEKTOMIJE

Iako izvođenje rutinske sistemske limfadenektomije zahteva dodatno operativno vreme (u proseku zajedno sa totalnom gastrektomijom 4 ½ sata) po podacima japanskih studija ona direktno ne dovodi do značajnog povećanja postoperativnih komplikacija. Međutim, nesumljivo je da duže operativno vreme D2 limfadenektomije u odnosu na D1 limfadenektomiju nosi sa sobom i potencijalnu veću mogućnost nastanka komplikacija.

Glavne komplikacije mogu uključivati, intraoperativni gubitak krvi i postoperativno krvarenje koji su povezani sa većom ekstenzijom disekcije; povrede kolona su posledica skeletiranja mezokolona transverzuma; postoperativni pankreatitis uzrok je grube manipulacije pankreasa; intraoperativna infekcija je povezana sa svim prethodno navedenim potencijalnim komplikacijama; do lezija celijačnih krvnih sudova dolazi tokom limfovaskularne disekcije sa uklanjanjem zaštitnog fibroglandularnog okolnog tkiva kao i nastanak aneurizme a. hepaticae communis; povrede a.hepaticae propriae, povrede v.portae, disfunkcija jetre usled intraoperativne povrede a.hepaticae propriae ili a.hepaticae communis, lezije nerava sa prolongiranom intestinalnom parezom; lezije limfatika uz pojavu limfatičnih fistula i ascita; lezije pankreasa sa razvojem pankreasne fistule. Za izbegavanje ovih komplikacija obavezna je prezervacija nerava i ganglija oko truncus-a celiacusaa i a.mesentericae superior.

Povrede jetre i ductus-a choledochus-a su moguće, ali nisu česte. U literaturi postoji nekoliko izveštaja iskusnih autora koji upućuju da D2 limfadenektomija (bez distalne pankreatektomije ili splenektomije) nije udružena sa signifikantno većim komplikacijama u odnosu na D1 limfadenektomiju. Mišljenje je da su operativno vreme i intraoperativni gubitak krvi neznatno veći kod D2 limfadenektomije, ali protivno, komplikacije nisu signifikantno uvećane. D2 limfadenektomija nije indikovana kod pacijenata sa udaljenim metastazama. Za većinu hirurga koji nisu iskusni u operativnoj tehnici limfadenektomije naknadna obuka je preporučena za postizanje boljeg postoperativnog ishoda.

2.9.5.3.1. POVREDE KRVNIH SUDOVA

Zbog bliskog kontakta limfnih nodusa u abdomenu sa većim krvnim sudovima, naročito arterijskim granama truncus-a caeliacus-a tokom izvođenja limfadenektomije u cilju sprečavanja eventualnog povređivanja krvnih sudova neophodna je posebna pažnja. Kod limfadenektomije najčešće dolazi do povređivanja a.lienalis (prilikom disekcije gornje ivice pankreasa zbog postojanja tortuiziteta i izvijuganosti a.lienalis) i a.hepaticae propriae (prilikom disekcije ligamentum-a hepatoduodenalis-a). Kod povređivanja a.hepaticae propriae neophodno je načiniti reparaciju ili reanastomozu ove arterije po principima vaskularne operative tehnike u cilju očuvanja adekvatne vaskularizacije jetre. Nakon intraoperativne ezije a.hepaticae propriae postoperativno dolazi do tranzitornog povećanja enzima jetre. Kod lezije a.hepaticae communis neophodan je prekid dalje limfadenektomije u cilju očuvanja kolateralnog krvotoka, dok kod lezije v.portae tokom disekcije ligamentum-a hepatoduodenalis-a neophodna je urgentna rekonstrukcija same vene. Tokom limadenektomije truncus-a caeliacus-a i ligiranja a.gastricae sinistrae moguća je lezija a.hepaticae sinistrae accesoriae (nastaje iz a.gastricae sinistrae) koja direktno zamenjuje levu hepatičnu arteriju. Ligiranje a.hepaticae sinistrae accesoriae uzrokuje tranzitorni poremećaj funkcije jetre sa povećanjem vrednosti LDH, GPT i ALT. U slučaju povrede a. i v.colicae mediae potrebna je kontrola vijabilnosti transverzalnog kolona i adekvatnost arkada a.colicae sinistrae i dextrae i parcijalne resekcije kolona i direktne termino-terminalne anastomoze u slučajevima početne ishemije ili konsekutivne nekroze segmenta transverzalnog kolona.

2.9.5.3.2. POVREDA LIMFNIH SUDOVA

Tokom limfadenektomije neophodno je ligiranje limfnih sudova zbog nastanka hiloznog asita. Velika mogućnost razvoja limfne fistule je nakon disekcije limfnih nodusa ligamentum-a hepatoduodenalis-a, a.mesentericae superior, truncus-a caeliacus-a i paraaortalne regije. Do spontane resorpcije limfe u trbušnoj duplji dolazi nakon dve nedelje od operacije, ali u nekim slučajevima je neophodna reoparacija. Kod postojanja ciroze jetre zbog velike incidence pojave hiloznog ascita disekcija a.hepaticae communis se ne indikuje. Komplikacija pojave hiloznog ascita je septikemija sa letalnim ishodom.

2.9.5.3.3. POVREDA NERVNIH GANGLIONA

Do povrede nervnih gangliona oko plexus-a caeliacus-a i neuralnog pleksusa a.mesentericae superior može doći kod ekstenzivnih limfadenektomija. Zbog najčešćeg neprepoznavanja neuralnih struktura pre planiranih ekstenzivnih limfadenektomija intraoperativno je neophodno bojenje limfnih nodusa india inc-om. Ukoliko se nervni ganglioni ekstirpiraju prisutna je prolongirana postoperativna crevna pareza.

2.9.5.3.4. KOMPLIKACIJE DISTALNE PANKREATEKTOMIJE I PANKREAS PREZERVIRAJUĆE TOTALNE GASTREKTOMIJE

Zbog visoke incidence nastanka pankreasne fistule nakon distalne pankreatektomije sa splenektomijom i disekcije a.lienalis kod totalne gastrektomije zbog karcinoma gornje trećine ili srednje polovine želuca Maruyama i saradnici su 1995. godine uveli metodu disekcije limfnih nodusa duž a.lienalis bez resekcije pankreasa - pancreas preserving total gastrectomy (Maruyama K, 1995).

„Pancreas preserving” totalna gastrektomija je indikovana kod onih slučajeva karcinoma želuca bez infiltracije parenhima pankreasa. Incidenca nastanka pankreasne fistule kod „pancreas preserving” totalne gastrektomije iznosi oko 20%, dok je kod distalne pankreatektomije oko 40%, kao i formiranje konsekutivnog subfreničnog apscesa i akutnog pankreatitisa. Mortalitet nakon „pancreas preserving” totalne gastrektomije iznosi oko 1,6%, dok je kod distalne pankreatektomije 3,1%.

2.9.5.3.5. KOMPLIKACIJE SPLENEKTOMIJE

Sistemska limfadenektomija karcinoma srednje i proksimalne trećine želuca obuhvata uklanjanje limfnih nodusa hilusa slezine (LN br.10) duž a.lienalis (LN br.11) i gornjih segmenata paraaortalne regije (LN br.16a) sa mobilizacijom i uklanjanjem slezine i distalnog dela pankreasa. Najznačajnija i najopasnija komplikacija splenektomije je spad ligature a. i v.lienalis i posledično masivno intraabdominalno krvarenje.

2.10. REKONSTRUKTIVNE PROCEDURE NAKON TOTALNE GASTREKTOMIJE ZBOG KARCINOMA ŽELUCA

Prilikom prve uspješne totalne gastrektomije 1897. godine, Schlatter je rekonstruisao digestivni trakt kreirajući termino-lateralnu ezofagojejunostomu (Schlatter CA, 1897). Mnogi od pionira totalne gastrektomije su izvodili rekonstrukciju ezofagoduodenostomom (Waugh JM, 1953) ili formirali „loop” ezofagojejunostomu (slika 70 i 71)(Ikard RW, 1989). Ovi modaliteti pristupa u rekonstrukciji su se tada najčešće primenjivani kod pacijenata starosne dobi od 50-60 godina, gde je zabeležena stopa mortaliteta od 22-50% (Allen AN, 1938; Herter FB, 1957; Fly OA, 1958). Visoki operativni rizik i česte zabeležene malnutricije tokom postoperativnog perioda dale su totalnoj gastrektomiji nepovoljnu reputaciju. Kod mnogih pacijenata kreiranje ezofagoduodenalne anastomoze je neizvodljivo iz anatomskih razloga, a isto tako „loop” ezofagojejunostoma često uzrokuje alkalni refluks ezofagitis. Tehnika „loop” ezofagojejunostome je modifikovana od strane Hoffman-a 1922. godine, koji je dodao malu lateralno-lateralnu jejunojunalnu anastomozu između dva kraja jejunalnog „loop-a” (slika 70)(Hoffman V, 1922). Ovo pruža delimični „bypass” duodenalnom sadržaju i smanjuje učestalost alkalnog refluksnog ezofagitisa. Glavni neposredni postoperativni problem nakon totalne gastrektomije se odnosi na integritet anastomoze na jednjaku. Kasniji postoperativni problemi su povezani sa rekonstrukcijom i nutritivnim statusom, kvalitetom života koji su više pogođeni aspektima rekonstrukcije nego same anastomoze na jednjaku.

Do danas je opisano više od 60 opisanih operacija intestinalnih rekonstrukcija nakon totalne gastrektomije (Lygidakis NJ, 1981; Lawrence W Jr., 1996). Glavni modaliteti rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije su restitucija intestinalnog kontinuiteta, bez prezervacije duodenalne pasaže hrane (ezofagojejunostoma sa Roux-en-Y konfiguracijom) i restitucija intestinalnog kontinuiteta sa prezervacijom duodenalne pasaže (ezofagojejunostoma sa Roux-en-Y konfiguracijom i formiranje lateralno-terminalne jejunoduodenalne anastomoze „double tract” i jejunalna interpozicija po Longmire-u). Operacije u ovim kategorijama mogu se kombinovati sa formiranjem enteralnog „pouch-a” ili želudačnog rezervoara koji bi simulirao funkciju rezervoara normalnog intaktnog želuca.

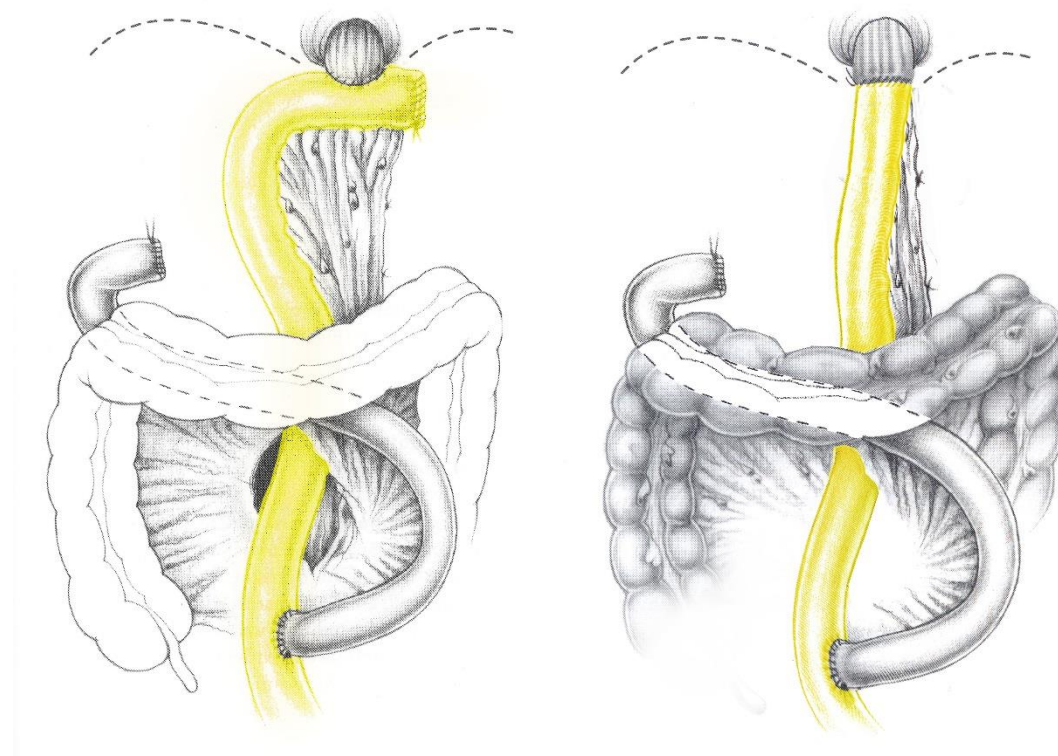
2.10.1. EZOFAGOJEJUNOSTOMIJA ROUX-en-Y KONFIGURACIJA

Roux-en-Y konfiguracija ezofagojejunostome je postala najčešće korišćena metoda rekonstrukcije intestinalnog kontinuiteta širom sveta (Herfarth C, 1987; Piessen G, 2010). Ova dragocena intestinalna konfiguracija se danas koristi u rekonstrukciji i drenaži želuca, jednjaka i pankreasno-bilijarnog stabla, kao i u bariatričkoj hirurgiji (Hutchison RL, Hutchison AL, 2010).

Proceduru je inagurisao César Roux (1857-1934), švajcarski hirurg i profesor, 1893. godine (Roux C, 1893). Prvobitno, nakon totalne gastrektomije jejunalna vijuga je postavljena retrokolično. Roux-en-Y konfiguracija ezofagojejunostome je odmah nakon inaguracije postala nepoželjna zbog jedne rekurentne komplikacije, odnosno, potencijalnog nastanka ulceracije na samoj anastomozi sa jejunumom (Ikard RW, 1989). Ideja primene Roux-en-Y konfiguracije za rekonstrukciju nakon totalne gastrektomije je uvedena rano, još 1909. godine (Waugh JM, 1953). Uprkos tadašnjem izveštaju Reida iz 1925. godine o upotrebi ove rekonstruktivne procedure, većina hirurga tog vremena je nastavila da preferira „loop” ezofagojejunostomu sa anastomozom između dve jejunalne vijuge sprečavajući time refluks alkalnog duodenalnog sadržaja i konsektivnog ezofagitisa (Reid MR, 1925). 1940. godine nekoliko radova je ponovo skrenuo pažnju na Roux-en-Y intestinalnu konfiguraciju i 1947. godine Orr ponovo uvodi termino-lateralnu ezofagojejunostomu u kreiranje Roux-en-Y konfiguracije (slika 97)(Orr TG, 1947).

Primarni faktor u kreiranju Roux-en-Y vijuge je očuvanje adekvatne vaskularizacije. Vaskularizacija jejunuma potiče od a. mesenterialis superior, grane aorte abdominalis. Grane a. mesenterialis za vaskularizaciju intestinuma nastaju na njenoj levoj strani i njihov broj je varijabilan, 13-21; za vaskularizaciju jejunuma 3-7 (prosečno 5) i 8-17 (prosečno 11) za ileum. aa. intestinales se granaju u mezenterijumu i preko vaskularnih arkada od I-IV reda se spajaju međusobno, pre odvajanja terminalnih vasa recta koje ulaze u tanko crevo na mezenterijalnoj ivici. Arkade su razvijenije u proksimalnom delu intestinuma, odnosno, jejunumu i raspoređene su u tri reda, tako da omogućuju dobru vaskularizaciju i formiranje izolovanih jejunalnih segmenata. Vasa recta su terminalnog tipa i svaki takav krvi sud vaskularizuje oko 0,5 cm crevnog zida (Netter FH, 2006). Postoje duge u kratke arteriolae rectae. Duga arteriola recta se pri ulasku u zid jejunuma deli na dva luka, prednji i zadnji, i svaki od njih vaskularizuje svoju stranu crevnog zida i anastomoziraju se na antimezenterijalnoj ivici, koja je najslabije vaskularizovana i stoga podložna mogućnosti nastanka dehiscencije pri kreiranju anastomoza. Kratke arteriolae rectae, koje mogu direktno da potiču iz paraintestinalne aretrijske arkade, ili iz drugih arteriola, namenjene su vaskularizaciji mezenterijalne crevne ivice (Hansen JT, 2008). Klasično firmirani distalni kraj Roux-en-Y jejunalne vijuge je mobilisan deljenjem između dve vasa recta (Ikard RW, 1989).

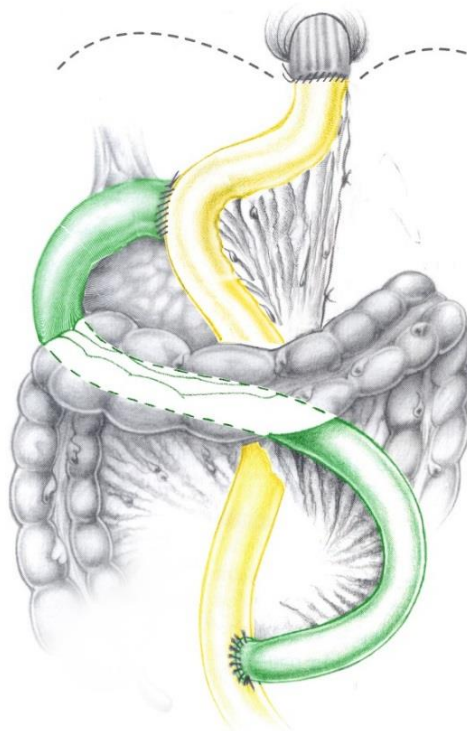
Glavni cilj u izboru rekonstrukcije ezofagointestinalnog kontinuiteta Roux-en-Y konfiguracijom nakon totalne gastrektomije bez prezervacije duodenalne pasaže je u sprečavanju nastanka bilijarnog refluksa u jednjak. Bilijarni sadržaj može izazvati oštećenje sluzokože jednjaka, odnosno, alkalni ezofagitis (Liedman B, 1996). 1924. godine predložena dužina Roux-en-Y vijuge je bila samo 7,5 cm, ali se stalno i značajno povećavala tokom vremena. Wells je 1956. godine predložio dužinu od 20-25 centimetara. Najmanja dužina Roux-en-Y vijuge od 35 cm se pokazala sposobnom da sprečiti nastanak alkalnog bilijarnog refluksa (Wells C, 1956). Velika većina iskusnih hirurga danas koriste Roux-en-Y vijugu dužine 40-60 cm.



Slika 97. Šematski prikaz rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije bez duodenalne pasaže standardnom Roux-en-Y konfiguracijom sa kreiranjem termino-lateralne i termino-terminalne ezofagojejunalne anastomoze. (Metzger J, Harder F, von Flüe M: Gastric Substitutes. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Springer-Verlang, 2002.)

2.10.2. EZOFAGOJEJUNOSTOMIJA ROUX-en-Y KONFIGURACIJA „DOUBLE TRACT”

Rekonstruktivna procedura korišćenjem jejunuma nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže je ezofagojejunostoma Roux-en-Y konfiguracija „double tract” u uspostavljanju ezofagoduodenalnog kontinuiteta. Opis operativne tehnike je prvi put 1965. godine izložen od strane japanskih autora Kajitani-a i Sato-a (Kajitani K, 1965). Kod ove rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije duodenum u prvom aktu ostaje nezatvaren, a nakon kreiranja ezofagojejunalne anastomoze po principima operativne tehnike izvođenja Roux-en-Y konfiguracije jejunalom vijugom sa duodenumom se uspostavlja dodatna distalna termino-lateralna jejunoduodenalna anastomoza na oko 20 cm distalno od kreirane ezofagojejunalne anastomoze (Iwahashi M, 2009). Današnja modifikacija originalno opisane tehnike je u kreiranju termino-lateralne duodenojejunalne anastomoze na 35-40 cm distalno od ezofagojejunalne anastomoze (Fujiwara Y, 2000). Kreiranje distalne termino-lateralne jejunojunalne anastomoze izvodi se po principima originalne Roux-en-Y konfiguracije ezofagojejunostomije na oko 60 cm od termino-lateralne ili termino-terminalne ezofagojejunalne anastomoze (slika 98). Kreiranje ezofagojejunalne anastomoze izvodi se manuelnom dvoslojnom šavnom tehnikom ili upotrebom cirkularnog automatskog šivača „stapler-a” CEEA, dok se kreiranje jejunoduodenalne i jejunojunalne anastomoze se izvodi manuelnom dvoslojnom šavnom tehnikom (Iwahashi M, 2009; Bandurski R, 2011). Modifikacija Roux-en-Y konfiguracija „double tract” se danas primenjuje u nekim insitucijama u Japanu.



Slika 98. Šematski prikaz rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije sa duodenalnom pasažom Roux-en-Y konfiguracijom „double tract” sa kreiranjem termino-terminalne ezofagojejunalne i latero-terminalne jejunoduodenalne anastomoze.

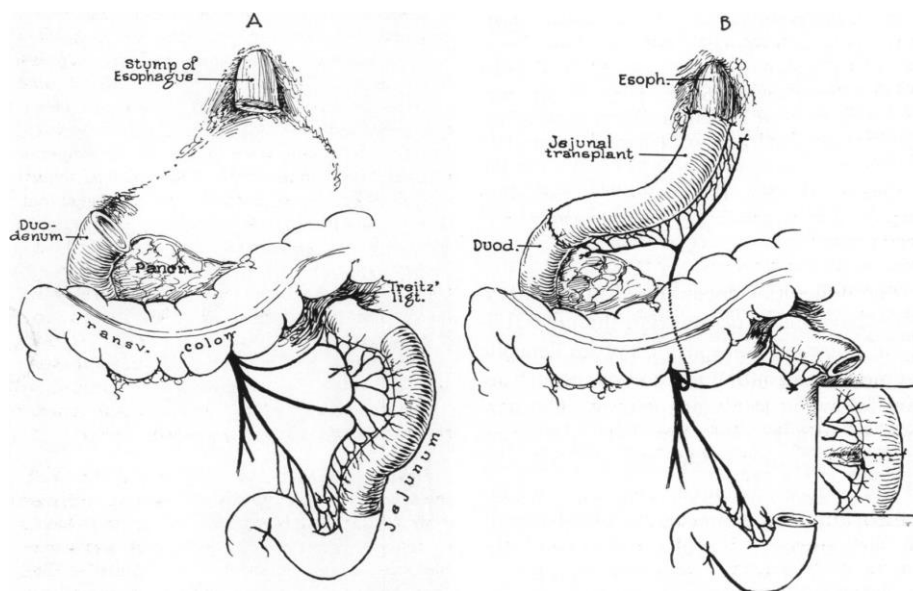
(Metzger J, Harder F, von Flüe M: Gastric Substitutes. Berlin, Heiderberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Springer-Verlang, 2002.)

Benefiti Roux-en-Y konfiguracije „double tract” su: relativna jednostavnost procedure, prezervacija duodenalne pasaže i formiranje jejunoduodenalne anastomoze koja obezbeđuje nemogućnost postoperativne dehiscencije duodenalnog ostatka (Fujiwara Y, 2000). Ova rekonstrukcija se primenjuje kod pacijenata sa karcinomom želuca kod kojih se nakon totalne gastrektomije i onkološke terapije očekuje dug period preživljavanja.

Nakon izvedene rekonstruktivne procedure Roux-en-Y konfiguracija „double tract” hrana na putu intestinalne digestije pasira duodenum i vrši distenziju crevnog zida stimulišući ganglijske ćelije mienteričnog plexusa čime se odvija adekvatna nishodna regulacija crevne motorike. Svojim fizičkim kontaktom sa intestinalnom mukozom himus stimuliše veliki broj njenih ćelija da produkuju peptide sa hormonskim, parakrinim i neurokrinim dejstvom. Ulazak himusa u duodenum u prvom redu stimuliše lučenje: sekretina, holecistokinina, holecistokinin-pankreoizimina (holecystokinin-pancreozymin - CCK-PZ), enteroglukagona, vazointestinalnog peptida, motilina, somatostatina, gastričnog inhibitornog peptida, bombenzina, YY peptida, crevnog gastrina, serotonina, insulina, insulinglukagona, P supstancu, neurotenzina i enkefalina. Ovi mnogobrojni polipeptini imaju složenu inicijalnu i stimulativnu regulatornu ulogu u fazi digestije hrane: lučenje žuči, podsticaj kontakcije žučne kese, relaksacija Oddi-jevog sfinktera, sekrecija pankreasnog soka, vazodilatacija krvnih sudova mezoa intestinuma i portalnog bazena vena, crevna sekrecija i peristaltika, absorpcija hrane, lučenje inzulina, kao i inhibitorni efekti u interdigestivnog fazi.

2.10.3. EZOFAGOJEJUNOSTOMIJA INTERPOZICIJOM JEJUNALNOG SEGMENTA PO LONGMIRE-U

Rekonstruktivna procedura korišćenjem jejunuma nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže je interpozicija izoperistaltičkim slobodnim jejunalnim segmentom po metodi Longmire-a u uspostavljanju ezofagoduodenalnog kontinuiteta. Inauguraciju ove rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije posle prvih pokušaja Seo-a 1941. godine i ako je ideja bila predložena 3 godine ranije od strane Saccharow-a, izvršio je Longmire 1951. godine (Seo S, 1941; Longmire WP, 1952; Traverso LW, 2003; Sharma D, 2004). Ista ideja je bila ostvarena od strane Monchel-a koji je koristeći sličnu tehniku izveo termino-terminalnu ili termino-lateralnu ezofagojejunostomu (slika 71)(Largiadèr F, 1972). Hays 1953. godine interpozicionira triple jejunalni „pouch” između ezofagusa i duodenuma (slika 71)(Hays RP, 1953). Gütgemann je preporučio interpoziciju veoma duge jejunalne vijuge u dužini najmanje 30 cm da bi povećao rezervoarsku funkciju umetnutog jejunalnog „pouch-a” (slika 71)(Gütgemann A, 1963). Poth 1966. godine favorizuje interpoziciju antiperistaltičkog jejunalnog „pouch-a” u različitim kombinacijama (slika 71)(Poth EJ, 1966). Schrader i Koslowski su 1972. godine interpozicionirali, dodatni kraći 10 cm antiperistaltički jejunalni segment koji su anastomozirali distalno od Longmire-ove rekonstrukcije (slika 71)(Kieninger G, 1979). Oni su favorizovali mišljenje da kratak anisoperistaltički interpozicionirani jejunalni segment može usporiti želudačno pražnjenje i simulirati neopylorus (slika 71)(Herbington JL Jr., 1965; Kieninger G, 1981). Cuschieri je 1982. godine kreirao veliki jejunalni „pouch” interpozicioniran između ezofagusa i duodenuma (slika 71)(Cuschieri A, 1982). Nakane i Schwarz su 1990. godine preporučili Hunt-Lawrance Shaped „pouch” interpozicioniran između ezofagusa i duodenuma (slika 71)(Nakane Y, 1995; Schwarz A, 1996).



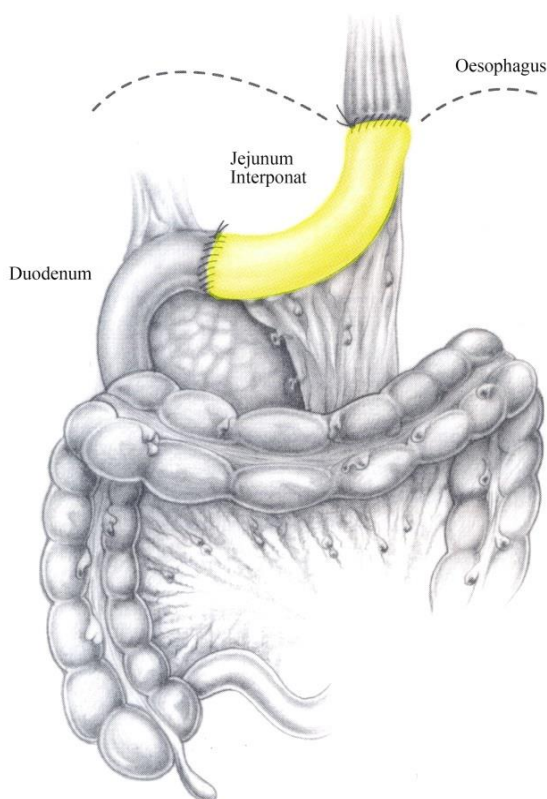
Slika 99. Originalni šematski prikaz Longmire-ove rekonstrukcije interpozicijom slobodnim jejunalnim segmentom. (Longmire WP, Beal JM. Construction of a substitute gastric reservoir following total gastrectomy. *Ann Surg* 1952; 135: 637-45.)

Originalna rekonstruktivna procedura po Longmire-u nakon totalne gastrektomije podrazumeva uspostavljanje ezofagoduodenalnog kontinuiteta primenom prethodno potpuno mobilisanog crevnog segmenta na slobodnoj vaskularnoj peteljci ante- ili retrokolično postavljenoj upotrebom izolovanog prvog jejunalnog segmenta u dužini od 15 cm (slika 99)(Longmire WP, 1952).

Ovaj modalitet rekonstrukcije takođe je poznat i kao Beal-Longmire-ova operacija. Danas se nakon mobilizacije prvog segmenta jejunuma u dužini od najmanje 25-35 cm i sa dužim mezenterijumom se retrokolično transmezokolično pozicionira i anastomozira sa ezofagusom i duodenumom u izoperistaltičkoj poziciji. Modifikacija po Schreiber-u i Gütgemann-u koristi jejunalni segment u dužini od 40 cm (Schreiber HW, 1969; Gütgemann A, 1963). Kreiranje proksimalne termino-lateralne ili termino-terminalne ezofagojejunalne anastomoze se izvodi manuelnom dvoslojnom šavnom tehnikom ili upotrebom cirkularnog automatskog šivača (staplera CEEA), dok se kreiranje distalne termino-terminalne jejunoduodenalne anastomoze izvodi manuelnom dvoslojnom šavnom tehnikom. Veoma je važno da se u kreiranju izolovanog jejunalnog segmenta izbegne torzija i tenzija mezenterijuma. Kontinuitet reseciranog proksimalnog kraja prvog segmenta i drugog segmenta jejunuma uz primenu dvoslojne manuelne šavne tehnike se uspostavlja termino-terminalnom anastomozom (slika 100).

Longmire i Beal u radu iz 1952. godine navode da su svi pacijenti sa rekonstrukcijom izolovanim jejunalnim segmentom nakon 4-omesečnog praćenja bili u stanju da povrate redovnu ishranu i preoperativnu telesnu težinu. Kod svih pacijenata izostala je ranija pojava piroze i epigastričnog bola (Longmire WP, 1952). Takođe Longmire navodi da su nakon adekvatne mobilizacije duodenuma i izbegavanja tenzije na samoj ezofagojejunalnoj i jejunoduodenalnoj anastomozi i normalizacijom prolaznosti hrane kroz duodenalni segment ostvarene prednosti interpozicije jejunalnim segmentom: povećanje sa vremenom kapaciteta izolovanog jejunalnog segmenta samom dilatacijom crevnog zida, manja regurgitacija bilijarnog i crevnog sadržaja (Longmire WP, 1952). Longmire ističe da ovom rekonstruktivnom procedurom nije bilo značajnog povećanja operativnog rizika tokom izvođenja totalne gastrektomije, odnosno da su otklonjene opasnosti vaskularne ishemije koje su prisutne kod transpozicije ileuma i ascedentnog kolona.

Rekonstrukcija intestinalnog kontinuiteta jejunalom interpozicijom po Longmire-u pruža teorijske prednosti u odnosu na rekonstrukciju Roux-en-Y konfiguracijom (Bandurski R, 2011). Prezervacija duodenalne pasaže se pokazalo povezanim sa poboljšanim postprandijalnim oslobađanjem intestinalnih hormona i regulatornih peptida: sekretina, holecistokinin-pankreoizimina (holecystokinin-pancreozymin-a - CCK-PZ), insulinglukagona, insulina i somatostatina (Longmire WP, 1952; Heil T, 1981; Henley FA, 1953; Pan Y, 2008). Enteroglukagon, koji se oslobađa nakon kontakta nesvarenih nutritijenata sa jejunalom mukozom, dostiže viši serumski nivo nakon parcijalne i totalne gastrektomije zaobilazeći duodenalnu pasažu (Heil T, 1981). Kelly i autori predložu objašnjenje uzroka nastanka sekundarnog deficita pankreasne sekrecije, neadekvatnom stimulacijom, insuficijentnom miksturom himusa i pankreasnih enzima, i oslabljene asimilacije dijetalnih masti u novonastalim uslovima odsustva duodenalne pasaže nakon totalne gastrektomije (Kelly WD, 1954). Neke nerandomizirane, retrospektivne studije su pokazale superiornost izvođenja jejunalne interpozicije nad Roux-en-Y konfiguracijom ezofagojejunostome u pogledu ishrane i sposobnosti postoperativne rehabilitacije (Miholic J, 1990). Međutim, interpozicija jejunalnog segmenta kao slobodnog crevnog transplantata između ezofagusa i duodenuma se smatra zbog terminalne vaskularne peteljke visoko rizičnom procedurom u poređenju sa ostalim rekonstruktivnim procedurama (Moreno-Gonzales E, 1988). Nasuprot prethodnim studijama, randomiziona studija Fuchs-a poredeći rekonstrukciju jejunalne interpozicije sa „pouch-om” nasuprot Roux-en-Y „pouch” rekonstrukciji nije mogla da pokaže nikakvu značajnu razliku između ove dve operativne procedure (Fuchs KH, 1995).



Slika 100. Šematski prikaz rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije sa duodenalnom pasažom interpozicijom jejunalnog segmenta po Longmire-u sa kreiranjem termino-terminalne ezofagojejunalne i termino-terminalne jejunoduodenalne anastomoze. (Metzger J, Harder F, von Flüe M: Gastric Substitutes. Berlin, Heiderberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Springer-Verlang, 2002.)

2.11. ONOKOLOŠKI TRETMAN KARCINOMA ŽELUCA

2.11.1. ADJUVANTNA TERAPIJA

Stopa preživljavanja nakon resekcije želuca zbog lokalizovanog karcinoma sa negativnim patohistološkim nalazom u limfnim nodusima ukoliko je primenjen samo hirurški tretiran iznosi približno 75-80% (Hundahl SA, 2000; Lim L, 2005; Middleton G, 1995). Nažalost, ipak najveći deo pacijenata je sa pozitivnim patohistološkim nalazom u limfnim nodusima sa stopom preživljavanja koja iznosi 10-30% i sa visokom stopom lokalnog i udaljenog recidiva (Hundahl SA, 2000; Lim L, 2005; Middleton G, 1995). Predthodne činjenice neminovno upućuju na veliki interes za razvoj efikasne adjuvantne hemoterapijske strategije u potpori smanjenja stope recidiva i obezbeđenja povećanja vremena preživljavanja. Iako, nasuprot inicijalnim razočarenjima i protivljenjima, nedavne studije primenom kombinovanih terapijskih modaliteta su pokazale signifikantno povećanje stope preživljavanja kod pacijenata sa karcinomom želuca. Kontinuirani problem u mnogim studijama je nestalnost populacionih grupa i stadijuma karcinoma želuca kao i različitih hirurških tehnika, naročito opsega disekcije limfnih nodusa što je i ranije razmatrano.

2.11.1.1. ADJUVANTNA HEMOTERAPIJA

Brojni triali sistemskih hemoterapija su objavljeni u poslednjih nekoliko dekada, sa globalno razočaravajućim rezultatima i zaključcima. Većina ovih triala su nejasno i slabo koncipirani i imali su kao rezultat nereproduktabilnost nalaza. Velike meta analize adjuvantnih hemoterapijskih triala pokazuju minimalan benefit a naročito u podgrupi pacijenata sa pozitivnim patohistološkim nalazom u limfnim nodusima ili pacijenata iz Azije (Earle CC, 1999; Janunger KG, 2001). Većina pojedinačnih agenata u trijalima imaju odgovarajuću stopu veću od 15-20% i neki mali trijali pokazuju benefit u preživljavanju ali i oni nisu reproducibilni (Mansfield PF, 2003; Lim L, 2005). Kombinovana hemoterapija sa agentima kao što je 5-fluorouracil (5-fluorouracil - 5-FU), epirubicin, mitomicin i metil-CCNU je povezana sa nešto boljom stopom odgovora, međutim u većem prospektivnom trijalu jasan benefit kombinovane hemoterapije nije reproducibilan (Mansfield PF, 2003; Lim L, 2005). Nekoliko meta analiza randomiziranih kliničkih trijala adjuvantne hemoterapije koje su takođe publikovane pokazale su mali benefit u preživljavanju (Earle CC, 1999; Hu JK, 2002; Mari E, 2000); nekoliko drugih poput velikih individualnih studija nisu ispele da potvrde signifikantnu prednost u stopi preživljavanja (Dicken BJ, 2005; Mansfield PF, 2003; Lim L, 2005). U svetlu ovih nekonačnih rezultata rutinska adjuvantna hemoterapija treba biti upotrebljena samo kao deo kliničkih trijala.

2.11.1.2 ADJUVANTNA HEMORADIOTERAPIJA

Kombinacija hemoterapije i radioterapije je bila opsežno istraživana u tretmanu mnogih gastrointestinalnih karcinoma, uključujući karcinom želuca. Iako su rani trijali prvenstveno primenom 5-FU i radioterapije pokazali mali benefit (Bleiberg H, 1989; Dent DM, 1979; Moertel CG, 1984) veoma je teško doneti definitivne zaključke zbog malog broja obihvaćenih pacijenata u studijama, nedostatka standardizacije hirurških tehnika i heterogenosti populacije. Najveći adjuvantni trijali karcinoma želuca ikad sprovedeni u Severnoj Americi su bili nedavno publikovani i ažurirani. Randomizirani gastrointestinalni kancer intergrupni trial (The Gastrointestinal Cancer Intergroup Trial - INT-0116) je obuhvatio 556 odgovarajućih pacijenata sa stadijumom Ib do IV (M0) karcinoma želuca, koji su bili podvrgnuti resekciji sa negativnom marginom (R0), samo hirurški tretirani ili je hirurški tretman bio praćen hemoterapijom u bolusu sa kombinacijom 5-FU/leucovorin-a (leucovorin - LV) i praćeni radioterapijom sa 45Gy. Generalno, 85% pacijenata bili su sa pozitivnim limfnim nodusima i dve trećine pacijenata je bilo

u T3 ili T4 stadijumu. U srednjem periodu praćenja koji je bio duži od 6 godina, prosečno vreme preživljavanja je bilo signifikantno poboljšano u grupi pacijenata sa adjuvantnom hemoradioterapijom (30 nasuprot 19 meseci, $P < 0,001$) (Macdonald JS, 2004). Opšte srednje vreme preživljavanja je takođe signifikantno poboljšano u grupi pacijenata sa adjuvantnom hemoradioterapijom (35 nasuprot 28 meseci, $P < 0,01$) (Macdonald JS, 2004). Dobijanjem ovih rezultata, postoperativna hemoradioterapija sa ovim načinom tretmana postaje esencijalan standard tretmana za pacijente koji su podvrgnuti kurativnoj resekciji za karcinome želuca u USA. Međutim, kritike Intergrupnog trijala ukazuju da iako je D2 disekcija preporučena, samo 10% pacijenata je podvrgnuto D2 limfonodalnoj disekciji, dok je 36% pacijenata bilo podvrgnuto D1 limfonodalnoj disekciji i alarmantnih 54% podvrgnuto D0 limfonodalnoj disekciji (Macdonald JS, 2001; Lim L, 2005). Na primer, randomizirani trijali iz Japana sa 252 pacijenata koji su bili podvrgnuti D2 limfonodalnoj disekciji ili većoj disekciji naspram disekciji u kombinaciji sa adjuvantnim mitomycin-om, 5-FU i cytarabine-om nisu potvrdili bilo koju signifikatnu prednost u vremenu preživljavanja za hemoterapiju (Nashimoto A, 2003). U ovoj studiji je zabeleženo da 98% pacijenata bilo podvrgnuto D2 ili višoj limfonodalnoj disekciji (Nashimoto A, 2003). U dodatku, hemoterapija primenjena u Intergrupnom trijalu je bila sa bolusom 5-FU, koji je standardizovan u kasnim 1980-tim kada je trijal bio koncipiran. Bolus 5-FU-a kao pojedinačnog agenta je imao nisku stopu odgovora kod karcinoma želuca; međutim, novi agenti i propisana kombinacija uključujući epirubicin, cisplatin, i 5-FU (ECF), koja će biti razamtrana kasnije, pokazala je visoku stopu odgovora i predmet je budućih ispitivanja adjuvantnih trijala.

2.11.1.3 ADJUVANTNA INTRAPERITONEALNA HEMOTERAPIJA

Zbog signifikatne pojave postoperativnog recidiva koji je prisutan u peritonealnoj šupljini kod pacijenata nakon resekcije zbog karcinoma želuca, adjuvantna intraperitonealna terapija (IPT) je postala atraktivna opcija. Inicijalni randomizirani trijal iz Japana u poređenju sa IP mitomycin-om C bez postoperativne terapije pokazuje signifikantne prednosti u preživljavanju sa IPT (Mansfield PF, 2003). Retrospektivne i randomizirane studije nisu pokazale benefit u preživljavanju sa IP mitomycin-om C, ali nagoveštavaju signifikantno povećanje pojave postoperativnih komplikacija i mortaliteta (Rosen HR, 1998). Randomizirana studija iz Koreje na 248 pacijenata je opservirala IPT mitomycin-om nasuprot hemoterapiji 5-FU. Morbiditet i mortalitet su bili viši u IP grupi, dok u opštoj stopi preživljavanja nije bio razlike, ali je zapažen benefit IP u analiziranoj grupi pacijenata u stadijumu II i III bolesti (Yu W, 1998). Drugi randomizirani trijali sa primenom cisplatina u IP i adjuvantnoj hemoterapiji i kod pacijenata sa peritonealnom karcinomom nisu pokazale prednosti u preživljavanju (Karpeh MS, 2001; Mansfield PF, 2003). Kontinuirana hipertermička peritonealna perfuzija (continuous hyperthermic peritoneal perfusion - CHPP) je primenjena kod pacijenata sa karcinomom želuca i u adjuvantnom i u palijativnom pristupu. Ovaj metod se oslanja na sinergiskom efektu citotoksične hemoterapije i hipertermije. Nekoliko studija je prikazalo CHPP sa mitomycin-om C nakon resekcije karcinoma želuca. Iako su mnogi od ovih trijala mali, neki od njih pokazuju prednosti u preživljavanju CHPP nasuprot samom hirurškom tretmanu (Karpeh MS, 2001; Mansfield PF, 2003). Približno, sve ove studije radije porede IP ili CHPP terapiju sa samostalnim hirurškim tretmanom nego standardnu adjuvantnu terapiju koja je objašnjena ranije. Agresivni pristup za pacijente sa ekstenzivnom bolesti ograničenom na peritonealnu šupljinu u vidu citoreduktivnog peritonealnog hirurškog pristupa (debulking) sa intraperitonealnom hipertermijskom hemoterapijom kod strogo selektovanih pacijenata sa peritonealnom karcinomom je predmet intenzivnih studija (Jähne J, 2001; Beaujard AC, 2000; Yonemura Y, 2005).

Parietal peritonectomy
 Left subdiaphragmatic peritonectomy
 Right subdiaphragmatic peritonectomy
 Pelvic peritonectomy
 Peritonectomy of abdominal wall
 Visceral peritonectomy
 Total gastrectomy, splenectomy, omentectomy
 Cholecystectomy
 Colectomy and removal of large bowel mesentery
 Total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy
 Resection of small bowel and bowel mesentery

Tabela 14. Procedure parijetalne i visceralne peritonektomije.
 (Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N.
 Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and
 chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 370-375.)

Procedura „debulking-a” obuhvata proširenu gastrektomiju, kompletnu peritonektomiju sa maksimalnom citoredukcijom vidljivog tumora, instilaciju toplog mitomicyn-a C u kombinaciji sa cisplatin-om i etoposid-om. Kompletna citoredukciju se postiže kod 11% pacijenata, sa prosečnim jednogodišnjim preživljavanjem.

2.11.2. NEOADJUVANTNA TERAPIJA

Neoadjuvantna ili preoperativna terapija ima nekoliko teoretskih prednosti i učestalo se primenjuje u tretmanu različitih gastrointestinalnih karcinoma. Ove prednosti uključuju poboljšanje tolerancije pacijenta, povećanje oksigenacije u okolini tumora, uklanjanje tretiranog tkiva, raniju početnu sistemsku terapiju (u slučaju preoperativne hemoterapije), potencijalno smanjenje primarnog tumora, mogućnost postizanja boljeg patohistološkog nalaza resekcionih margina i evaluaciju terapijskog odgovora i prognostičkih informacija u planiranju buduće terapije.

2.11.2.1 NEOADJUVANTNA HEMOTERAPIJA

Preoperativna hemoterapija može biti primenjena sa prihvatljivim stepenom toksičnosti i bez povećanja pojave operativnih komplikacija i mortaliteta (Karpeh MS, 2001; Mansfield PF, 2003; Lim L, 2005). Celokupno preživljavanje u ovim trijalima je generalno poboljšano u poređenju sa prethodnim studijama. U nekoliko trijala je saopšteno da je odgovor na hemoterapiju značajan prediktor preživljavanja (Karpeh MS, 2001; Mansfield PF, 2003; Lim L, 2005). Preliminarni rezultati male randomizirane studije od 107 pacijenata nakon neoadjuvantne primane etoposid-a, cisplatina i 5-FU ili samostalnog hirurškog tretmana iz 1996. godine nisu pokazali signifikantnu razliku u stopi vremena preživljavanja (Kang YK, 1996). Skorašnji preliminarni rezultati kontrolisanog randomiziranog perioperativnog (pre- i post-) hemoterapijskog MAGIC trijala iz Velike Britanije na 503 pacijenta sa adenokarcinomom želica i/ili distalnog jednjaka kod kojih je sprovedena preoperativna ECF, hirurška resekcija, limfovaskularna disekcija i postoperativna ECF nasuprot samostalnom hirurškom tretmanu su pokazali da je pojava postoperativnih komplikacija, mortalitet i dužina bolničkog lečenja bile slične u obe grupe (Allum W, 2003). Hemoterapija je uključivala ciklus od 21-dnevne primene epirubicin-a (50 mg/m²), cisplatin-a (60 mg/m²) i kontinuiranu infuziju 5-FU (200 mg/m² dnevno (ECF) aplikovano u tri pre- i postoperativna ciklusa. Visoka proporcija pacijenata u grupi sa hemoterapijom koji su bili podvrgnuti kurativnoj resekciji (79% nasuprot 69%, P=0,018) su imali signifikantno smanjenje tumora na operativnom materijalu, kao i signifikantno niži T i N stadijuma (Allum W, 2003). Preogresija slobodnog preživljavanja unutar 2 godine bila je signifikantno poboljšanja u ECF grupi (45% nasuprot 30%,

P=0,002), ali poboljšanje opšteg preživljavanja nije dostiglo sasvim statističku signifikantnost (48% nasuprot 40%, P=0,063; rizična stopa, 0,08; 95% intervalom poverenja, 0,63 prema 1,01)(Allum W, 2003). Iako su ovi rezultati preliminarni i zahtevaju duži period praćenja, oni sigurno sugerišu na benefit perioperativne hemoterapije sa propisanim ECF kod pacijenata sa operabilnim karcinomom želuca.

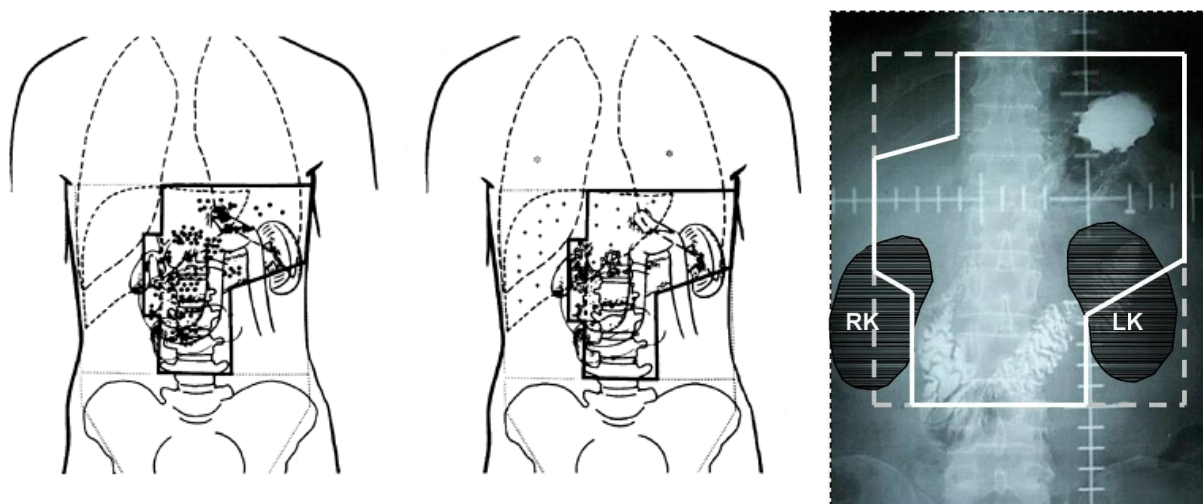
2.11.2.2. NEOADJUVANTNA RADIOTERAPIJA

Iako retko primenjena bez sistemske hemoterapije, preoperativna radioterapija pokazuje benefit u nekoliko izveštaja. Veliki ranomizirani trijal iz Kine u izveštaju na 360 pacijenata koji su bili podvrgnuti preoperativnoj radioterapiji nasuprot samostalnoj hirurškoj resekciji je pokazao da je grupa sa radioterapijskim tretmanom imala višu opštu stopu resekcije (89% nasuprot 79%, P<0,01) i stopu 10-ogodišnjeg preživljavanja (20% nasuprot 13%, P<0,009)(Zhang ZX, 1998). Smanjenje veličine tumora i limfonodalnog stadijuma su takođe zabeleženi i ali ne i povećanje operativnog mortaliteta sa primenom preoperativne radioterapije (Zhang ZX, 1998). Manji randomizirani trijali na 78 pacijenata sa preoperativnom radioterapijom, hirurgijom i intraoperativnom radioterapijom, ili samostalnom hirurgijom su pokazali da je kod pacijenata sa pozitivnim limfnim nodusima u T4 stadijumu vreme preživljavanja signifikantno poboljšano sa propisanim radioterapijskim modalitetom, ali bez povećanja perioperativnog mortaliteta i morbiditeta (Skoropad VY, 2000).

2.11.2.3. NEOADJUVANTNA HEMORADIOTERAPIJA

Na osnovu rezultata neoadjuvantne hemoradioterapije u tretmanu ostalih karcinoma, uključujući karcinom ezofagusa i kolona, multimodalni tretman obuhvata preoperativnu hemoterapiju i radioterapiju. U studiji Anderson Cancer Center-a Phase II trial-a RTOG 9904 koja je obuhvatila 24 pacijenta sa karcinomom želuca istovremeno su tretirani infuzijom 5-FU (200 mg/m² dnevno, infuzija 1-21 dana) sa cisplatin-om (20 mg/m² dnevno, 1-5 dana) u dva ciklusa sa 45 Gy u 25 frakcija eksterne usmerene radioterapije i istovremeno svakog meseca sa 5-FU (300 mg/m²) i paclitaxel-a (45 mg/m²)(Lowy AM, 2001). Hirurški tretman je sproveden 4 do 6 nedelja kasnije kod 19 pacijenata (79%) sa D2 limfadenektomijom i intraoperativnom radioterapijom (10Gy). Dva pacijenta (11%) je imalo kompletan patološki odgovor dok su 12 (63%) imali najveći benefit tretmana (Lowy AM, 2001). Drugi trijal istog autora je obuhvatio 34 pacijenata koji su bili tretirani sa 5-FU, folnom kiselinom, cisplatinom i radioterapijom (45Gy)(Ajani A, 2004). Hirurška resekcija nakon ove preoperativne pripreme je bezbedna sa kompletnim patološkim odgovorom u 30% i parcijalnim patološkim odgovorom u 24% (Ajani A, 2004).

Radiološka onkološka terapijska grupa (Radiation Therapy Oncology Group - RTOG 9904) je u svom trijalu istraživala idukcije hemoterapije sa cisplatinom, 5-FU i folnom kiselinom, praćene radioterapijom zajedno sa 5-FU u preoperativnom tretmanu i posledičnom hirurškom resekcijom (Lim L, 2005). Ovaj trijal je završen, ali se njegovi rezultati očekuju u bliskoj budućnosti. Zato što su većina ovih trijala mali i nerandomizirani teško je doneti definitivnu preporuku o izvođenju velikih prospektivnih randomiziranih trijala. Stoga pacijenti sa resektabilnim karcinomom želuca trebalo bi da budu podvrgnuti preoperativnoj hemoradioterapiji samo kao deo kliničkog trijala. Međutim, u pogledu ovih obećavajućih preliminarnih rezultata pacijenti sa lokalno uznapredovalim karcinomom želuca trebaju biti razmatrani za preoperativnu hemoradioterapiju u cilju smanjenja veličine tumora i ako ove tvrdnje za sada ostaju bez dokaza.



Slika 101. Grafički i radiološki prikaz šablona polja dejstva adjuvantne postoperativne radioterapije. (Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982; 8(1): 1-11.)

2.11.3. PERSPEKTIVA SISTEMSKE TERAPIJE KARCINOMA ŽELUCA

Osnovna strategija u cilju postizanja napredka buduće hemoterapije karcinoma želuca je optimizacija propisanih konvencionalnih citotoksičnih agenata i inkorporacija novih aktivnih agenata, naročito „target-nih” agenata za karcinom želuca. Trenutno je u toku nekoliko studija koje irinotecan ili texan inkorporišu u svoju terapijsku osnovu.

2.11.3.1. CILJNA „TARGET” TERAPIJA

Sa ogromnim napretkom u molekularnoj i celularnoj biologiji identifikovan je veliki broj „target-nih” molekula kod različitih tumora. Ovi „target-ni” molekuli mogu biti napadnuti i uništeni od strane drugih antitela ili malih molekula.

2.11.3.1.1. CILJNI „TARGET-NI” AGENTI HUMANOG EPIDERMALNOG FAKTORA RASTA RECEPTOR FAMILIJE (EGFR)

Identifikovano je četiri humanih epidermalnih faktora rasta receptora (epidermal growth factor receptor - EGFR). Ova familija se sastoji od tirzin kinaze faktora rasta receptora koji regulišu signal transdukcije u ćelijskim procesima proliferacije, diferencijacije i apoptoze (Karamouzis MV, 2007).

EGFR je 170-kDa transmembranski protein sa „intrinsic” tiroznom kinaznom aktivnošću i ima najmanje četiri člana familije: EGFR, erbb-2 (koji se označava i neu i HER), erbb-3 i erbb-4. Ove familije regulišu ćelijski rast, proliferaciju i diferencijaciju, primarno tkivno epitelno poreklo. Kada se članovi porodice EGF vežu za receptor EGFR familije, tirozin kinaza domen receptora podleže fosforilaciji i pokreće kaskadu biohemijskih reakcija, rezultujući signalom transdukcije. EGFR signalni sistem je regulativan u normalnim tkivima a njegova prekomerna ekspresija, mutacija ili prekomerna produkcija u neoplastičnim bolestima. Brojni agenti koji se vezuju za i inhibišu EGFR su testirani i evaluirani u tumorima (Karamouzis MV, 2007).

Gefitinib, mali molekul inhibitor tirozin kinaze, blokira EGFR i prvi je istraživani u pojedinačnoj agent terapiji karcinoma želuca. Studije su pokazale da ovaj agent ima veoma umerenu aktivnost. Faza II studije sa erlotinib-om, sledećim EGFR tirozin kinaznim inhibitorom je pokazala stopu odgovora od 9% (Dragovich T, 2006). Ovo je navelo istraživače da prošire studiju EGFR inhibitora sa trastuzumab-om (Herceptin)(antitela protiv HER-2/neu). U toku je velika Faza III randomizirane studije od 2691 pacijenta, koji su podvrgnuti cisplatin-om ili analogom pirimidin-a ili istim agentom sa dodatkom Herceptin-a. Od ovih 2691 pacijenta, 584 (21,7%) su bili pozitivni za HER-2/neu. Međutim, kada su različiti subtipovi karcinoma bili razmatrani, karcinom gastroezofagealne spojnice je imao HER-2 pozitivnost od 34,8% procenjeno histohemijski, dok je samo 19,8% karcinoma želuca bilo HER-2/neu pozitivno. Kod pacijenata sa intestinalnim tipom tumora, 31,8% je imao HER-2/neu pozitivnost u poređenju sa samo 6,2% pacijenata sa difuznim tipom tumora (Bang Y, 2008). Ove studije su ilustrovale da adenokarcinomi gastroezofagealne spojnice imaju različit biološki razvoj i stoga one mogu biti više odgovoriti „target-noj” terapiji.

Nedavno, faza II studije sa cetuximab-om (antitelo protiv EGFR) u kombinaciji sa 5-FU/leucovorin-om plus irinotecan-om (FOLFIRI) je objavila obećavajuću stopu odgovora od 42% sa srednjim vremenom progresije od 8 meseci. Cetuximab je sada često kombinovan sa drugim agentima dovodeći do visokog odgovora, koga treba potvrditi u randomiziranim trijalima (tabela 15)(Milas L, 2005; Pinto C, 2007). Lapatinib je dvostruki inhibitor tirozin kinaznog domena 1 i 2 HER-2/neu i interferira sa autofosforilacijom. Lapatinib pokazuje pozitivnu aktivnost protiv HER-2/neu karcinoma dojke kada je u kombinaciji sa hormonskom terapijom, kao i u kombinaciji sa capecitabin-om. Faza I studije lapatinib-a i slabog paclitaxel-a kod karcinoma želuca je u toku i predložene su od drugih studija.

Agent		Outcomes (%)
I. EGFR inhibitor	Gefitinib	SD 18
	Erlotinib ^a	CR 1
	Matuzumab	PR 8
		SD 39
II. Anti-angiogenesis	Bevacizumab	SD 38
	Sunitinib	PR 5
		SD 36

^a All GE junction adenocarcinomas.

CR, complete response; PR, partial response; SD, stabilization of disease. Trastuzumab (Herceptin) is currently being evaluated.

Tabela 15. Tabela prikaz rezultata odgovora „target-ne” terapije kod uznapredovalog karcinoma želuca. (Gore RM. Gastric Cancer. Contemporary Issues in Cancer Imaging. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo, Delhi, Dubai, Tokyo: Cambridge University Press, 2010.)

2.11.3.1.2. CILJNI „TARGET” AGENTI VASKULARNOG ENDOTELIJALNOG FAKTORA RASTA (VEGF)

Jedna od prvih studija „target-nih” komponenti je bila sa bevacizumab-om, humanizovano monoklonalno antitelo koje se vezuje za ligand vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (vascular endothelial growth factor - VEGF). Bevacizumab je izražen u solidnim tumorima i tumorima stromalnih ćelija (Lieto E, 2008). VEGF inhibitori pokazuju signifikantnu aktivnost u kolorektalnom karcinomu u kombinaciji sa hemoterapijom. Faza II trijala bevacizumab-a u kombinaciji sa irinotecan-om i cisplatin-om je sa stopom odgovora od 65% (Shah MA, 2006). Bevacizumab može uzrokovati ozbiljne sporadične efekte uključujući srčanu i cerebralnu ishemiju, bolesti srca kao i perforacije želuca. Venozni tromboembolizam je takođe poznata komplikacija (Elice F, 2008). Postoji randomizirani trijal koji poredi capecitabine plus cisplatin sa bevacizumab-om koji je prva terapijska linija. U fazi razvoja su mali molekuli inhibitora VEGF receptora tirozin kinaze. Sunitinib, koji ima signifikantnu antitumorsku aktivnost ka ćelijama karcinoma bubrega je pokazao skromnu aktivnost protiv ćelija karcinoma želuca (Bang Y, 2008).

2.11.3.2. OSTALI CILJNI „TARGET” AGENTI

Ostali agenti uključujući inhibitore mTOR („mammalian target” rapamycin-a) su trenutno predmet proćavanja njihove efikasnost kod karcinoma želuca (Lang SA, 2007). c-MET (MET or MNNG HOS Transforming gene) protoonkogen kodira transmembranski tirozin kinaza receptor hepatocitng faktora rasta (hepatocyte growth factor receptor - HGFR), može igrati ulogu u karcinomu želuca. MET je genski simbol za HGFR. Visok nivo MET ekspresije korelira sa recidivom i sniženim preživljavanjem kod nekoliko tumora uključujući karcinome pluća i želuca. (Nakajima M, 1999); agenti koji su „target” uvećanja c-MET, trenutno se evaluiraju (Christensen JG, 2003). Naposljetku, NF-kappa-B familija koji indukuje transkripciju faktora je uključena u tumorskom rastu, angiogenezi, metastaziranju, kao i inflamaciji. Zbog njihovog diverznog efekta inhibišući NF-kappa-B je sa pozitivnim i sa negativnim dejstvom, ali on može biti „target-ni” posredstvom proteaznih inhibitora poput bortezomib-a. Faza II trijal sa ovim agentom pokazaju umereni efekat kod karcinoma želuca (Ohtsu A, 2008; Cervantes A, 2008).

2.12. KVALITET ŽIVOTA NAKON TOTALNE GASTREKTOMIJE ZBOG KARCINOMA ŽELUCA

2.12.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE KVALITETA ŽIVOTA

Pojam kvaliteta života (Quality of life - QoL) se zasniva na definiciji zdravlja Svetske Zdravstvene Organizacije (World Health Organization - WHO) i podrazumeva merenje promena u fizičkom, funkcionalnom, mentalnom i socijalnom zdravlju. Kvalitet života je izrazito subjektivni parameter, dok je njegova procena izrazito subjektivna kategorija zasnovana na pacijentovom doživljavanju bolesti i načinu njenog lečenja. QoL se može definisati i kao razlika između željenog i postojećeg nivoa zdravlja i predstavlja subjektivnu realnost, koja se razlikuje od objektivne realnosti koju procenjuje lekar.

Zdravlje i bolest su u suštini apstraktni pojmovi koji su nužno povezani i čine jedinstvo u svojim suprotnostima. Od strane WHO je prihvaćena definicija zdravlja kao stanja potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti ili telesnih nedostataka. Samim tim zdravlje uključuje psihosomatsku i socijalnu komponentu. Procena zdravlja se zasniva na proceni dinamičke ravnoteže organizma, normalnoj regulaciji i koordinaciji funkcija, održavanju sposobnosti prilagodjavanja na spoljašnje i unutrašnje uticaje i sa normalnim osobinama karakterističnim za životnu dob, pol i rasu. Bolest je apstraktni pojam koji se karakteriše etiologijom, patogeneom i kliničkom simptomatologijom, ali se tok bolesti razlikuje individualno od pacijenta do pacijenta. Moderna medicina je ostvarila značajan napredak u dijagnostici i tretmanu bolesti. Bolest ima sledeće karakteristike: subjektivni osećaj tegoba, neugodnosti ili bola, objektivna nemoć za rad i oštećenje funkcije organa, skraćeno očekivano trajanje života ili lošiji kvalitet života. Tradicionalno, uspešnost lečenja se meri krajnjim kliničkim ishodom: preživljavanje, stepen reagovanja na lečenje, progresija bolesti, pogrešno lečenje, stopa smrtnosti, dužina boravka u bolnici i moguće komplikacije.

Definisanje kvaliteta života je kompleksna kategorija i ne postoji zvanično prihvaćena definicija QoL kao ni zvaničnih skala za merenje. Najznačajniju definiciju QoL je dala WHO po kojoj kvalitet života predstavlja merenje promena u fizičkom, funkcionalnom emocionalnom, mentalnom i socijalnom zdravlju. WHO je okarakterisala QoL kao individualnu percepciju sopstevnog statusa u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima te individue žive a u korelaciji sa njihovim ciljevima, očekivanjima, standardima i brigama. To je širok koncept koji na kompleksan način utiče na nečije fizičko zdravlje, psihičko stanje, socijalne odnose, odnose sa okolinom i nivo nezavisnosti. Interesovanje za kvalitet života proisteklo je iz mogućnosti produženja ljudskog veka, ali i iz činjenice da ljudi žele da žive kvalitetnije, a ne samo da preživljavaju.

QoL je u kratkoj primeni u medicinskoj praksi i prvi put je upotrebljen 1960. godine, a ključna reč u medicinskoj literaturi se javlja 1977. godine u „Medline”. Svoj procvat doživljava sa razvojem specijalizovanog časopisa „QoL Research” (Dananjaya S. 2004). Prednost QoL studija je da sada lekar lakše može da uvidi pacijentove stavove i težnje, a lekari su za uzvrat postali osetljivi na pacijentove potrebe i naučili da bolje komuniciraju sa pacijentima. Ovo se smatra jednim stepenikom više od samog preživljavanja i korakom napred u filozofiji lečenja (Schipper H, 1996).

Interesovanje za QoL onkoloških bpacijenata u međunarodnim naučnim krugovima je poslednjih godina u porastu. Temi QoL je posvećen veliki broj studija priznatih svetskih časopisa i održanih kongresa. Peživljavanje pacijenta i QoL je najvažniji stav komparativnih kliničkih trijala. Procena QoL pruža lekaru i pacijentu važne informacije i pomoći u identifikaciji adekvatnog tretmana. Evaluacija QoL nezavisno od performans statusa može biti značajan prognostički faktor.

Koncept QoL uključuje nekoliko segmenata:

- radni i funkcionalni kapacitet - obuhvata svakodnevne aktivnosti, radne navike i rekreacione aktivnosti,
- ekonomska komponenta - omogućuje dobar standard življenja,
- socijalne funkcije - u sebi ujedinjuju profesiju kao i svakodnevnu komunikaciju sa prijateljima, kolegama, porodicom i sa društvom uopšte,
- intelektualne funkcije - obuhvataju mentalnu svežinu, kognitivne funkcije, očuvanu memoriju i razne intelektualne performanse,
- emocionalni status - pacijent oslobođen osećaja straha, teskobe, depresije i nezadovoljstva.

Postavljanje dijagnoze biološki neizlečivih bolesti koje limitiraju život, ima negativne psihičke efekte na pacijente, što negativno utiče na njegov kvalitet života. Uočena je smanjena radost i zadovoljstvo življenja na radnom mestu i kod kuće, veća zabrinutost za celokupno zdravstveno stanje, smanjen osećaj nezavisnosti kao i smanjenje svakodnevni aktivnosti. Na QoL ne utiču samo aplikovani lekovi nego i u jednom širem kontekstu, unutrašnja dinamika, tj. subjektivni doživljaj pacijenta, razna socijalna kretanja, promena načina života, običaja i odnosa. Kvalitet života postaje sastavni deo pacijentovog življenja. Danas više niko ne sumnja u postojanje pojma kvaliteta života, jer je kvalitet života postao sastavni deo lečenja, odnosno, javlja se kao jedna nova kategorija dajući lečenju posebnu dimenziju i značenje. Individualne karakteristike i svojstva pacijenta, kako fizička tako i psihička, dolaze u prvi plan (Kobayashi D, 2011).

Status zdravlja se vrlo često poklapa sa komponentama QoL i to se smatra kvalitetom života u kontekstu zdravlja (Health related quality of life - HRQOL). HRQOL i QoL se često koriste u međusobnoj sprezi a odnose se na multidimenzioni stav koji podrazumeva pacijentovu percepciju i negativnih i pozitivnih aspekata lečenja u najmanje četiri dimenzije: fizičkoj, funkcionalnoj, emotivnoj i socijalnoj funkciji, zajedno sa simptomima bolesti i terapijskim tretmanom (Conroy T, 2006).

QoL predstavlja generičko, ali i merenje specifično za bolest. QoL podaci pružaju direktne smernice za poboljšanje pacijentovog stanja usmerene za dalji tok lečenja. Generičko merenje se koristi kod svih bolesti i oboljenja. Skorovanje ovih merenja dopuštaju poređenja među grupama pacijenata sa identičnim dijagnozama, ali sa različitim gradusom bolesti ili pacijenata u različitim zemljama, između pacijenata dva gradusa sa različitim bolestima, ali i između grupe koja je obolela od neke bolesti i kontrolne grupe zdravih ljudi.

2.12.2. EVALUACIJA KVALITETA ŽIVOTA

Evaluacija QoL se zasniva na komparaciji rezultata kvaliteta života pacijenta pre i posle onkohirurškog tretmana maligne bolesti. Suprotna su mišljenja brojnih autora da li evaluaciju QoL treba sprovoditi nakon primene tretmana ili u toku praćenja toka bolesti, odnosno u drugoj ili trećoj fazi studije QoL (Roila F, 2001). Evaluacija QoL u drugoj fazi kliničkih studija je diskutabilna jer ne omogućava mogućnost razlikovanja između negativnog uticaja toksičnog dejstva onkološkog tretmana i pozitivnog uticaja kontrole simptoma maligne bolesti. Evaluacijom QoL u trećoj fazi kliničkih trajala može se izvesti zaključak o efikasnosti jednog od tretmana sa davanjem prednosti onkološkom tretmanu, koji može da produži vreme preživljavanja, poboljša QoL i performans status (Cascinu S, 2001).

Realizacija evaluacije kvaliteta života uslovlila je nastanak velikog broja upitnika. Upitnici su po svom karakteru individualni ili multidimenzionalni, dok po svojoj nameni specifični za oblast ili tip kliničkog istraživanja. Kako pacijenti predstavljaju najadekvatniji izvor informacija za sopstveni QoL, pacijentov lični izveštaj je uobičajeno sredstvo procene QoL. Ne postoji konsenzus

o tome koji je upitnik procene najprikladniji jer nisu svi upitnici pokazali prihvatljiva psihometrijska svojstva poput pouzdanosti i validnosti. Danas su u primeni mnogobrojni standardizovani testovi i uputnici za evaluaciju simptoma, emocionalnog statusa, intelektualnih i kognitivnih funkcija, kao i osećaj dobrog fizičkog i psihičkog stanja i uopšte osećanja zadovoljstva životom. Lèplege i Hunt su mišljenja da je evaluacija QoL pragmatična jer može da: informiše pacijenta šta može da očekuje od tretmana, opisuje razlike kvaliteta života kod različitih tretmana, naknadno obezbeđuje osnovno merenje sa potencijalnom prognostičkom značajnošću, informiše kliničara na koji način bolesnik doživljava toksičnost tretmana, ukazuje na situaciju u kojoj psihosocijalne intervencije mogu biti korisne i dopunjava dokumenta pacijenta sa dijagnozom i tretmanom (Lèplege A, 1997). Tamburini smatra da su upitnici koji se odnose na kvalitet života više korišćeni u istraživanjima nego u kliničkoj praksi, ali mogu poboljšati komunikaciju između lekara i pacijenta i istaći zahteve pacijenta u pogledu antitumorske i simptomatske terapije (Tamburini M, 2001).

Neophodni atributi svih instrumenata za evaluaciju kvaliteta života uključuju: reproducibilnost, validnost, senzitivnost i interpretabilnost. Reproducibilnost je veština dobijanja istih rezultata u ponovljenim trajalima pod istim uslovima. Validnost je tačnost sa kojom merimo ono što je predloženo za merenje. Senzitivnost je veština za detekciju klinički signifikantnih promena u narednom periodu. Interpretabilnost je veština predviđanja rezultata koji mogu imati smisao. U većini kliničkih trajala evaluacija QoL se vrši putem upitnika koje pacijent sam popunjava, mada mogu biti korišćene i druge tehnike kao što su lični i telefonski intervjui i drugo. Pokušaj evaluacije kvaliteta života proizveo je nastanak brojnih skala koje su po svom karakteru individualni ili multidimenzionalni, a po svojoj nameni specifični za određenu oblast ili za određeni tip kliničkog istraživanja. Multidimenzionalne skale teže da obuhvate većinu dimenzija poremećenog zdravlja i uglavnom obuhvataju: simptome i znake oboljenja, neželjene efekte lečenja, funkcionalnu sposobnost, socijalne interakcije, psihološko prilagodjavanje na bolesti, seksualnost, telesni izgled i niz drugih dimenzija zavravlja (planovi i nade za budućnost, emocionalni život, satisfakciju lečenjem i dr.).

Radi obezbeđenja validnosti i pouzdanosti upitnik koji se koristi u evaluaciji QoL bi trebalo da ispuni određene zahteve: da procena obuhvata jednu ili više dimenzija kvaliteta života na pouzdani način, da ga pacijenti mogu razumeti i lako popuniti, da su sva pitanja prihvatljiva za pacijente, da se skor lako obračunava, da se može ponovo koristiti u longitudinalnim studijama, da je dovoljno osetljiv za otkrivanje promena u vremenu i da se skala može kompjuterski obrađivati.

Trenutno ne postoji nijedan univerzalan multidimenzionalni upitnik. U oblasti onkologije se najčešće preporučuju:

- European Organization of Research on Treatment of Cancer (EORTC) Quality of life Quesitonnaire Core 30 Items (QLQ-C30),
- Functional Assessment of Cancer Therapy-General version (FACT-G),
- Rotterdam Symptom Checklist (RSCL),
- Symptom Distress Scale (SDS),
- Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS),
- Memorial Pain Assessment Card (MPAC),
- Edmonton Symptom Assessment Scale (CSAS),
- M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI),
- Mc Gill Quality of Life (MQOL) Quesitonnaire
- Mc Gili Pain Quesitonnaire (MPQ),
- Brief Pain Inventory (BPI),
- QL Quesitonnaire (Splitzer index)
- Karnofsky index,
- Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20),
- Brief Faligue Invenlory (BFI).

Danas je validno više od 600 QoL upitnika, ali su manje više modifikacija i kombinacija prethodno navedenih (Ballatori E, 2001).

Upitnici se mogu klasifikovati u 3 glavne kategorije:

- generički: Sicknes impact profile (SIP), Nothingem health profile (NHP),
- simptomatski fokusirani: Gastrointestinalni indeks kvaliteta života- GIQLI, Rotterdam-ska lista provera (RSCL),
- specijalizovani za kancer: FACT-G (Assesment of Cancer Therapy-general), FLIC (Functional living index) i EORTC.

Više od 10% pacijenata koji participiraju u istraživanjima QoL imaju problema pri popunjavanju upitnika. Kod starijih osoba sa nižim nivoom edukacije i višim stadijumu maligne bolesti, kao i niskim performans statusom, ovaj procenat je uvećan. U longitudinalnim studijama kod pacijenata sa progresijom maligne bolesti postoji visoka incidenca odustajanja, uzrokujući nedoslednost dobijenih rezultata (Ballatori E, 2001). U evaluaciji QoL pacijenata sa malignom bolešću je važan odnos i komunikacija između lekara i pacijenata.

2.12.3. EVALUACIJA UPITNIKA KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA SA KARCINOMOM ŽELUCA

Kod karcinoma želuca konkretno, tema QoL je praktično neistražena. Nedavni sporadični radovi u vodećim svetskim časopisima koji istražuju problematiku karcinoma želuca retko navode QoL, dok ciljna istraživanja QoL karcinoma želuca skoro da ne postoje. QoL karcinoma želuca je u oštrm kontrastu sa na primer, karcinomom dojke, kod koga su metode istraživanja QoL dobro razvijene i proverene.

Dugogodišnje preživljavanje nakon totalne gastrektomije i ekstenzivne sistemske limfadenektomije zbog karcinoma želuca je u porastu kao rezultat ranog otkrivanja, poboljšanja hirurških tehnika i neposrednjog postoperativnog tretmana. Iako se kod pacijenta nakon totalne gastrektomije može postići eradikacija samog karcinoma želuca, česta je pojava prisustva neposrednih i udaljenih postoperativnih simptoma i funkcionalnih poremećaja, odnosno pojava tkz. postgastrektomijskog sindroma. Dakle, imperativ je da se pacijentima nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca postigne što veći nivo QoL.

Precizna procena QoL u kontekstu zdravlja kod pacijenata sa kancerom želuca je neophodna informacija za dalje lečenje i tretman fizičkog, emotivnog i socijalnog zdravlja. Evropska organizacija za istraživanje i tretman karcinoma (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC) je međunarodna neprofitna organizacija sa naučnom delatnošću u oblasti istraživanja karcinoma, osnovana 1962. godine od strane evropskih specijalista onkologa, hirurga, radiologa, patologa, imunologa, itd., od kojih je jedan bio belgijski profesor Henri Tagnon. Sedište organizacije se nalazi u Briselu. EORTC upitnici za kvalitet života (QLQ) su integrisani sistemi za procenu zdravstvenog stanja u vezi kvaliteta života (QoL) pacijenata obolelih od karcinoma u primeni kod međunarodnih kliničkih ispitivanja. EORTC je u prethodnoj deceniji razvila detaljni opšti onkološki upitnik (EORTC QLQ-C30) i specifičan upitnik koji se odnosi na QoL kod karcinoma želuca (EORTC QLQ-STO22)(<http://groups.eortc.be>).

2.12.3.1. EORTC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE CORE 30 ITEM - EORTC QLQ-C30

EORTC je 1987. godine razvila kao proizvod više od jedne decenije istraživanja QLQ-C30 kao opšti upitnik u evaluaciji QoL pacijenata sa širokim spektrom karcinoma (Aaronson NK, 1993). QLQ-C30 upitnik se od 1993. godine sastoji od devet skala sa ukupno 30 obeležja, razvijen za evaluaciju QoL onkoloških pacijenata. Preveden je i validan na 81 jezik i primenjivan u više od 3000 studija širom sveta. Trenutno je danas aktuelna najnovija verzija QLQ-C30 verzija 3.0. Ona je dopunjena modulima bolesti specifičnih za npr. karcinom dojke, pluća, glave i vrata, jednjaka, želuca, jajnika, karcinom grlića materice, multiplog mijeloma, ezofagogastričnog prelaza, prostate, debelog creva, metastaza jetre, debelog creva i karcinoma mozga koji se distribuiraju iz sedišta EORTC QoL. Specifični moduli QoL predviđeni za druge bolesti su u fazi razvoja.

EORTC QLQ-C30 sadrži: funkcionalne skale (funkcionalne, kongnitivne, emocionalne i socijalne), skale simptoma (zamor, bol, mučnina i povraćanje), opšte zdravstveno stanje, skale kvaliteta života, kao i nekoliko opštih simptoma. Određivanje obeležja je od 1 (ni malo) do 4 (veoma), ili od 1 (vrlo siromašno) do 7 (odlično). Ukupan scor je od 0-100 (Aaronson NK, 1993).

2.12.3.2. EORTC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE CORE STO22 ITEM - EORTC QLQ-STO22

QoL kod pacijenata sa neoplazmama gastrointestinalnog trakta uslovljen je gubitkom jednog organa ili jednog njegovog dela i funkcije, kao i pojavom simptoma u vidu anoreksije, vomitus-a, regurgitacije i dijareje. Za svaki određeni abdominalni organ QoL je varijabilan i zahteva određeni postupak. Različite grupe autora predlažu određene specifične upitnike za svaki od tipova karcinoma.

EORTC je formirao specifični modul QLQ-STO22 za pacijente sa karcinomom želuca sa 22 obeležja podeljenih u pet skala: disfagija, bol, refluks, dijetetska restrikcija i specifični emocionalni problemi od značaja za karcinom želuca i njegov tretman (Vickery CW, 2000). QLQ-STO22 upitnik je preveden na nekoliko svetskih jezika. Posle razvoja prvobitnog modula koristeći standardne smernice sa psihometrijskim obeležjima testirana je klinička validnost QLQ-STO22 na međunarodnom uzorku pacijenata sa karcinomom želuca. Na osnovu ovih rezultata, napravljene su male promene na skalama obeležja disfagije i ograničenja ishrane, odnosno dijetetske restrikcije. Promene se odnose na stavku u nelagodnostima prilikom jela prvobitno uključene u skali disfagije prebačene u skalu bola, dok je stavka u vezi sa promenom ukusa, koja je bila uključena u skalu ograničenja ishrane promenjena u jednoj karakteristici. Pored toga, iako stavke o pitanjima, posebno vezanih za „dumping sindrom”, koje su ispitane u studijama u početnim fazama razvoja EORTC i bile isključene iz modula QLQ-STO22, kao i odgovori na mišljenje pacijenata o malignoj bolesti sada su sastavni deo upitnika (Vickery CW, 2001).

Nedavne studije sa analizama QoL u poznatim grupama poređenja pokazala su da je QLQ-STO22 modul pouzdan, validan i da razlikuje klinički različite grupe pacijenata sa karcinomom želuca (Kobayashi D, 2011).

2.13. PROGNOZA KARCINOMA ŽELUCA

Prognoza karcinoma želuca je u zavisnosti od mnogobrojnih patoloških faktora, kao što su: histopatološki tip, dubina invazije, odnos karcinoma sa stromom, histološki model rasta, limfonodalna angažovanost, limfatična i vaskularna invazija i tumorska lokalizacija, sa TNM „staging-om” kao glavnim prognostičkim faktorom i stepenom limfonodalnih metastaza (Yokota T, 2004). Napredak dijagnostike i unapređenje opcija tretmana usloveli su uvećanje stepena preživljavanja kod pacijenata sa ranim karcinomom želuca. Prognoza je u korelaciji sa „staging-om”, a pogoršanje sa stepenom infiltracije karcinoma želuca (Lello E, 2007).

Globalna prognoza uznapredovalog karcinoma želuca varira od zemlje do zemlje u odnosu na Japan koji ima najbolje rezultate u tretmanu ovog karcinoma sa stopom od 50% i višom 5-ogodišnjeg preživljavanja (Noguchi Y, 1989). Ovi bolji postoperativni rezultati se objašnjavaju agresivnim japanskim hirurškim terapijskim pristupom sa ekstenzivnom i mucioznom disekcijom limfnih nodusa. Primena istovetne hirurške tehnike u zemljama Zapada (D2 gastrektomija) nije rezultovala odgovarajućim benefitom. Kod populacije Zapada bez sistemskog „screening-a” prognoza karcinoma želuca je generalno loša (Allum WH, 1989; Lawrence W Jr, 1995). Kod više od 75% slučajeva sa uznapredovalim karcinomom želuca kao jedina mogućnost izvodi se palijativna hirurška intervencija. I kod pacijenata koji se podvrgnu kurativnoj gastrektomiji globalno 5-ogodišnje preživljavanje je krajnje loše i iznosi 20-30% (Harrison JC, 1991). Mucinozni karcinom je udružen sa lošom prognozom u odnosu da ostale opšte histološke tipove (Wu CY, 1998). Perspektiva karcinoma kardije je lošija u odnosu na karcinom čitavog želuca sa stopom 5-ogodišnjeg preživljavanja u operabilnih slučajeva ispod 20% (Jakl R, 1995; Graham AJ, 1998). Srednje preživljavanje kod svih slučajeva sa karcinomom kardije, operabilnih ili neoperabilnih ove regije je samo 7 meseci (Bowrey DJ, 1999). Kod resektabilnih slučajeva kompletno uklanjanje tumora sa patohistološki potvrđenim čistim resekcionim marginama je vema značajno. Angažovanost resekcionih margina nagoveštava rani recidiv karcinoma i letalni ishod (Bizer LS, 1983). Osim ovoga, dubina tumorske invazije, broj zahvaćenih limfnih nodusa i postoperativne komplikacije su važan nezavistan prognostički faktor (Siewert JR, 1998; Fujii K, 1999). Relativno dobra prognoza ranog karcinoma želuca (early gastric cancer - EGC)(pT1) tumora je opisana u ranijem izlaganju, ali pT2 tumori ograničeni na tunica muscularis propria (takozvanih PM karcinom želuca) takođe imaju znatno bolju stopu 5-ogodišnjeg preživljavanja u odnosu na tumore koji pokazuju invaziju seroze (Harrison JC, 1991). Stopa 5-godišnjeg preživljavanja u stadijumima TMN klasifikacije, Ia, Ib, II, III, Iva i IVb je 91%, 64%, 27%, 18%, i 0%, za svaki stadijum posebno (Lello E, 2007), sa stopom preživljavanja kod pacijenata sa ranim karcinomom želuca koji je ograničen zahvatanjem tunicae mucosae ili tunicae submucosae od 90-100%, u poređenju za tumore sa infiltracijom tunicae muscularis propriae od 60-80%, i tumore sa infiltracijom tunicae subserosae ili tunicae serosae od 41-50% (Antonioli DA, 1994; Yoshikawa K, 1985; Tanaka K, 2004; Lello E, 2007). Ipak, prognoza uznapredovalog karcinoma ostaje loša, sa stopom preživljavanja ispod 23% (Tanaka K, 2004) i retko preko 15% (Stewart WD, 2003). Dubina infiltracija je u korelaciji sa prisustvom metastaza u limfnim nodusima, tako da prisustvo metastaza u regionalnim limfnim nodusima smanjuje stopu 5-godišnjeg preživljavanja kod pacijenata sa ranim karcinomom želuca sa 90% na 70% u tumora sa infiltracijom tunicae submucosae (Antonioli DA, 1994; Inoue K, 1991). Limfno-nodusni status i odnos metastaza-pozitivnih/metastaza-negativnih limfnih nodusa su najvažniji indikatori prognoze karcinoma želuca (Ichikura T, 1999; Yokota T, 2004), i N-odnos (metastaza/ispitani limfni nodusi) je validan i nezavistan prognostički faktor u velikim multi-centričnim studijama, kao i slučajevima gde je manje od preporučenih 15 limfnih nodusa bilo ispitivano (Marchet A, 2007). Stopa 5-godišnjeg preživljavanja pacijenata sa metastazama u 1-6 limfnih nodusa je 44%, smanjuje se na 30% kod 7-15 limfnih nodusa sa metastazama i završno sa 11% kod više od 15 metastaza pozitivnih limfnih nodusa. N-odnos klasifikacija 0, 1, 2, i 3 pokazuje 5-godišnje preživljavanje od 83,4%, 66,3%, 46,8%, i 19,0%, za

svakoi stadijum klasifikacije pojedinačno. Nažalost, kod najvećeg broja pacijenata sa uznapredovalim karcinomom želuca prisutne su metastaze u limfnim nodusima.

Ostali prognostički faktori uključuju limfatičnu i vaskularnu invaziju, koje su zajedno povezane sa niskom stopom preživljavanja (Hamilton SR, 2000; Yokota T, 2004), i histološka klasifikacija, difuznog tipa (Lauren-ova klasifikacija) i mukusom bogatih tumora (Goseki-eva klasifikacija) može predvideti lošu prognozu (Martin IG, 1994; Songun I, 1999; Hamilton SR, 2000). Identifikacija smanjenja ekspresije E-cadherin-a je indikator loše prognoze u studiji Chan-a, kao i Shimada-e i saradnika (Chan AO, 2001; Shimada Y, 2004), koji su pokazali povećanje serumskog nivoa katepsina B kod pacijenta sa karcinomom želuca (>129pmol/l) koji je koreliralo sa T kategorijom, prisustvom udaljenih metastaza i smanjenim stepenom preživljavanja (Ebert MP, 2005). Osim toga, Röcken je sa saradnicima dokazao da insercioni/delecioni polimorfizam u genu angiotenzin i konvertujućeg enzima utiče na tumorsku progresiju i metastatsku sklonost karcinoma želuca (Röcken C, 2005). Uticaj udaljenih molekularnih genetskih alteracija u progresiji karcinoma želuca je poslednjih godina predmet brojnih istraživanja (Becker KF, 2000; Oue N, 2004; Yasui W, 2005).

Lokalizacija i Borrmann-ova klasifikacija makromorfoloških tipova su sledeća dva značajna prognostička faktora. Karcinomi distalnog želuca imaju bolju prognozu, od karcinoma proksimalnog želuca i kardije. Borrmann tip I i II imaju bolju prognozu od tipova III i IV, nezavisno od statusa metastaza u limfnim nodusima. Oba histološka tipa i nuklearni gradus imaju uticaj na prognozu. Dobro diferentovani intestinalni tipovi su neuporedivo bolje prognoze u odnosu na difuzni. Adenokarcinom nižeg gradusa je sa boljom prognozom od višeg gradusa (Siewert JR, 2001).

Opšte 5-godišnje preživljavanje u USA od karcinoma želuca je 18,6% kod muškaraca i 25,2% kod žena (u poređenju sa 61,2% i 60,8% za preživljavanje kod karcinoma kolona)(Ries L, 1999). Statistički neobrađena srednja prosečna očekivana dužina života je 4 do 6 meseci kod pacijenta sa uznapredovalom bolesti sa metastazama u jetri i 4-6 nedelja kod pacijenata sa peritonealnom karcinomatozom (Preusser P, 1988). Podaci preživljavanja iz Japanskih studija su superiorniji od istih viđenih u zemljama Zapada, prvenstveno zbog prethodno navedene primene ekstenzivne limfadenektomije u Japanu ili zbog nižeg „staging-a” (karcinom želuca se otkriva u nižim stadijumima, I-II) u odnosu na zemlje Zapada (Hundahl S, 2000).

3. CILJ RADA

Napredtkom hirurške operativne tehnike i neposrednog postoperativnog tretmana u današnje vreme značajan broj pacijenata nakon totalne gastrektomije ima uvećano preživljavanje, tako da se konsekvence gubitkom želuca moraju prevenirati izborom optimalne rekonstruktivne procedure.

Imajući u vidu postojeće nedoumice u pogledu izbora rekonstruktivne procedure sa i bez uspostavljanja duodenalne pasaže hrane nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca na postoperativni kvalitet života pacijenata i smanjenje pojave simptoma postgastrektomijskog sindroma, cilj ovog rada je da:

- ispita i proceni da li primena rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže bitno utiče na kompleksnost operativnog zahvata (dužina operativnog zahvata i pojava intraoperativnih komplikacija (povrede krvnih sudova, jetre, žučnih puteva, pankreasa, slezine i pleure, krvarenje sa mesta ezofagojejunalne anastomoze, neadekvatno zatvaranje jejunalne vijuge, neadekvatno zatvaranje mezoa transverzalnog kolona) u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže,
- ispita i proceni da li primena rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže utiče na neposredni postoperativni morbiditet (dužina neposrednog postoperativnog hospitalnog tretmana, pojava postoperativnih komplikacija (dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze, dehiscencija duodenalnog ostatka, stenoza ezofagojejunalne anastomoze, pneumonija, intestinalna opstrukcija, intraabdominalno krvarenje, intraabdominalni apscesi, komplikacije limfadenektomije u vidu povrede krvnih sudova, limfnih sudova i nervnih gangliona) i mortalitet u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže,
- ispita i proceni da li primena rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže utiče na pojavu postgastrektomijskog sindroma (abnormalni tranzit hrane, „dumping syndrom”, alkalni refluks ezofagitis, promena kapaciteta rezervoara nedostatkom želuca, „afferent loop syndrome”, „Roux-stasis syndrome” i intestinalni dismotilitet) u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže,
- ispita i proceni da li primena rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže utiče na nutritivni status zbog pojave pankreatikocibalne asihronije (gubitak telesne težine, abnormalna asimilacija nutrijenata - maldigestija i malapsorpcija nutrijenata (malapsorpcija proteina, masti i ugljenih hidrata) i mikronutrijenata (deficit gvožđa, vitamina B₁₂ i folne kiseline; poremećaj metabolizma kalcijuma i vitamina D) u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže,
- ispita i proceni da li primena rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže utiče na izmenu crevne flore gornjeg intestinalnog trakta u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže,
- ispita i proceni da li primena rekonstruktivnih procedura nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže utiče na postoperativni kvalitet života pacijenata u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže.

4. MATERIJAL I METODE RADA

4.1. PACIJENTI

Pri sprovođenju ove prospektivne studije je ispitano 30 pacijenata nakon totalne gastrektomije i sistemske limfadenektomije zbog difuzne forme karcinoma želuca i intestinalne forme karcinoma korpusa i fundusa želuca po patohistološkoj klasifikaciji Lauren-a na Odeljenju za gastrointestinalnu hirurgiju, Klinike za opštu hirurgiju, Kliničkog centra u Nišu u periodu od 2004. godine do 2011. godine.

Ispitivanjem su komparirane dve grupe operisanih pacijenata:

- grupa od 15 pacijenata sa primenjenim rekonstruktivnim procedurama nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže, sa korišćenjem jejunalne vijuge za kreiranje konfiguracije Roux-en-Y „double tract” u uspostavljanju ezofagoduodeno-intestinalnog kontinuiteta i interpozicijom slobodnim jejunalnim transplantatom po metodi Longmire-a u uspostavljanju ezofagoduodenalnog kontinuiteta (DT),
- kontrolna grupa od 15 pacijenata sa primenjenom rekonstruktivnom procedurom bez prezervacije duodenalne pasaže nakon totalne gastrektomije sa korišćenjem jejunalne vijuge po Roux-en-Y u uspostavljanju ezofagointestinalnog kontinuiteta (RY).

Kriterijum za uključivanje u studiju je bila sprovedena radikalna totalna gastrektomija i sistemska limfadenektomija po tipu R0D2 kod pacijenata sa karcinomom želuca. Graničnu grupu činili su pacijenti sa uznapredovalim karcinomom želuca, stage T3N2M0. Pacijenti sa multiplim metastazama i karcinomom parijetalnog ili visceralnog peritoneuma, kao i infiltracijom susjednih organa su bili isključeni iz istraživanja.

4.2. METODE RADA

4.2.1. KLINIČKO ISPITIVANJE PACIJENATA

Klinička evaluacija pacijenata obuhvatala je kliničku istoriju, klinički pregled po standardnim propedeutičkim principima i metode preoperativnog dijagnostičkog standarda za karcinom želuca uključujući analize:

- standardni hemogram: broj eritrocita (RBC)(3,8-5,3 T/L), leukocita (WBC)(4,0-9,0 G/L), hemoglobin (HMG)(110-170 g/L), hematokrit (HCT)(0,36-0,56),
- biohemijski parametri krvi standardizovanim kompjuterizovanim metodama sa analizom sledećih parametara: ukupni proteini (TP)(62-81 g/L), albumini (Alb)(35-52 g/L), trigliceridi (0,70-1,70 mmol/L), holesterol (Hol)(3,90-5,20 mmol/L), glukoza (Glu)(3,9-6,1 mmol/L), gvožđe (Fe)(12,5-32,2 µmol/L), transferin (2,0-3,6 g/L), vitamin B₁₂ (187-883 pg/ml), folna kiselina (3,1-20,5 ng/ml), alkalna fosfataza (ALP)(30/120 U/L), kalcijum (Ca)(2,2-2,65 mmol/L), vitamin D (25-(OH)₂-D₃)(>30,00 ng/ml),
- perkutanu ehosonografiju abdomena,
- ezofagogastroduodenoskopiju sa biopsijom i patohistološkom verifikacijom karcinoma želuca i
- kontrastnu ezofagogastroduodenografiju.

Proširen dijagnostički standard je uključivao MSCT ili MRI, kao i endoluminalnu ultrasonografiju - EUS radi procene regionalne ekstenzije primarne maligne bolesti želuca.

Pacijenti kod kojih je preoperativnom dijagnostikom utvrđen primarni karcinom želuca i odsustvo udaljenih metastaza su podvrgnuti terapijskoj laparotomiji. Intraoperativnom eksploracijom abdomena utvrđen je hirurški „staging” bolesti i opseg totalne gastrektomije. Tip rekonstruktivne metode je određivan tokom operacije u skladu sa stadijumom bolesti, očekivanom dužinom preživljavanja i procenjenom mogućnosti tolerancije za svakog pacijenta posebno.

Neposredno postoperativno su praćeni: hemogram, zapaljenski i biohemijski parametri krvi, ehosonografska kontrola abdomena, kao i radiografija pluća i abdomena. Devetog postoperativnog dana rutinski je izvođena gastrografinski test provere suficijentnosti ezofagojejunalne, jejunoduodenalne i jejunojejunalne anastomoze.

Na osnovu kliničke slike i sprovedene pre i intraoperativne dijagnostike, pacijenti su klasifikovani po lokalizaciji karcinoma želuca i TNM klasifikaciji.

Kod pacijenata obeju grupa se nakon završetka totalne gastrektomije i sistemske limfadenektomije sa jednom od gore pomenutih rekonstruktivnih procedura kreirala i nutritivna jejunostoma po metodi Stamm-Kader-a upotrebom „FREKA Fine Needle Catheter Jejunostomy” Ch9 ili po metodi Witzel-a radi neposredne rane postoperativne enteralne ishrane administracijom nutritivnih rastvora (kontinuirano ili intermitentno).

Pacijenti ispitivane grupe (DT) su bili prospektivno praćeni u neposrednom preoperativnom i postoperativnom periodu (nakon 3 meseca, 6 i 12 meseci) sa primenjenim rekonstruktivnim procedurama prezervacijom duodenalne pasaže, a nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca uz korišćenje jejunalne vijuge konfiguracije Roux-en-Y „double tract” u uspostavljanju ezofagoduodenointestinalnog kontinuiteta, ili interpozicijom slobodnim jejunalnim transplantatom po metodi Longmire-a u uspostavljanju ezofagoduodenalnog kontinuiteta.

Pacijenti kontrolne grupe (RY) su bili prospektivno praćeni preoperativno i postoperativno (nakon 3 meseca, 6 i 12 meseci) sa primenjenom rekonstruktivnom procedurom bez prezervacije duodenalne pasaže, a nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca uz korišćenje jejunalne vijuge konfiguracije Roux-en-Y u uspostavljanju ezofagojejunalnog kontinuiteta.

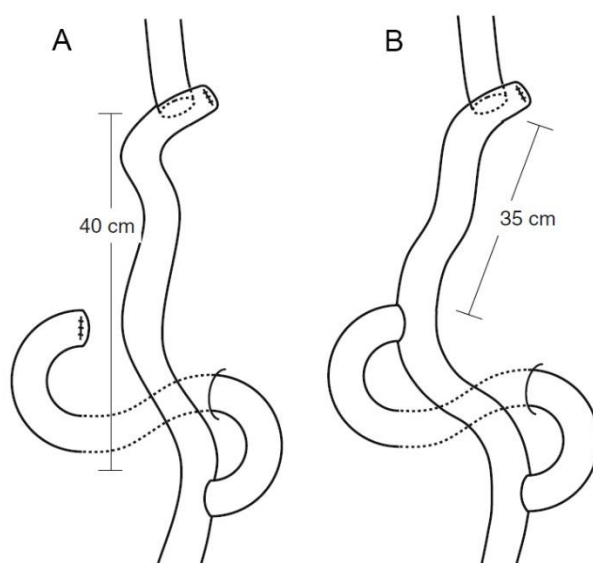
4.2.2 OPERATIVNA TEHNIKA REKONSTRUKCIJE NAKON TOTALNE GASTREKTOMIJE SA PREZERVACIJOM I BEZ PREZERVACIJE DUODENALNE PASAŽE

Operativna tehnika rekonstruktivne procedure korišćenjem jejunuma nakon totalne gastrektomije i sistemske limfadenektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže konfiguracijom Roux-en-Y „double tract” u uspostavljanju ezofagoduodenalnog kontinuiteta u osnovi je slična sa operativnom tehnikom rekonstrukcije bez prezeravacije duodenalne pasaže konfiguracijom Roux-en-Y.

Roux-en-Y konfiguracija rekonstrukcije nakon zatvaranja duodenalnog ostatka otpočinje preparacijom i resekcijom jejunuma 30 cm distalno od Treitz-ovog ligamenta. Nakon provaćenja distalnog segmenta jejunuma kroz mezo transverzalnog kolona i dovođenja u aproksimaciju sa reseciranim distalnim jednjakom kreira se termino-lateralna ili termino-terminalna ezofagojejunalna anastomoza. Kreiranje ezofagojejunalne anastomoze se izvodi manuelnom dvoslojnom šavnom tehnikom ili upotrebom cirkularnog mehaničkog šivača „stapler-a” CEEA, dok se kreiranje jejunoduodenalne i jejunojejunalne anastomoze se izvodi manuelnom dvoslojnom šavnom tehnikom. Kreiranje distalne termino-lateralne jejunojejunalne anastomoze se izvodi po principima Roux-en-Y konfiguracije ezofagojejunostomije na oko 40-60 cm od ezofagojejunalne anastomoze. Himus kod Roux-en-Y konfiguracije prolazi kroz jednjak do jejunojejunalne anastomoze gde se meša sa žuči i pankreasnim sokom. Glavni cilj u izboru rekonstrukcije ezofagointestinalnog kontinuiteta Roux-en-Y konfiguracijom nakon totalne gastrektomije bez prezervacije duodenalne pasaže je u sprečavanju nastanka ezofagealnog bilijarnog refluksa.

Rekonstrukcija konfiguracijom Roux-en-Y „double tract” se razlikuje od predhodno opisane operativne tehnike činjenicom da nakon totalne gastrektomije duodenum u prvom aktu ostaje nezatvoren, a nakon kreiranja ezofagojejunalne anastomoze po principima operativne tehnike izvođenja Roux-en-Y konfiguracije jejunalom vijugom sa duodenumom se uspostavlja dodatna distalna termino-lateralna jejunoduodenalna anastomoza na oko 35-40 cm distalno od kreirane ezofagojejunalne anastomoze. Kreiranje distalne termino-lateralne jejunojejunalne anastomoze izvodi se po principima originalne Roux-en-Y konfiguracije ezofagojejunostomije na oko 60 cm od termino-lateralne ili termino-terminalne ezofagojejunalne anastomoze, tako da je dužina distalnog dela Roux vijuge od jejunoduodenalne do jejunojejunalne anastomoze od 20-25 cm (slika 102).

Zbog postojanja jejunoduodenalne anastomoze deo nutritivnog sadržaja-himusa prolazi u duodenum mešajući se sa bilijarnim sadržajem i pankreasnim sokom. Preostali deo himusa prolazi sličano onom kod metode rekonstrukcije Roux-en-Y konfiguracije. Pomenuta rekonstrukcija konfiguracijom Roux-en-Y „double tract” omogućava delu himusa da prođe kroz bulbus duodenuma zaobilazeći distalni deo jejunalne Roux vijuge. Operativni zahvat rekonstrukcije konfiguracijom Roux-en-Y „double tract” iznosi između 180 i 300 minuta, u zavisnosti od stadijuma karcinoma, lokoregionalne infiltracije i mogućih dodatnih hirurških procedura. Kreiranje dodatne jejunoduodenalne anastomoze neznatno produžava vreme operativnog zahvata (oko 15 minuta).



Slika 102. Šematski prikaz rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije: A) bez prezervacije duodenalne pasaže standardnom Roux-en-Y konfiguracijom sa kreiranjem termino-lateralne jejunojejunalne anastomoze na oko 40 cm od ezofagojejunalne anastomoze i B) sa prezervacijom duodenalne pasaže kreiranjem Roux-en-Y „double tract” konfiguracije po principima operativne tehnike izvođenja Roux-en-Y konfiguracije jejunalom vijugom sa uspostavljanjem dodatne distalne termino-lateralne jejunoduodenalne anastomoze na oko 35 cm distalno od ezofagojejunalne anastomoze.

(Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Iida T, Katsuda M, Ueda K, Yamaue H. Evaluation of double tract reconstruction after total gastrectomy in patients with gastric cancer: prospective randomized controlled trial. *World J Surg.* 2009; 33(9): 1882-8.)

4.2.3. NEINVAZIVNO ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE VODONIKA I METANA U IZDAHNUTOM VAZDUHU KAO INDIKATORA BAKTERIJSKE KOLONIZACIJE INTESTINUMA NAKON TOTALNE GASTREKTOMIJE

Neinvazivno određivanje koncentracije vodonika i metana u izdahnutom vazduhu kao indikatora bakterijske kolonizacije u gornjim partijama intestinuma je sprovedeno kod pacijenata nakon totalne gastrektomije nakon 6 meseci od operativnog tretmana kod rekonstrukcija sa prezervacijom i bez prezervacije duodenalne pasaže. Ispitivanje je obavljeno na gasnom hromatografu QuinTron BreathTracker™ SC (Breath tests for SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth), QuinTron Instrument Company, Inc., Milwaukee, WI, USA. Glukoza izdisajni test se izvodio oralnim unošenjem sirupa glukoze 50 g glukoze rastvorene u 250 ml vode i određivanjem koncentracije vodonika (H_2) i metana (CH_4) u izdahnutom vazduhu svakih 10 min unutar 2 sata. Porast koncentracije vodonika iznad 12 ppm iznad bazne linije se smatrao pozitivnim za bakterijski rast u gornjim partijama intestinuma. Minimalna koncentracija vodonika u izdahnutom vazduhu je bila 12 ppm i metana 2 ppm. Maksimalnu koncentraciju izdahnutog vodonika ili metana određivala je pik bakterijskog rasta. Koncentracija izdahnutog vodonika i metana je određivana u ppm (1/100.000).

4.2.4. D-XYLOSE-A APSORPCIONI TEST (D-XYLOSE ABSORPTION TEST)

Funkcionalno ispitivanje apsorpcije glukoze je obavljeno D-Xylose-a apsorpcionim testom kod pacijenata nakon totalne gastrektomije nakon 6 i 12 meseci od operativnog tretmana kod rekonstrukcija sa prezervacijom i bez prezervacije duodenalne pasaže.

D-Xylose-a apsorpcioni test se sastojao u oralnom unošenju D-Xylose-a, nakon noćnog neuzimanja hrane u količini od 25 g (0,5 g/kg) rastvorene u 250 ml vode i merenju njene količine u urinu nakon 5 sati. Dva sata kasnije, dodatno je oralno aplikovano 250 ml vode. Merenje urinarnom izlučene D-Xylose je obavljeno metodom Roe i Rice-a. Kada je količina izlučene D-Xylose (ne metabolisana Xylose-a) tokom 5-satnog perioda bila manja od 5 g/L, test se smatrao patološkim.

4.2.5. GLUKOZA TOLERANS TEST (OGTT)

Izvođenjem klasičnog testa tolerancije na opterećenje glukozom (OGTT) kod pacijenata nakon totalne gastrektomije nakon 6 meseci od operativnog tretmana kod rekonstrukcija sa prezervacijom i bez prezervacije duodenalne pasaže ispitivano je prisustvo postprandijalne hiperglikemije kod postojanja „Dumping syndrome-a” i malapsorpcije ugljenih hidrata. OGTT testom u vreme posta nakon uzimanja 75 g glukoze je određivana glukoza u krvi na 30, 60, 90, 120, i 180 minuta. Koncentracija glukoze nakon opterećenja organizma glukozom je povišena i u testu se određuje vreme za koje će koncentracija glukoze pasti na normalu. Prosečna koncentracija glukoze grupe pacijenata (DT) merena u ovim vremenskim intervalima je bila upoređivana sa koncentracijom glukoze kontrolne grupe pacijenata (RY). Ovim testom se oponašalo fiziološko uzimanje hrane pod standardnim uslovima.

4.2.6. ISPITIVANJE KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA NAKON TOTALNE GASTREKTOMIJE

QLQ-C30 upitnik je potvrđen i dokazan kao specifičan za kvalitet života pacijenata sa karcinomom. Upotreba ovog upitnika je dozvoljena od strane EORTC. QLQ-C30 se sastoji od multiitemskih i pojedinačnih skala. Obuhvata pet funkcionalnih skala, tri simptomatske skale, skalu globalnog zdravstvenog statusa i šest pojedinačnih stavki. Svaka multiitemska skala sadrži različit skup stavki (tj. nijedna stavka se ne javlja više od jedanput u nijednoj skali). Sve skale i pojedinačni itemi imaju skor od 0 do 100. Tako visok rezultat za funkcionalnu skalu predstavlja visok/zdrav nivo funkcionisanja, visoka ocena za globalnu zdravstveno stanje predstavlja visok kvalitet života, ali visok rezultat za simptomatsku skalu predstavlja visok stepen simptomatologije ili mnogobrojne probleme (prilog 1).

QLQ-STO22 upitnik je specifičan za kvalitet života pacijenata sa karcinomom želuca. Obuhvata 22 obeležja podeljenih u pet skala: disfagija, bol, refluks, dijetetska restrikcija i specifični emocionalni problemi od značaja za karcinom želuca i njegov tretman. Upotreba ovog upitnika je dozvoljena od strane EORTC. QLQ-STO22 modul je pouzdan, validan i razlikuje klinički različite grupe pacijenata sa karcinomom želuca (prilog 2).

4.3. STATISTIČKE METODE

Statistička obrada podataka je izvršena deskriptivnom i analitičkom metodom, dok su podaci grupisani i grafički prikazani.

Kvantitativna statistička analiza, upisivanje, rangiranje, grupisanje, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka je izvršeno korišćenjem programa Excel iz Microsoft Office 2013 programskog paketa. Proračuni su vršeni korišćenjem programa R u verziji 2.12.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Poređenja vrednosti numeričkih obeležja između pacijenata operisanih RY i DT metodom vršena su Student-ovim t testom ili Mann-Whitney U testom u slučajevima kada nije ispunjen uslov normalnosti rasporeda vrednosti.

Poređenje učestalosti pojedinih kategorija atributivnih obeležja kod pacijenata operisanih RY i DT metodom vršeno je Mantel-Hencel Hi kvadrat testom (Mantel-Haenszel Chi square test) ili Fisher-ovim testom egzaktne verovatnoće nulte hipoteze (Fisher exact test) u slučajevima kada je neka od očekivanih frekvencija obeležja bila niža od 5.

U svim analizama je kao granica statističke značajnosti podrazumevana greška procene od 0,05 ili 5%.

5. REZULTATI RADA

Prospektivnom studijom je analizirano 30 pacijenata kod kojih je u periodu od 2004. godine do 2011. godine urađena totalna gastrektomija zbog karcinoma želuca. Pacijenti su podeljeni u dve kliničke grupe prema metodi konstruktivnoj proceduri 15 pacijenata.

5.1. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA POLU I TIPU REKONSTRUKCIJE NAKON TOTALNE GASTREKTOMIJE

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema polu i tipu rekonstrukcije je prikazana u tabeli 15.

Pol	RY	DT	
Muški	10 (66,7%)	11 (73,3%)	0,690
Ženski	5 (33,3%)	4 (26,7%)	

Tabela 15. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema polu i tipu rekonstrukcije.

U kliničkoj grupi pacijenata RY je bilo 10 (66,6%) muškaraca i 5 (33,3%) žena. U kliničkoj grupi pacijenata DT je bilo 11 (73,3%) muškaraca i 4 (26,7%) žena. Između ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo statističke značajnosti u odnosu na pol.

5.2 DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA TIPU, LOKALIZACIJI I STADIJUMU KARCINOMA ŽELUCA

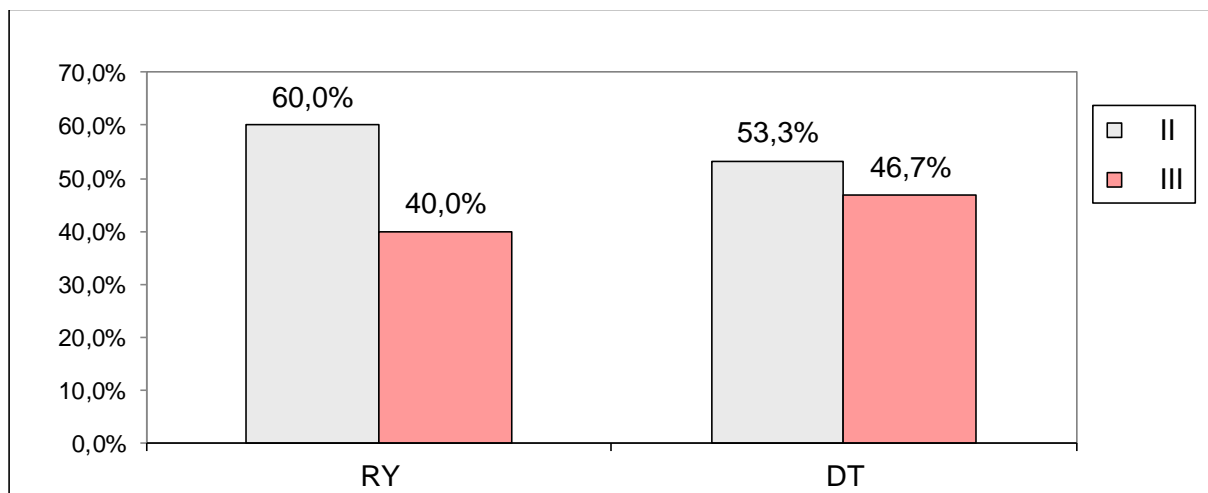
Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema tipu, lokalizaciji i stadijumu karcinoma želuca je prikazana u tabeli 16.

Zastupljenost pojedinih stadijuma bolesti kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom metodom na grafikonu 3.

Karakteristike	RY	DT	p
Tip Ca			
Difuzna forma	13 (86,7%)	13 (86,7%)	0,999
Intestinalna forma	2 (13,3%)	2 (13,3%)	
Lokalizacija Ca			
A	7 (46,7%)	5 (33,3%)	0,693
M	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
C	1 (6,7%)	2 (13,3%)	
Stage Ca			
II	6 (40,0%)	8 (53,3%)	0,464
III	9 (60,0%)	7 (46,7%)	

Tabela 16. Distribucija pacijenata prema tipu karcinoma, lokalizaciji karcinoma i stadijumu karcinoma u odnosu na tip rekonstruktivne procedure.

Kod 6 (40,0%) kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom potvrđen je II stadijum bolesti, a kod 9 (60,0%) III stadijum. Kod kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je potvrđen II stadijum kod 8 (53,3%), dok III stadijum kod 7 (46,7%) pacijenata. Struktura pacijenata operisanih DT i RY rekonstruktivnom procedurom u odnosu na stadijum bolesti se nije značajno razlikovala ($p>0,05$).



Grafikon 3. Distribucija pacijenata u II i III stadijumu karcinoma želuca u odnosu na tip rekonstruktivne procedure.

5.3 DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA DUŽINI TRAJANJA OPERACIJE I VREMENA HOSPITALIZACIJE

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema dužini trajanja operacije i vremena hospitalizacije je prikazana u tabeli 17.

Karakteristike	RY	DT	p
Trajanje operacije (min.)	178,13±11,87	179,60±10,15	0,719
Hospitalizacija (dani)	13,07±0,88	13,20±1,26	0,740

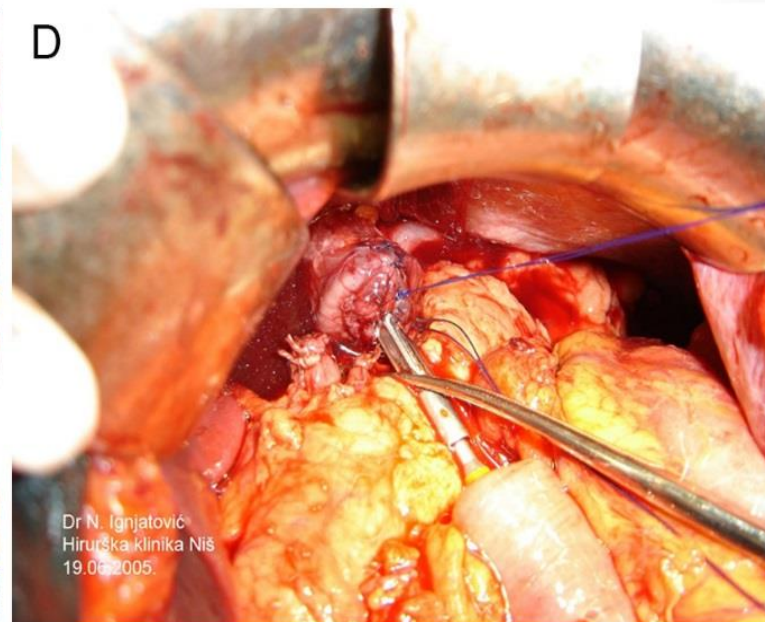
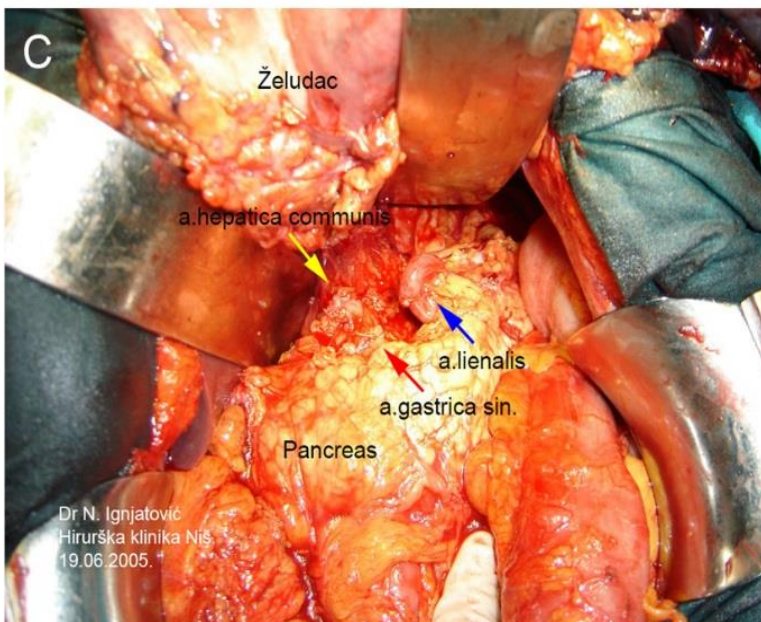
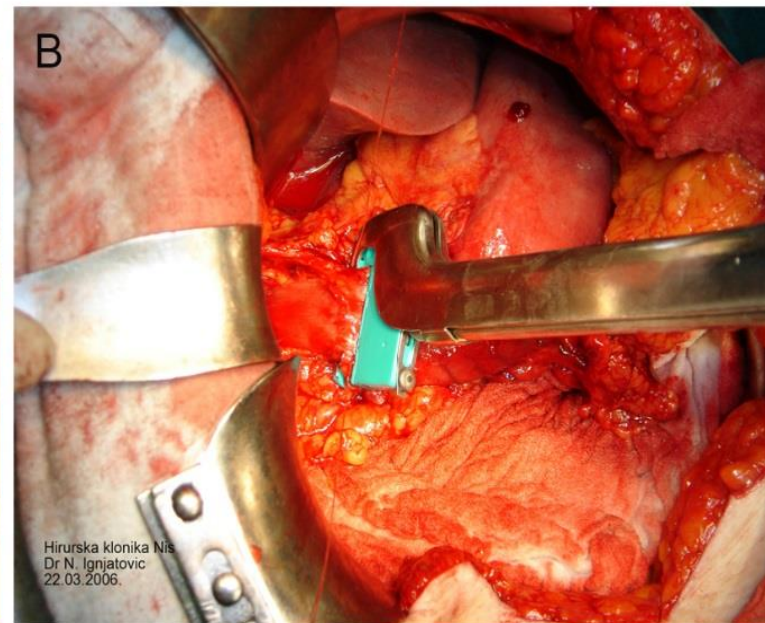
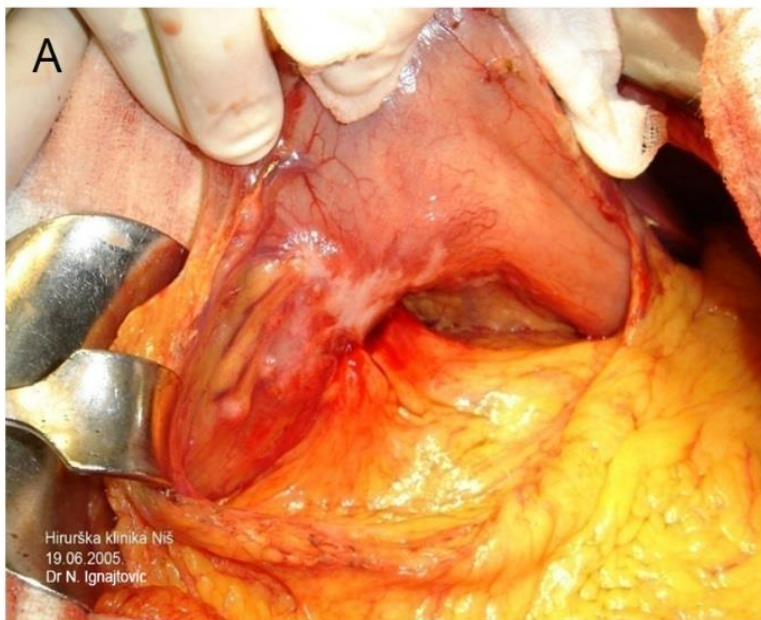
Tabela 17. Prikaz dužine trajanja operacije i hospitalizacije kliničke grupe pacijenata u odnosu na tip rekonstruktivne procedure.

Dužina trajanja operacije kod kliničkih pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom je iznosila 178,13±11,87 min., dok kod kliničkih pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom 179,60±10,15 min. Između dveju kliničkih grupa pacijenata nije postojala signifikantna razlika u dužini trajanja operativnog zahvata u odnosu na tip rekonstruktivne procedure.

Dužina hospitalizacije kod kliničkih pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom je iznosila 13,07±0,88 dana, dok kod kliničkih pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom 13,20±1,26 dana. Između dveju kliničkih grupa pacijenata nije postojala signifikantna razlika u hospitalizaciji u odnosu na tip rekonstruktivne procedure.

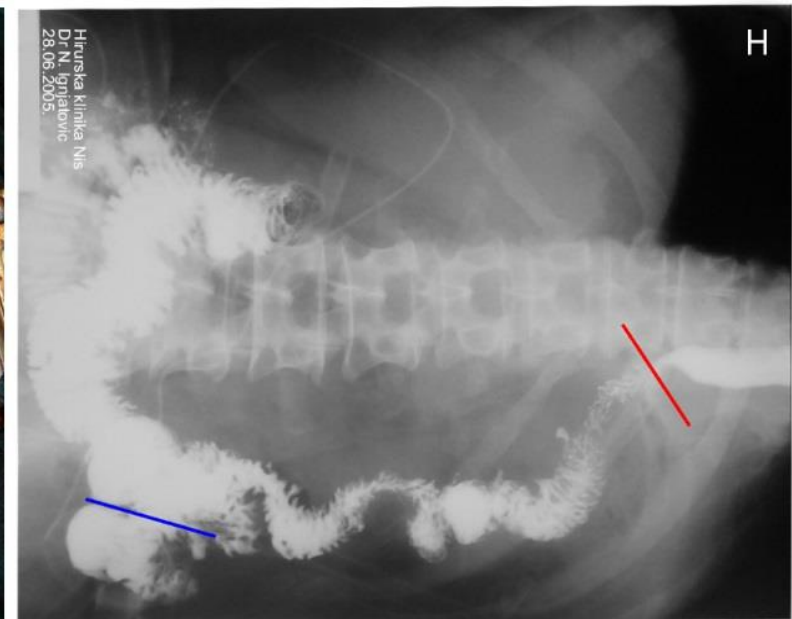
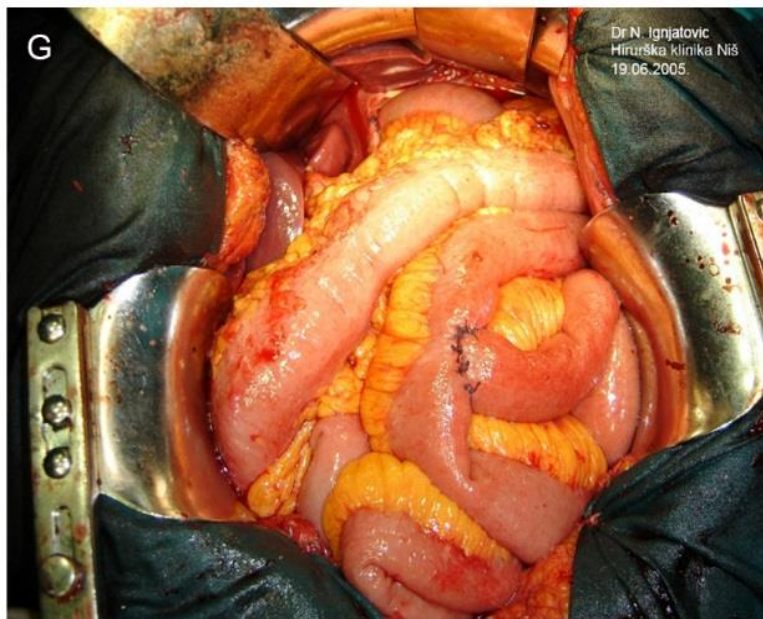
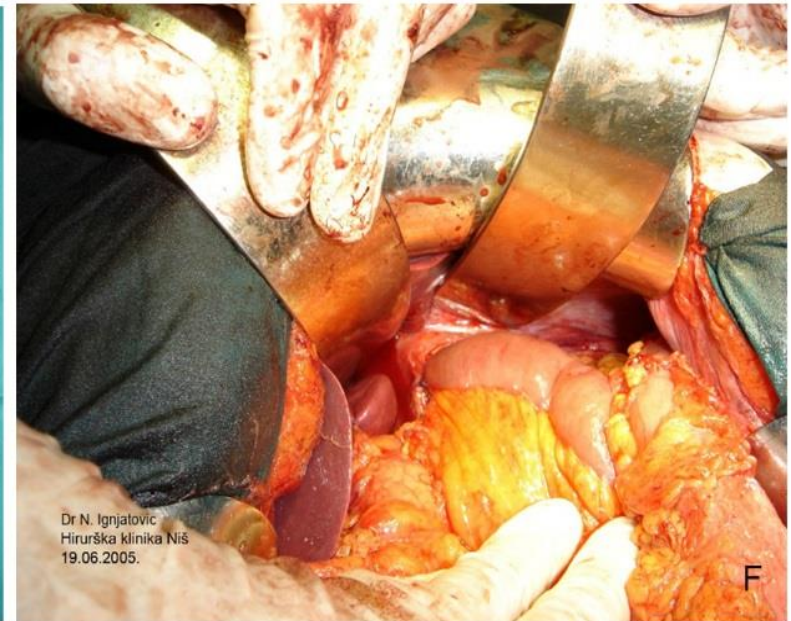
Slika 103. Prikaz operativne tehnike rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije bez prezervacije duodenalne pasaže konfiguracijom Roux-en-Y:

A) karcinom ntripilorične regije želuca,
 B) zatvaranje duodenalnog ostatka primenom linearnog staplera TA 30,
 C) limfovaskularna disekcija plexusa caeliacusa, a.hepaticae communis (žuta strelica), a.gastricae sin.(crvena strelica) i a.lienalis (plava strelica) i
 D) dovođenje jejunalne vijuge u aproksimaciju sa distalin ezofagusom i formiranje termino-terminalne ezogafojejunalne anastomoze cirkularnim staplerom CEEA Ø25mm.



Slika 104. Prikaz operativne tehnike rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije bez prezervacije duodenalne pasaže konfiguracijom Roux-en-Y:

- A) specimen želuca, slezine i velikog omentuma,
- B) formirana termino-terminalna ezofagojejunalna anastomoza,
- C) formirana termino-lateralna jejunojejunalna anastomoza i
- D) kontrastna radiografija sa suficijentnom ezofagojejunalnom (crvena linija), jejunojejunalnom anastomozom (plava linija).



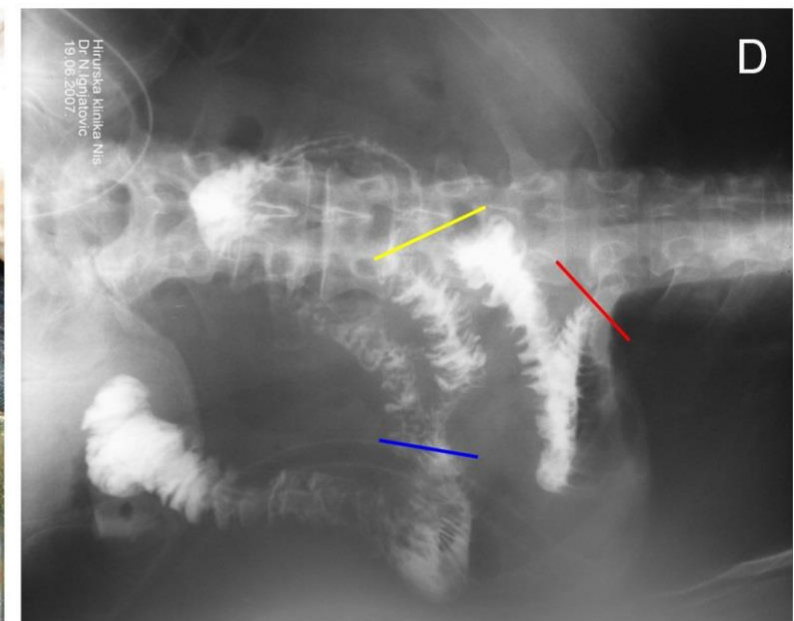
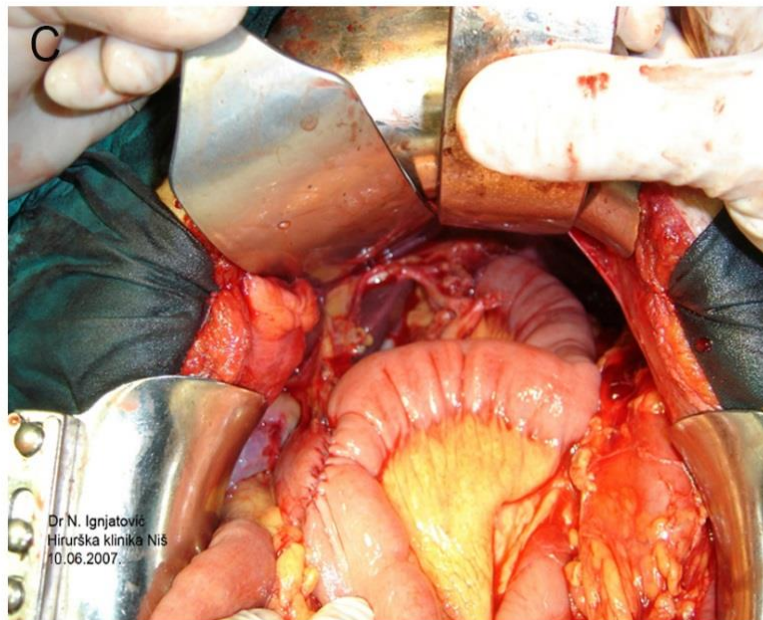
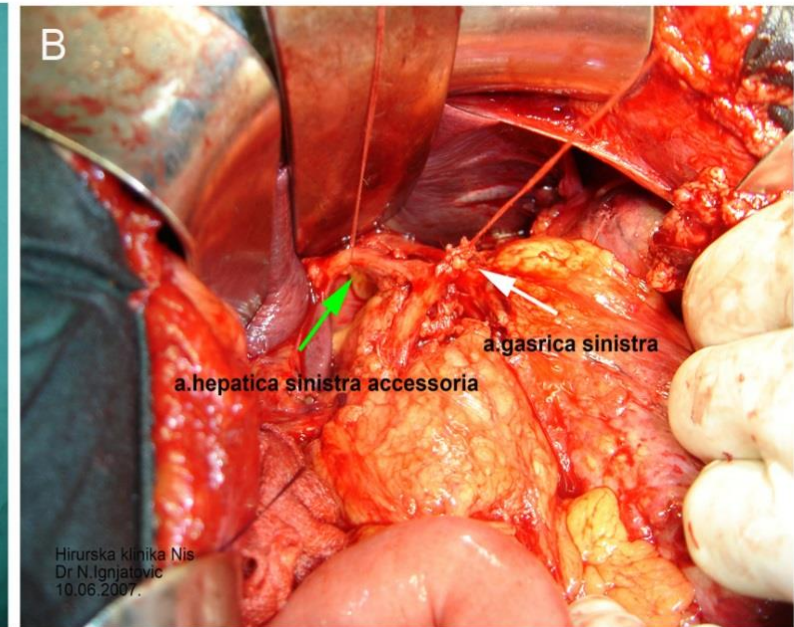
Slika 105. Prikaz operativne tehnike rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže konfiguracijom Roux-en-Y „double tract“:

A) specimen želuca (želudac otvoren po velikoj krivini), slezine i velikog omentuma,

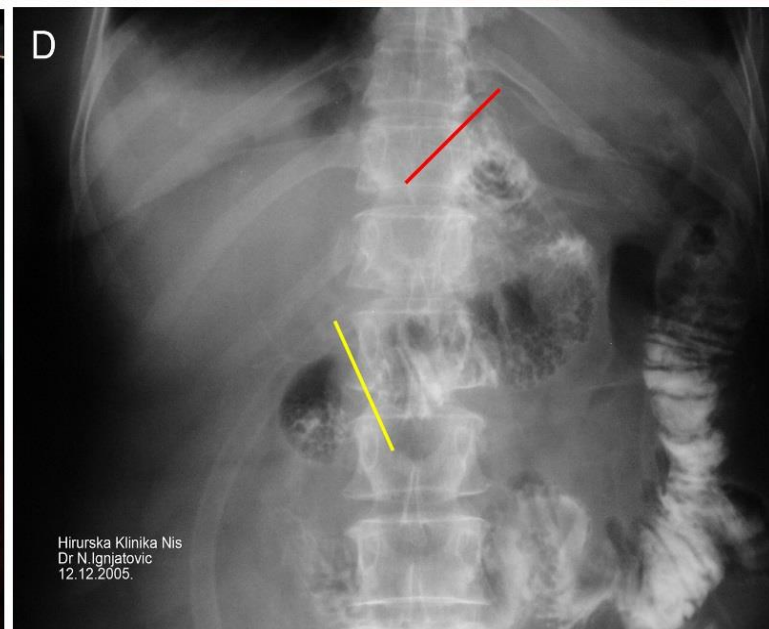
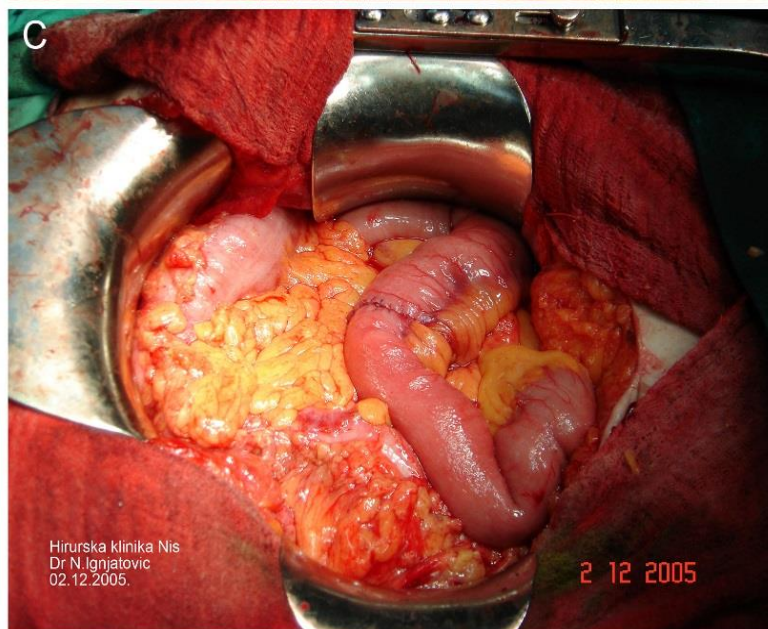
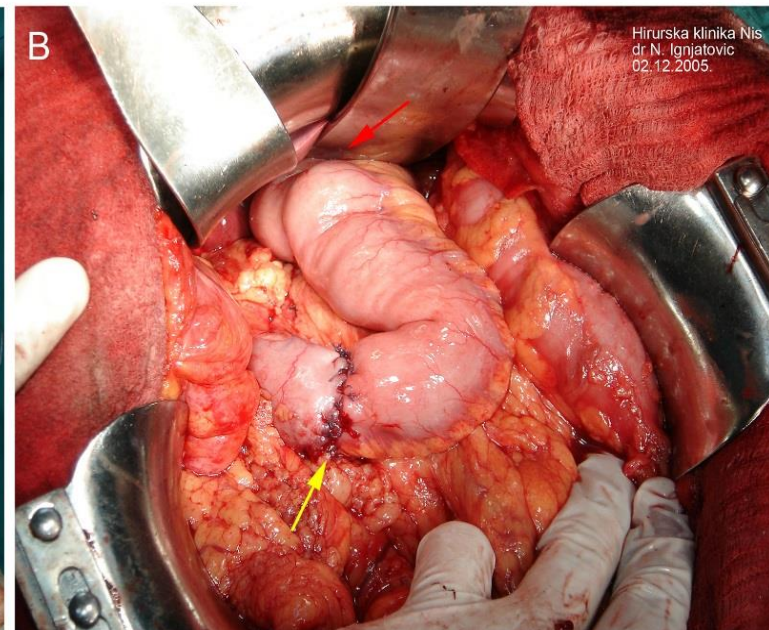
B) arterijska varijacija grananja a.hepaticae sinistrae accessoriae (žuta strelica) od a.gastricae sinistrae (bela strelica),

C) formirana termino-terminalna ezofagojejunalna i lateralno-terminalna jejunoduodenalna anastomoza anastomoza i

D) kontrastna radiografija sa suficijentnom ezofagojejunalnom (crvena linija), jejunoduodenalnom (žuta linija) i jejunojejunalnom Roux Y anastomozom (plava linija).



Slika 106. Prikaz operativne tehnike rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže po Longmire-u: A) izolovani slobodni jejunalni segment na vaskularnoj peteljci retrokolične pozicije, B) formirana ezogafojejunalna termino-terminalna (crvena strelica) i jejunoduodenalna terminalno-terminalna anastomoza (žuta strelica), C) formirana jejunojejunalna termino-terminalna anastomoza i D) kontrastna radiografija nakon rekonstrukcije po Longmire-u sa suficijentnom ezofagojejunalnom (crvena linija) i jejunoduodenalnom anastomozom (žuta linija).



5.4 DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA KOMPLIKACIJAMA I MORTALITETU

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema komplikacijama i mortalitetu je prikazana u tabeli 18.

Karakteristike	RY	DT	p
Intraoperativne komplikacije: povrede krvnih sudova, jetre, žučnih puteva, pankreasa, slezine i pleure, krvarenje sa mesta ezofagojejunalne anastomoze, neadekvatno zatvaranje jejunalne vijuge, neadekvatno zatvaranje mezoa transverzalnog kolona, komplikacije limfadenektomije u vidu povrede krvnih sudova, limfnih sudova i nervnih gangliona	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Neposredne postoperativne komplikacije			
Dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Dehiscencija jejunoduodenalne anastomoze	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Dehiscencija duodenalnog ostatka	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Dehiscencija jejunojunalne anastomoze	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Intraabdominalni apsces	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Intraperitonealna krvarenja	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Akutni pankreatitis	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0.690
Dehiscencija operativne rane	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0.690
Kardiovaskularne komplikacije	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0,999
Pneumonija	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0.690
Intestinalna opstrukcija	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Stenoza ezofagojejunalne anastomoze	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999
Mortalitet	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,999

Tabela 18. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema komplikacijama i mortalitetu nakon totalne gastrektomije.

U toku operativnog zahvata, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo intraoperativnih komplikacija.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo komplikacija u vidu dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo komplikacija u vidu dehiscencija jejunoduodenalne anastomoze.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo komplikacija u vidu dehiscencija duodenalnog ostatka.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo komplikacija u vidu dehiscencija jejunajejunalne anastomoze.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo komplikacija u vidu intraabdominalnog apscesa.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo komplikacija u vidu intraperitonealnog krvarenja.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, akutni pankreatitis u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstrukcionom procedurom je bio prisutan kod 1 (6,7%) pacijenta, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstrukcionom procedurom nije bio prisutan.

Studentov t-test nije pokazao statistički značajnu razliku između ovih dveju grupa.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, dehiscencija operativne rane u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstrukcionom procedurom je bila prisutna kod 1 (6,7%) pacijenta, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstrukcionom procedurom nije bila prisutna. Studentov t-test nije pokazao statistički značajnu razliku između ovih dveju grupa.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, pneumonija u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstrukcionom procedurom je bila prisutna kod 1 (6,7%) pacijenta, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstrukcionom procedurom nije bila prisutna. Studentov t-test nije pokazao statistički značajnu razliku između ovih dveju grupa.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo komplikacija u vidu intestinalne opstrukcije.

U toku postoperativnog perioda u trajanju od 14 dana, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo komplikacija u vidu stenoza ezofagojejunalne anastomoze.

U toku perioda praćenja u trajanju od 12 meseci, ni u jednoj od ispitivanih kliničkih grupa pacijenata nije bilo mortaliteta.

Klinička grupa pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom nije se značajno razlikovala u mortalitetu u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom.

5.5. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA BROJU OBROKA PO DANU

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema broju obroka po danu je prikazana u tabeli 19.

Karakteristike	RY	DT	p
Broj obroka po danu kod pacijenata nakon 3 meseca	5,47±0,92	5,53±0,99	0,850
Broj obroka po danu kod pacijenata nakon 6 meseci	5,73±1,16	6,07±0,88	0,384
Broj obroka po danu kod pacijenata nakon 12 meseci	6,07±0,59	6,00±0,65	0,772

Tabela 19. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema broju obroka po danu nakon totalne gastrektomije.

Broj obroka po danu kod pacijenata nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 5,47±0,92, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 5,53±0,99.

Broj obroka po danu kod pacijenata nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 5,73±1,16, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 6,07±0,88.

Broj obroka po danu kod pacijenata nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 6,07±0,59, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 6,00±0,65.

Studentov t-test je potvrdio da grupa kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom nije imala statističke značajnosti u pogledu broja obroka na dan u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

5.6. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA SERUMSKIM VREDNOSTIMA UKUPNIH PROTEINA, ALBUMINA, TRIGLICERIDA I HOLESTEROLA

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima ukupnih proteina, albumina, triglicerida i holesterola je prikazana u tabeli 20.

Zastupljenost kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima ukupnih proteina, albumina, triglicerida i holesterola je prikazana na grafikonima 4, 5, 6 i 7.

Karakteristike	RY	DT	p
Vrednosti ukupnih proteina preoperativno	62,67±5,38	60,07±6,15	0,228
Vrednosti ukupnih proteina nakon 3 meseca	61,40±5,36	63,87±7,75	0,319
Vrednosti ukupnih proteina nakon 6 meseci	63,06±3,19	67,86±7,29	0,027
Vrednosti ukupnih proteina nakon 12 meseci	63,14±6,40	70,51±5,81	0,003
Vrednosti albumina preoperativno	29,93±4,50	29,27±5,51	0,719
Vrednosti albumina nakon 3 meseca	35,03±4,85	40,14±5,80	0,014
Vrednosti albumina nakon 6 meseci	40,17±4,07	43,47±4,60	0,047
Vrednosti albumina nakon 12 meseci	39,09±3,74	45,80±4,65	0,000
Vrednosti triglicerida preoperativno	1,03±0,21	1,02±0,26	0,903
Vrednosti triglicerida nakon 3 meseca	1,51±0,19	1,55±0,17	0,562
Vrednosti triglicerida nakon 6 meseci	1,34±0,14	1,66±0,10	0,000
Vrednosti triglicerida nakon 12 meseci	1,10±0,08	1,70±0,04	0,000
Vrednosti holesterola preoperativno	4,02±0,40	4,03±0,22	0,950
Vrednosti holesterola nakon 3 meseca	4,12±0,43	4,31±0,23	0,151
Vrednosti holesterola nakon 6 meseci	4,41±0,44	4,60±0,21	0,129
Vrednosti holesterola nakon 12 meseci	4,29±0,27	4,81±0,13	0,000

Tabela 20. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima ukupnih proteina, albumina, triglicerida i holesterola.

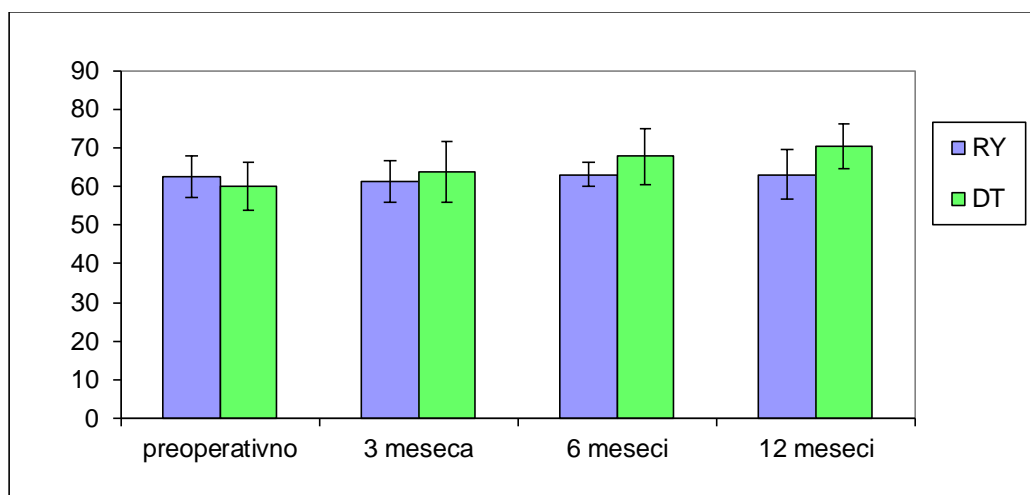
Vrednost ukupnih proteina preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $62,67 \pm 5,38$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $60,07 \pm 6,15$.

Vrednost ukupnih proteina nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $61,40 \pm 5,36$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $63,87 \pm 7,75$.

Vrednost ukupnih proteina nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $63,06 \pm 3,19$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $67,86 \pm 7,29$.

Vrednost ukupnih proteina nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $63,14 \pm 6,40$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $70,51 \pm 5,81$.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti ukupnih proteina nakon 6 ($67,86 \pm 7,29$: $63,06 \pm 3,19$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($70,51 \pm 5,81$: $63,14 \pm 6,40$; $p < 0,01$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 4. Zastupljenost vrednosti ukupnih proteina kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

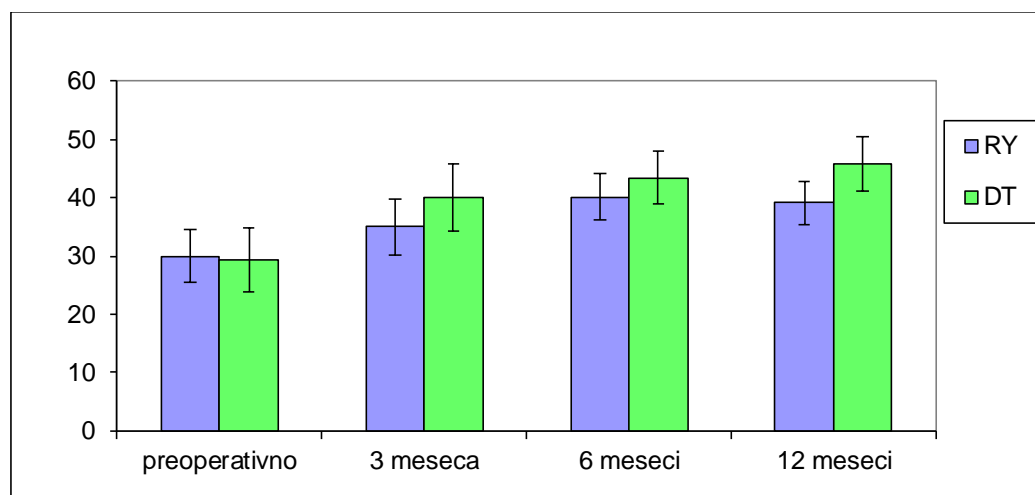
Vrednost albumina preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $29,93 \pm 4,50$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $29,27 \pm 5,51$.

Vrednost albumina nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $35,03 \pm 4,85$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $40,14 \pm 5,80$.

Vrednost albumina nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $40,17 \pm 4,07$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $43,47 \pm 4,60$.

Vrednost albumina nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $39,09 \pm 3,74$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $45,80 \pm 4,65$.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti albumina nakon 3 ($40,14 \pm 5,80 : 35,03 \pm 4,85$; $p < 0,05$), 6 ($43,47 \pm 4,60 : 40,17 \pm 4,07$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($45,80 \pm 4,65 : 39,09 \pm 3,74$; $p < 0,001$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 5. Zastupljenost vrednosti albumina kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

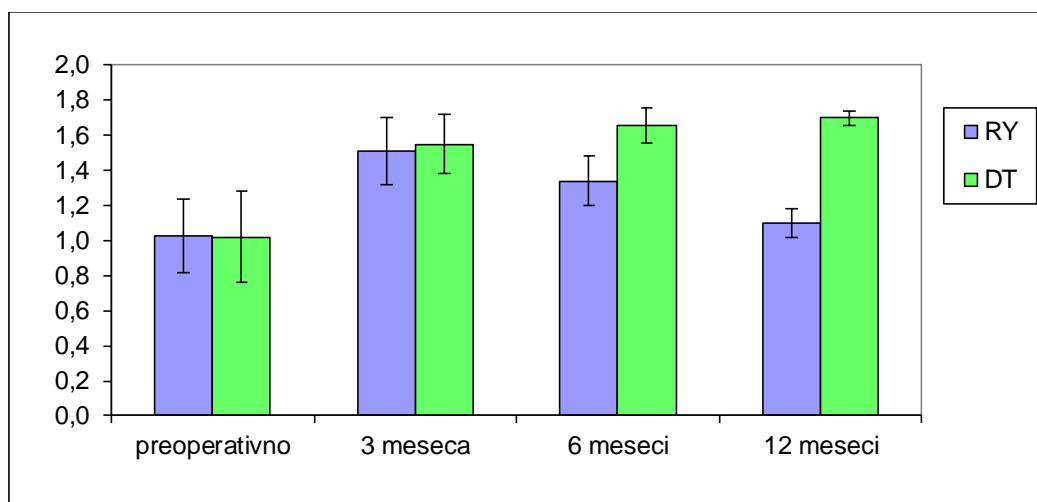
Vrednost triglicerida preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $1,03 \pm 0,21$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $1,02 \pm 0,26$.

Vrednost triglicerida nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $1,51 \pm 0,19$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $1,55 \pm 0,17$.

Vrednost triglicerida nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $1,34 \pm 0,14$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $1,66 \pm 0,10$.

Vrednost triglicerida nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $1,10 \pm 0,08$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $1,70 \pm 0,04$.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti triglicerida nakon 6 ($1,66 \pm 0,10$: $1,34 \pm 0,14$; $p < 0,001$) i 12 meseci ($1,70 \pm 0,04$: $1,10 \pm 0,08$; $p < 0,001$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 6. Zastupljenost vrednosti triglicerida kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

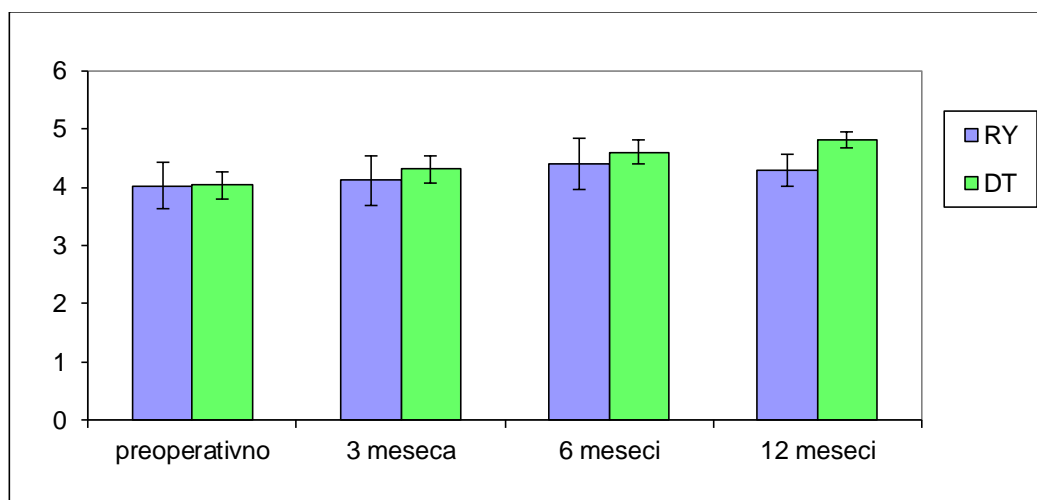
Vrednost holesterola preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $4,02 \pm 0,40$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $4,03 \pm 0,22$.

Vrednost holesterola nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $4,12 \pm 0,43$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $4,31 \pm 0,23$.

Vrednost holesterola nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $4,41 \pm 0,44$, dok je u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $4,60 \pm 0,21$.

Vrednost holesterola nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $4,29 \pm 0,27$, dok je u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $4,81 \pm 0,13$.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti holesterola nakon 12 meseci ($4,81 \pm 0,13$: $4,29 \pm 0,27$; $p < 0,001$) u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 7. Zastupljenost vrednosti holesterola kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.7. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA TELESNOJ TEŽINI I BMI

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema telesnoj težini i BMI je prikazana u tabeli 21. Zastupljenost kliničkih grupa pacijenata prema telesnoj težini i BMI je prikazana na grafikonu 8 i 9.

Karakteristike	RY	DT	p
Telesna težina preoperativno	68,33±9,49	68,07±4,95	0,924
Telesna težina nakon 3 meseca	62,00±7,54	64,03±4,92	0,389
Telesna težina nakon 6 meseci	61,67±7,59	66,57±4,83	0,044
Telesna težina nakon 12 meseci	62,33±7,18	67,03±4,92	0,046
BMI preoperativno	23,04±2,06	22,96±1,20	0,902
BMI nakon 3 meseca	22,20±1,70	22,57±1,14	0,958
BMI nakon 6 meseci	22,29±1,60	22,95±1,13	0,306
BMI nakon 12 meseci	22,55±1,61	23,60±1,12	0,047

Tabela 21. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema telesnoj težini i BMI u odnosu na tip rekonstruktivne procedure.

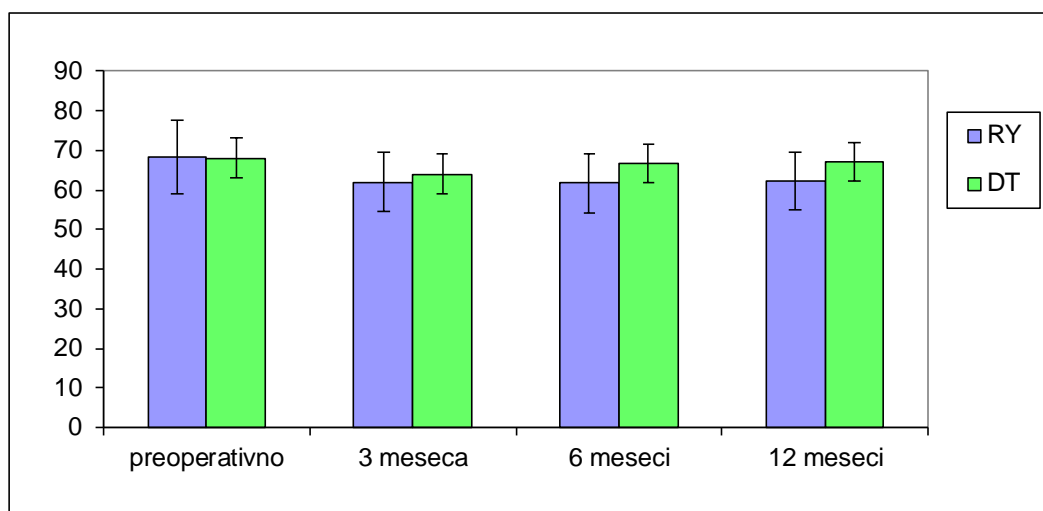
Telesna težina preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 68,33±9,49, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 68,07±4,95.

Telesna težina nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 62,00±7,54, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 64,03±4,92.

Telesna težina nakon 6 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 61,67±7,59, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 66,57±4,83.

Telesna težina nakon 12 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 62,33±7,18, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 67,03±4,92.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti telesne težine nakon 6 (66,57±4,83:61,67±7,59; $p<0,05$) i 12 meseci (67,03±4,92:62,33±7,18; $p<0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 8. Zastupljenost vrednosti telesne težine kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

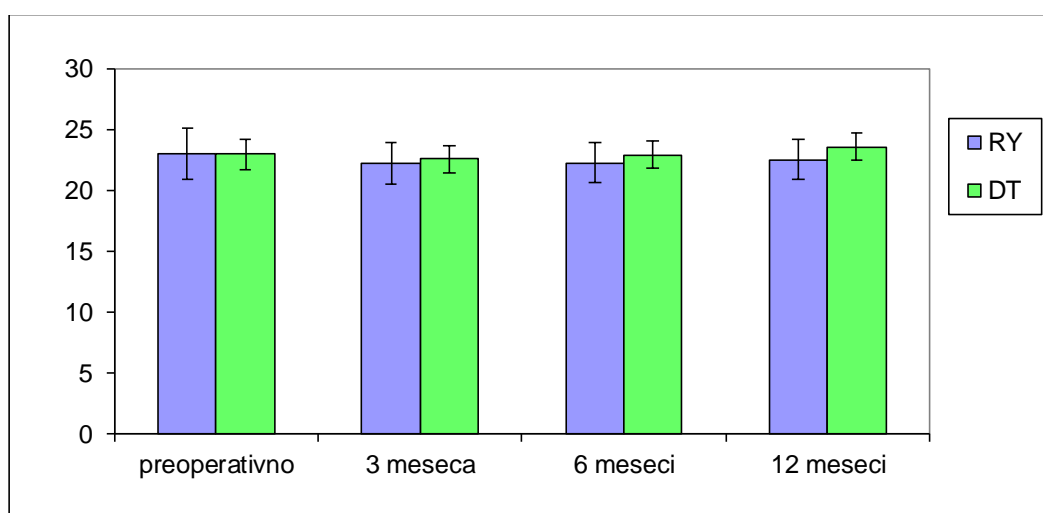
BMI preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bio $23,04 \pm 2,06$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $22,96 \pm 1,20$.

BMI nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bio $22,20 \pm 1,70$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $22,57 \pm 1,14$.

BMI nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bio $22,29 \pm 1,60$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $22,95 \pm 1,13$.

BMI nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bio $22,55 \pm 1,61$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $23,60 \pm 1,12$.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti BMI nakon 12 meseci ($23,60 \pm 1,12; 22,55 \pm 1,61; p < 0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 9. Zastupljenost BMI kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.8. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA VREDNOSTIMA VODONIKA (H₂) I METANA (CH₄) U IZDAHNUTOM VAZDUHU

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednostima vodonika (H₂) u izdahnutom vazduhu većih od 12 ppm i metana (CH₄) u izdahnutom vazduhu većih od 2 ppm je prikazana u tabeli 22. Zastupljenost kliničkih grupa pacijenata prema vrednostima vodonika (H₂) u izdahnutom vazduhu većih od 12 ppm i metana u izdahnutom vazduhu većih od 2 ppm je prikazana na grafikonu 10.

Karakteristike	RY	DT	p
Povećanje H ₂ iznad 12 ppm nakon 6 meseci	12 (80,0%)	6 (40,0%)	0,025
Povećanje CH ₄ iznad 2 ppm nakon 6 meseci	7 (46,7%)	6 (40,0%)	0,840

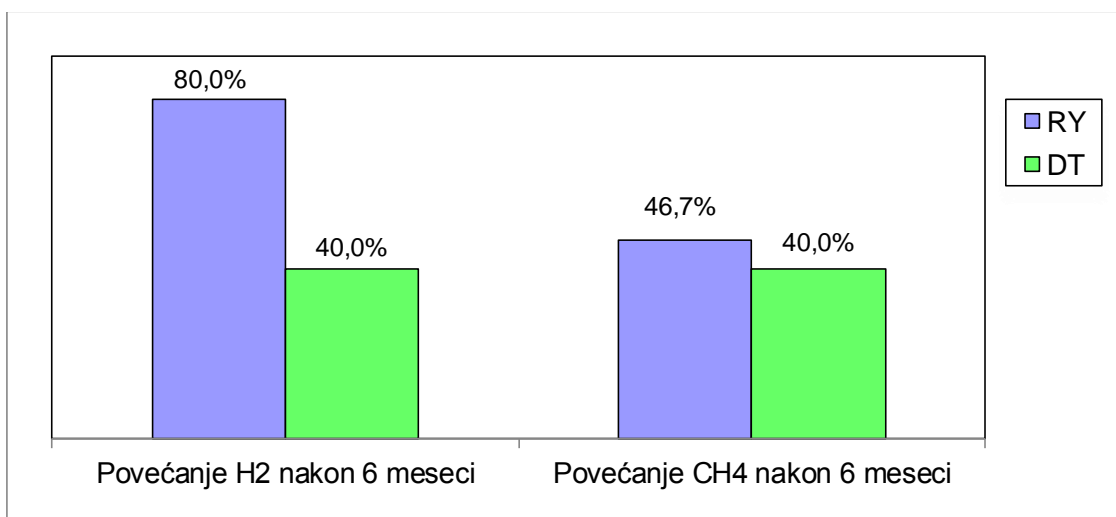
Tabela 22. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednostima vodonika (H₂) u izdahnutom vazduhu većih od 12 ppm i metana (CH₄) u izdahnutom vazduhu većih od 2 ppm.

Povećanje vrednosti vodonika (H₂) u izdahnutom vazduhu višim od 12ppm je bilo prisutno u 12 (80,0%) pacijenata koji su bili operisani RY rekonstruktivnom procedurom. Povećanje vrednosti vodonika (H₂) u izdahnutom vazduhu višim od 12ppm je bilo prisutno u 6 (40,0%) pacijenata koji su bili operisani DT rekonstruktivnom procedurom i prikazano na grafikonu 11.

Hi kvadrat test je potvrdio da u kliničkoj grupi pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom značajno ređe je evidentirana povećana koncentracija H₂ u izdahnutom vazduhu nakon 6 meseci (40,0:80,0%; p<0,05), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Povećanje vrednosti metana (CH₄) u izdahnutom vazduhu višim od 2 ppm je bilo prisutno u 7 (46,7%) pacijenata koji su bili operisani RY rekonstruktivnom procedurom. Povećanje vrednosti metana (CH₄) u izdahnutom vazduhu višim od 2ppm je bilo prisutno u 6 (40,0%) pacijenata koji su bili operisani DT rekonstruktivnom procedurom.

Klinička grupa pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom se nije značajno razlikovala u povećanju koncentracija CH₄ u izdahnutom vazduhu nakon 6 meseci, u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 10. Zastupljenost vrednosti vodonika (H₂) i metana (CH₄) u izdahnutom vazduhu kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.9. DISTRIBUCIJA SERUMSKE VREDNOSTI GVOŽĐA (Fe) PREMA POLU KLINIČKIH GRUPAE PACIJENATA

Distribucija vrednosti gvožđa (Fe) prema muškom polu kliničke grupe pacijenata je prikazana u tabeli 23.

Zastupljenost vrednosti gvožđa (Fe) prema muškom polu kliničke grupe pacijenata je prikazana na grafikonu 11.

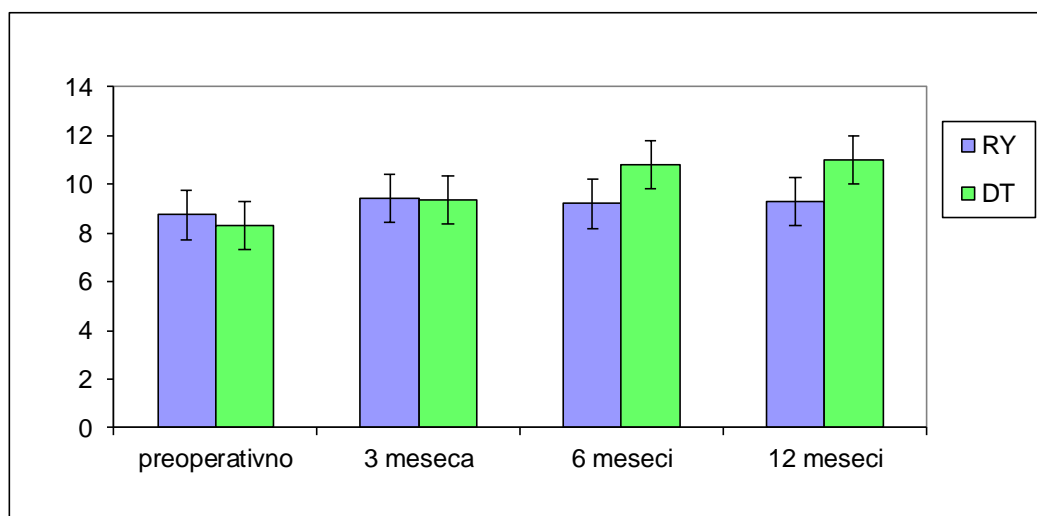
Distribucija vrednosti gvožđa (Fe) prema ženskom polu kliničke grupe pacijenata je prikazana u tabeli 24.

Zastupljenost vrednosti gvožđa (Fe) prema ženskom polu kliničke grupe pacijenata je prikazana na grafikonu 12.

Karakteristika	RY	DT	p
Vrednost Fe preoperativno	8,74±2,39	8,32±2,09	0,671
Vrednost Fe nakon 3 meseca	9,44±2,60	9,37±2,23	0,950
Vrednost Fe nakon 6 meseci	9,21±2,41	10,85±2,36	0,133
Vrednost Fe nakon 12 meseci	9,28±2,62	11,07±2,33	0,113

Tabela 23. Distribucija vrednosti gvožđa (Fe) prema muškom polu kliničke grupe pacijenata.

Studentov t-test je potvrdio da se prosečna vrednost gvožđa u grupi kliničkih pacijenata muškog pola operisanih DT rekonstruktivnom procedurom nije značajno razlikovala tokom celokupnog perioda praćenja, u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 11. Zastupljenost vrednosti gvožđa (Fe) prema muškom polu kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom

Karakteristika	RY	DT	p
Vrednost Fe preoperativno	3,78±0,56	4,25±1,06	0,418
Vrednost Fe nakon 3 meseca	4,16±0,70	5,40±0,56	0,024
Vrednost Fe nakon 6 meseci	4,20±0,70	6,95±0,93	0,001
Vrednost Fe nakon 12 meseci	4,62±0,86	7,20±0,93	0,004

Tabela 24. Distribucija vrednosti gvožđa (Fe) prema ženskom polu kliničke grupe pacijenata.

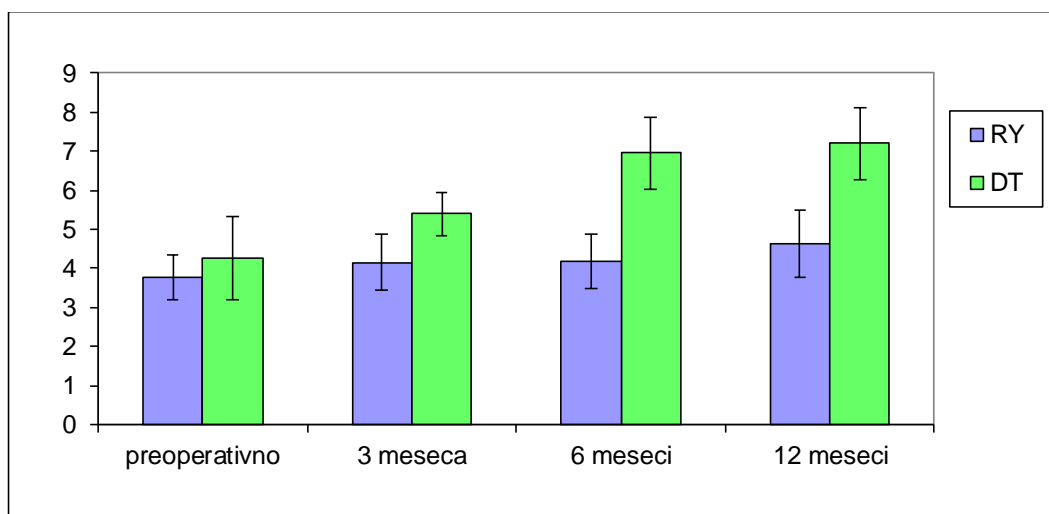
Vrednost Fe preoperativno u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 3,78±0,56, dok u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 4,25±1,06.

Vrednost Fe nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 4,16±0,70, dok u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 5,40±0,56.

Vrednost Fe nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 4,20±0,70, dok u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 6,95±0,93.

Vrednost Fe nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 4,62±0,86, dok u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 7,20±0,93.

Studentov t-test je potvrdio da je prosečna vrednost gvožđa u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih DT rekonstruktivnom procedurom je bila značajno veća 3 (5,40±0,56:4,16±0,70; $p<0,05$), 6 (6,95±0,93:4,20±0,70; $p<0,01$) i 12 meseca (7,20±0,93:4,62±0,86; $p<0,01$), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 12. Zastupljenost vrednosti gvožđa (Fe) prema ženskom polu kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.10. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA SERUMSKIM VREDNOSTIMA VITAMINA B₁₂, TRANSFERINA, HEMOGLOBINA (Hgb) I FOLNE KISELINE

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima vitamina B₁₂, transferina, hemoglobina (Hgb) i folne kiseline je prikazana u tabeli 25.

Zastupljenost kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima vitamina B₁₂, transferina, hemoglobina (Hgb) i folne kiseline je prikazana na grafikonima 13, 14, 15 i 16.

Karakteristike	RY	DT	p
Vrednost vitamina B ₁₂ preoperativno	195,25±35,46	174,57±19,79	0,058
Vrednost vitamina B ₁₂ nakon 3 meseca	218,03±33,08	274,61±57,40	0,003
Vrednost vitamina B ₁₂ nakon 6 meseci	208,00±37,63	294,61±57,27	0,000
Vrednost vitamina B ₁₂ nakon 12 meseci	188,52±29,34	311,85±50,44	0,000
Vrednost transferin preoperativno	1,79±0,13	1,76±0,15	0,562
Vrednost transferin nakon 3 meseca	1,91±0,19	2,02±0,18	0,107
Vrednost transferin nakon 6 meseci	2,25±0,24	2,43±0,15	0,017
Vrednost transferin nakon 12 meseci	2,15±0,25	2,71±0,14	0,000
Vrednost Hgb preoperativno	111,17±17,40	104,27±12,65	0,224
Vrednost Hgb nakon 3 meseca	132,45±15,72	136,97±12,42	0,389
Vrednost Hgb nakon 6 meseci	143,71±16,67	155,97±7,69	0,015
Vrednost Hgb nakon 12 meseci	139,05±16,29	156,00±9,73	0,002
Vrednost folne kiseline preoperativno	10,51±1,21	10,16±1,27	0,442
Vrednost folne kiseline nakon 3 meseca	5,04±0,56	5,87±0,47	0,000
Vrednost folne kiseline nakon 6 meseci	6,39±0,36	7,07±0,52	0,000
Vrednost folne kiseline nakon 12 meseci	6,87±0,34	8,20±0,66	0,000

Tabela 25. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima vitamina B₁₂, transferina, hemoglobina (Hgb) i folne kiseline.

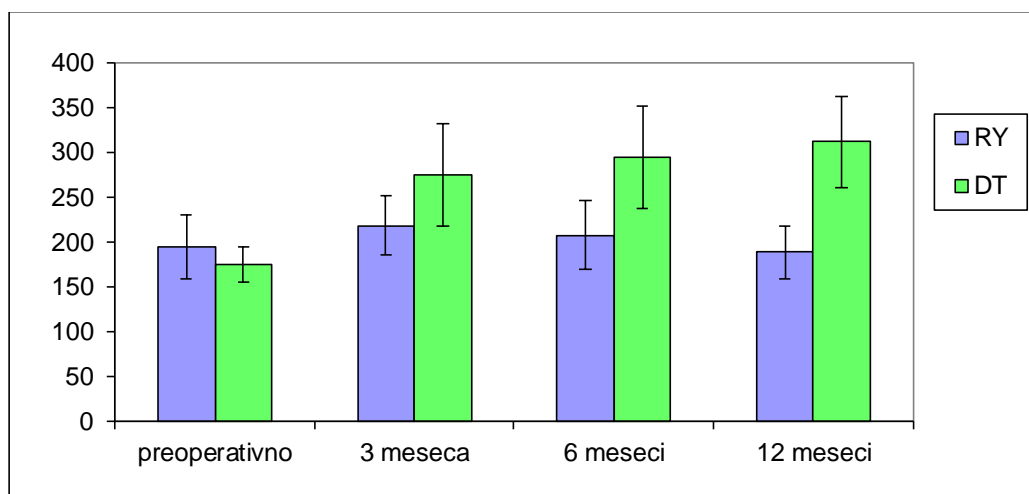
Vrednost vitamina B₁₂ preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 195,25±35,46, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 174,57±19,79.

Vrednost vitamina B₁₂ nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 218,03±33,08, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 274,61±57,40.

Vrednost vitamina B₁₂ nakon 6 meseci, u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 208,00±37,63, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 294,61±57,27.

Vrednost vitamina B₁₂ nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 188,52±29,34, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 311,85±50,44.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti vitamina B₁₂ nakon 3 (274,61±57,40: 218,03±33,08; p<0,01), 6 (294,61±57,27:208,00±37,63; p<0,001) i 12 meseci (311,85±50,44:188,52±29,34; p<0,001), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 13. Zastupljenost vrednosti vitamina B₁₂ kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

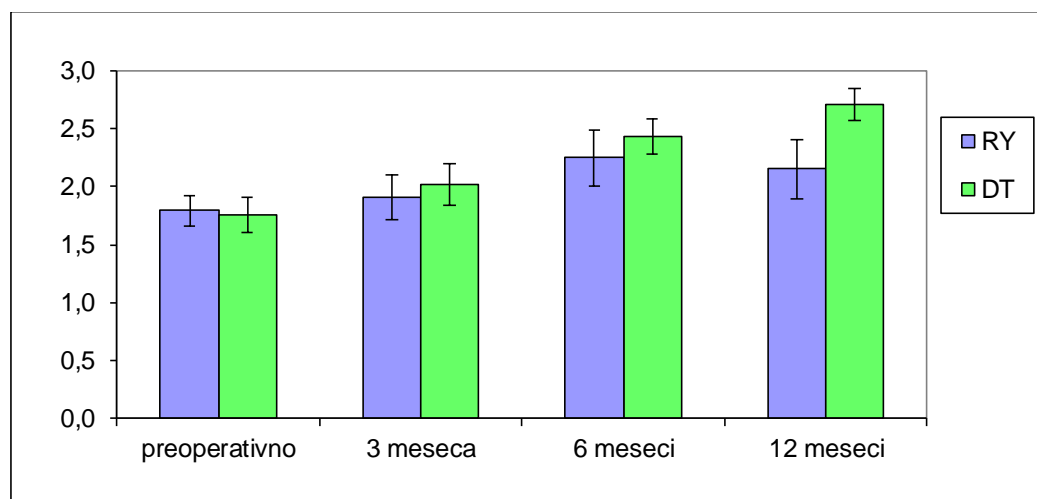
Vrednost transferina preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $1,79 \pm 0,13$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $1,76 \pm 0,15$.

Vrednost transferina nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $1,91 \pm 0,19$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $2,02 \pm 0,18$.

Vrednost transferina nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $2,25 \pm 0,24$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $2,43 \pm 0,15$.

Vrednost transferina nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $2,15 \pm 0,25$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $2,71 \pm 0,14$.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti transferina nakon 6 ($2,43 \pm 0,15 : 2,25 \pm 0,24$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($2,71 \pm 0,14 : 2,15 \pm 0,25$; $p < 0,001$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 14. Zastupljenost vrednosti transferina kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

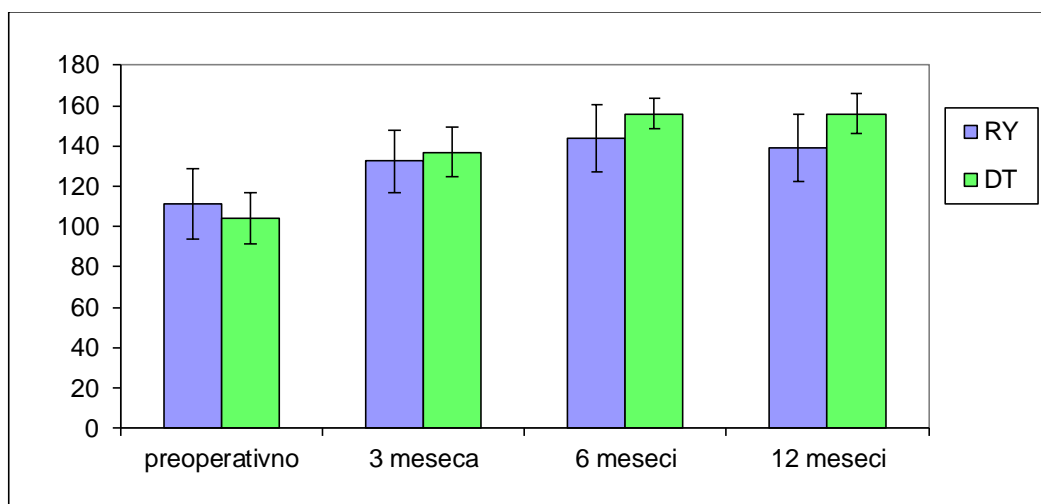
Vrednost Hgb preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $111,17 \pm 17,40$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $104,27 \pm 12,65$.

Vrednost Hgb nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $132,45 \pm 15,72$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $136,97 \pm 12,42$.

Vrednost Hgb nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $143,71 \pm 16,67$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $155,97 \pm 7,69$.

Vrednost Hgb nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $139,05 \pm 16,29$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $156,00 \pm 9,73$.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti Hgb nakon 6 ($155,97 \pm 7,69$: $143,71 \pm 16,67$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($156,00 \pm 9,73$: $139,05 \pm 16,29$; $p < 0,01$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 15. Zastupljenost vrednosti hemoglobina kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

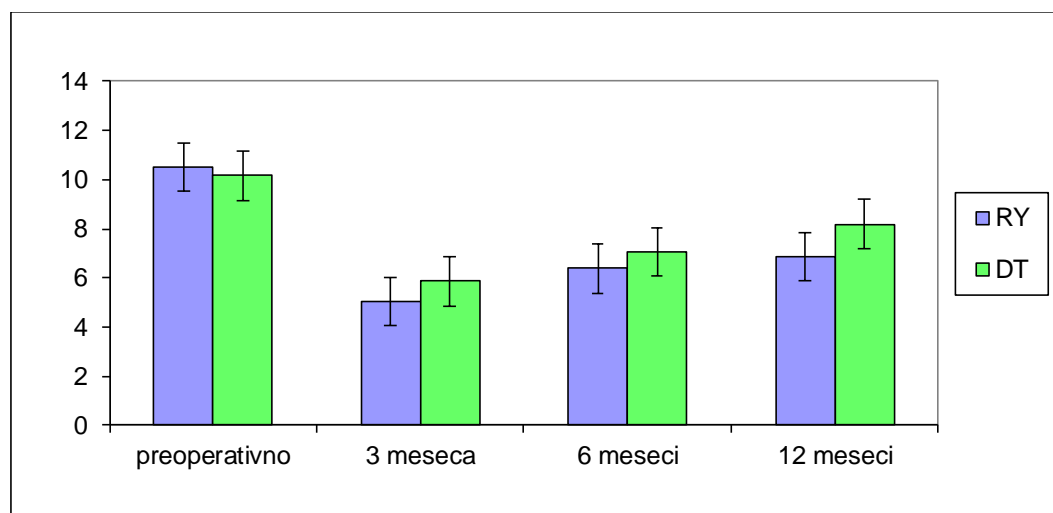
Vrednost folne kiseline preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $10,51 \pm 1,21$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $10,16 \pm 1,27$.

Vrednost folne kiseline nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $5,04 \pm 0,56$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $5,87 \pm 0,47$.

Vrednost folne kiseline nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $6,39 \pm 0,36$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $7,07 \pm 0,52$.

Vrednost folne kiseline nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $6,87 \pm 0,34$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $8,20 \pm 0,66$.

Studentov t-test je potvrdio da je klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti folne kiseline nakon 3 ($5,04 \pm 0,56$: $5,87 \pm 0,47$; $p < 0,001$), 6 ($6,39 \pm 0,36$: $7,07 \pm 0,52$; $p < 0,001$) i 12 meseci ($6,87 \pm 0,34$: $8,20 \pm 0,66$; $p < 0,001$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 16. Zastupljenost vrednosti folne kiseline kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.11. DISTRIBUCIJA SERUMSKE VREDNOSTI GLUKOZE (OGTT TEST) PREMA KLINIČKIM GRUPAMA PACIJENATA

Distribucija vrednosti glukoze (OGTT test) prema kliničkoj grupi pacijenata nakon 6 meseci je prikazana u tabeli 26.

Zastupljenost vrednosti glukoze (OGTT test) prema kliničkoj grupi pacijenata nakon 6 meseci je prikazana na grafikonu 17.

Vreme merenja izraženo u minutima	RY	DT	p
0	4,90±0,50	4,78±0,73	0,573
30	14,22±0,78	11,35±0,69	0,000
60	13,36±2,42	12,22±2,30	0,208
90	10,05±1,31	8,84±1,28	0,016
120	6,92±0,97	6,65±0,85	0,412
150	4,68±0,22	4,42±0,12	0,000
180	4,07±1,28	3,86±1,25	0,659

Tabela 26. Distribucija vrednosti glukoze (OGTT test) prema kliničkoj grupi pacijenata nakon 6 meseci.

Vrednost glukoze na samom početku merenja u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 4,90±0,50, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 4,78±0,73.

Vrednost glukoze merena nakon 30 min. u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 14,22±0,78, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 11,35±0,69.

Vrednost glukoze merena nakon 60 min. u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 13,36±2,42, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 12,22±2,30.

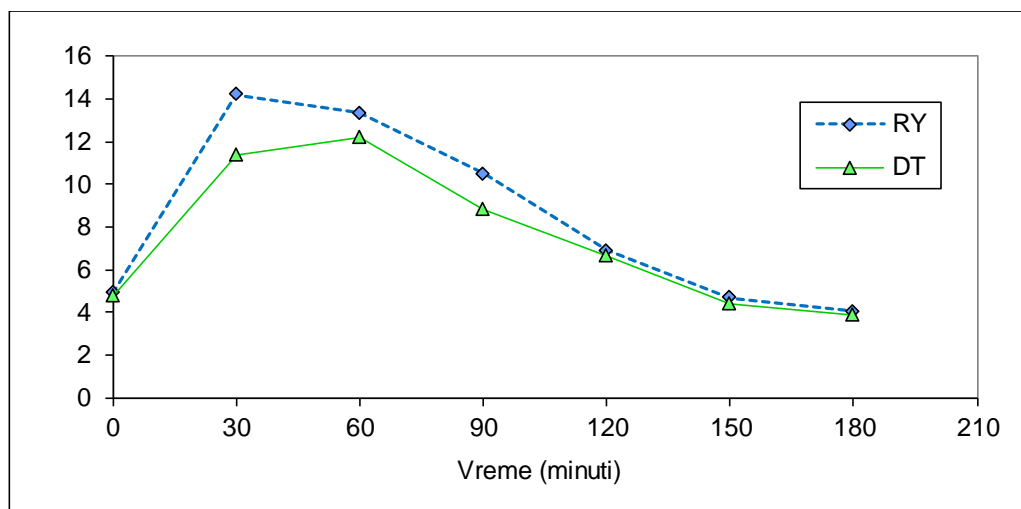
Vrednost glukoze merena nakon 90 min. u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 10,05±1,31, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 8,84±1,28.

Vrednost glukoze merena nakon 120 min. u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 6,92±0,97, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 6,65±0,85.

Vrednost glukoze merena nakon 150 min. u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 4,68±0,22, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 4,42±0,12.

Vrednost glukoze merena nakon 180 min. u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 4,07±1,28, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 3,86±1,25.

Studentov t-test je potvrdio da su prosečne vrednosti glukoze u toku OGTT testa u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom bile značajno veće merenih nakon 30 ($14,22 \pm 0,78$; $11,35 \pm 0,69$; t-test: $p < 0,001$), 90 ($10,05 \pm 1,31$; $8,84 \pm 1,28$; $p < 0,05$) i 150 minuta ($4,68 \pm 0,22$; $4,42 \pm 0,12$; $p < 0,001$), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 17. Zastupljenost vrednosti glukoze (OGTT test) prema kliničkoj grupi pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom nakon 6 meseci.

5.12. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA VREDNOSTI D-XYLOSE

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti D-xylose je prikazana u tabeli 27. Zastupljenost kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti D-xylose je prikazana na grafikonu 18.

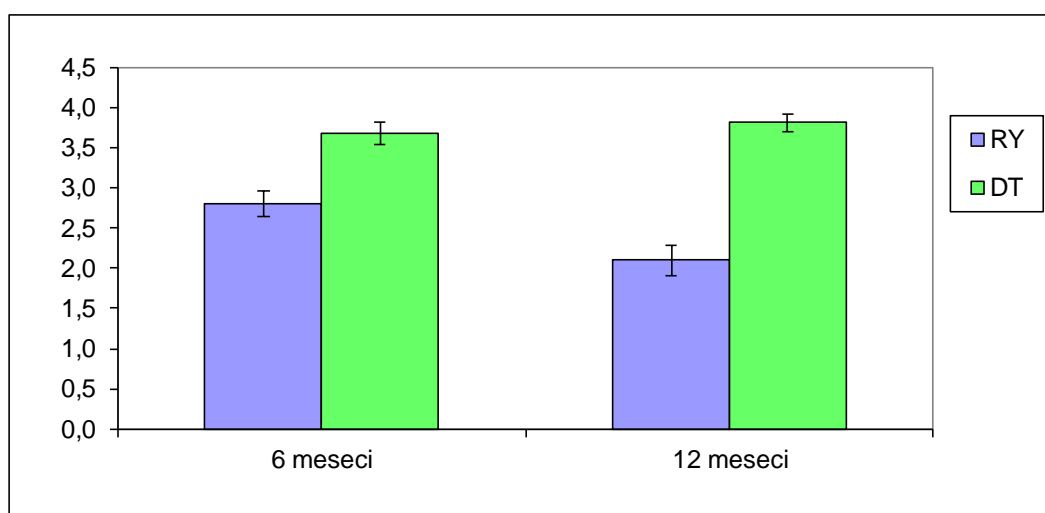
Karakteristike	RY	DT	p
Vrednost izlučene D-xylose u urinu nakon 6 meseci	2,80±0,16	3,68±0,14	0,000
Vrednost izlučene D-xylose u urinu nakon 12 meseci	2,10±0,19	3,81±0,11	0,000

Tabela 27. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti D-xylose.

Vrednost izlučene D-xylose u urinu nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 2,80±0,16, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 3,68±0,14.

Vrednost izlučene D-xylose u urinu nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila 2,10±0,19, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom 3,81±0,11.

Studentov t-test je potvrdio da je grupa kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom metodom imala statistički značajno veće vrednosti vrednost izlučene D-xylose u urinu nakon 6 (3,68±0,14:2,80±0,16; p<0,001) i 12 meseci (3,81±0,11:2,10±0,19; p<0,001), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 18. Zastupljenost vrednosti D-xylose kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.13. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA SERIMSKIM VREDNOSTIMA KALCIJUMA (Ca) I 25-(OH) VITAMINA D

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema serumskim vrednostima kalcijuma (Ca) i 25-(OH) vitamina D je prikazana u tabeli 28.

Zastupljenost kliničkih grupa pacijenata prema serumskoj vrednosti kalcijuma (Ca) je prikazana na grafikonu 19.

Zastupljenost kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti 25-(OH) vitamina D je prikazana na grafikonu 20.

Karakteristike	RY	DT	p
Vrednost Ca preoperativno	2,12±0,12	2,12±0,16	0,990
Vrednost Ca nakon 3 meseca	2,17±0,19	2,28±0,15	0,111
Vrednost Ca nakon 6 meseci	2,08±0,31	2,26±0,37	0,158
Vrednost Ca nakon 12 meseci	2,07±0,29	2,28±0,27	0,048
Vrednost 25-(OH) D vitamina preoperativno	39,81±2,88	39,59±3,05	0,840
Vrednost 25-(OH) D vitamina nakon 3 meseca	25,62±2,65	27,47±1,01	0,017
Vrednost 25-(OH) vitamina nakon 6 meseci	27,47±1,38	29,03±1,12	0,002
Vrednost 25-(OH) D vitamina nakon 12 meseci	28,61±1,13	30,64±1,01	0,000

Tabela 28. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti 25-(OH) vitamina D i serumske vrednosti kalcijuma.

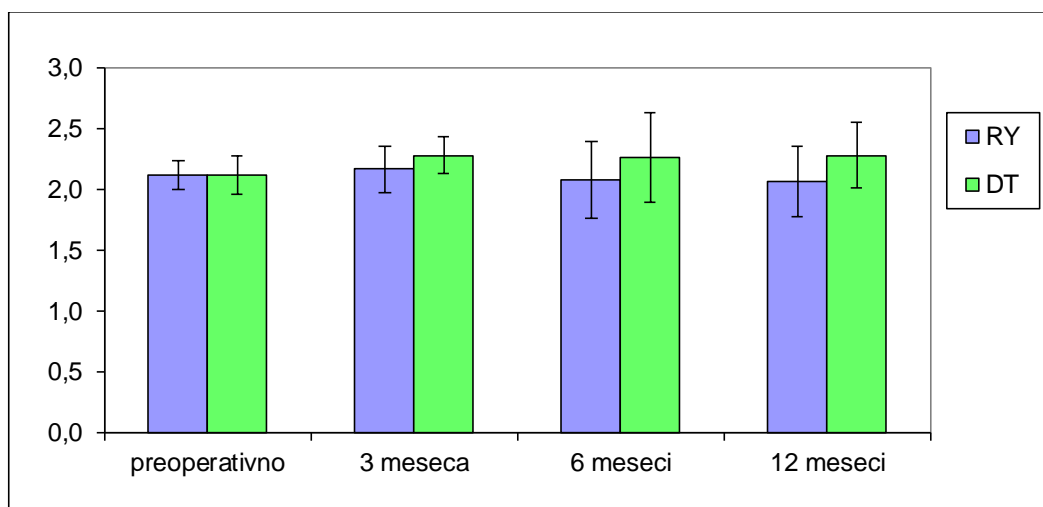
Vrednost Ca preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $2,12 \pm 0,12$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $2,12 \pm 0,16$.

Vrednost Ca nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $2,17 \pm 0,19$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $2,28 \pm 0,15$.

Vrednost Ca nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $2,08 \pm 0,31$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $2,26 \pm 0,37$.

Vrednost Ca nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $2,07 \pm 0,29$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $2,28 \pm 0,27$.

Studentov t-test je potvrdio da je grupa kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom metodom imala statistički značajno veće vrednosti Ca nakon 12 meseci ($2,28 \pm 0,27$: $2,07 \pm 0,29$; $p < 0,05$), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 19. Zastupljenost serumske vrednosti Ca kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

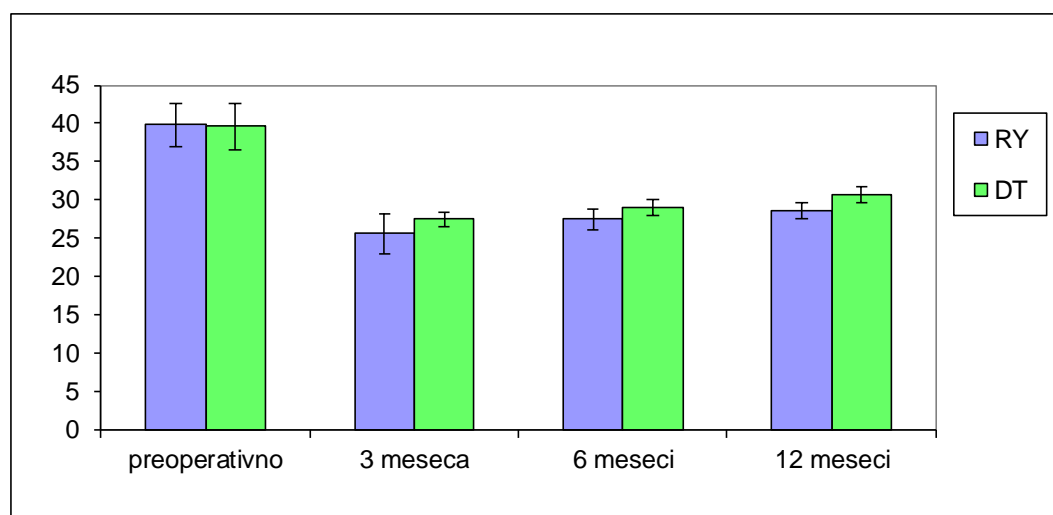
Vrednost 25-(OH) D vitamina preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $39,81 \pm 2,88$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $39,59 \pm 3,05$.

Vrednost 25-(OH) D vitamina nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $25,62 \pm 2,65$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $27,47 \pm 1,01$.

Vrednost 25-(OH) D vitamina nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $27,47 \pm 1,38$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $29,03 \pm 1,12$.

Vrednost 25-(OH) D vitamina nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $28,61 \pm 1,13$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $30,64 \pm 1,01$.

Studentov t-test je potvrdio da je grupa kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom metodom imala statistički značajno veće vrednosti vrednosti 25-(OH) D vitamina nakon 3 ($27,47 \pm 1,01$: $25,62 \pm 2,65$; $p < 0,05$), 6 ($29,03 \pm 1,12$: $27,47 \pm 1,38$; $p < 0,01$) i 12 meseci ($30,64 \pm 1,01$: $28,61 \pm 1,13$; $p < 0,001$), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 20. Zastupljenost serumske vrednosti 25-(OH) vitamina D kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.14. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA VREDNOSTI ALKALNE FOSFATAZE

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti alkalne fosfataze je prikazana u tabeli 29.

Zastupljenost kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti alkalne fosfataze je prikazana na grafikonu 21.

Karakteristike	RY	DT	p
Vrednost alkalne fosfataze preoperativno	43,87±2,29	43,93±1,75	0,929
Vrednost alkalne fosfataze nakon 3 meseca	107,73±44,56	79,13±33,56	0,063
Vrednost alkalne fosfataze nakon 6 meseci	110,67±37,95	79,20±31,16	0,020
Vrednost alkalne fosfataze nakon 12 meseci	115,80±31,55	90,33±30,40	0,032

Tabela 29. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema vrednosti alkalne fosfataze.

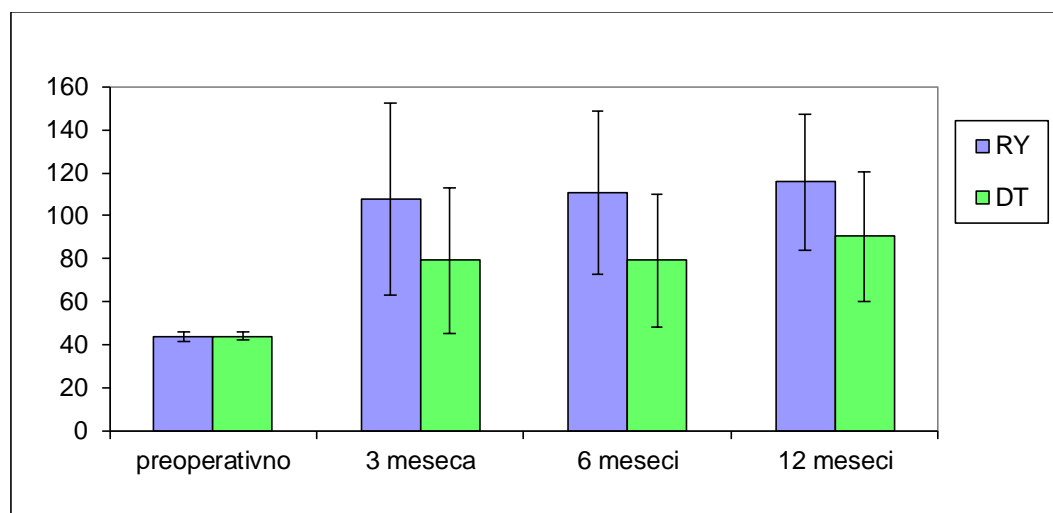
Vrednost alkalne fosfataze preoperativno u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $43,87 \pm 2,29$, dok u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $43,93 \pm 1,75$.

Vrednost alkalne fosfataze nakon 3 meseca u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $107,73 \pm 44,56$, a u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $79,13 \pm 33,56$.

Vrednost alkalne fosfataze nakon 6 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $110,67 \pm 37,95$, a u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $79,20 \pm 31,16$.

Vrednost alkalne fosfataze nakon 12 meseci u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je bila $115,80 \pm 31,55$, a u grupi kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom $90,33 \pm 30,40$.

Studentov t-test je potvrdio da je grupa kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom metodom imala statistički značajno niže vrednost alkalne fosfataze nakon 6 ($79,20 \pm 31,16 : 110,67 \pm 37,95$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($90,33 \pm 30,40 : 115,80 \pm 31,55$; $p < 0,05$) u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 21. Zastupljenost vrednosti alkalne fosfataze kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.15. DISTRIBUCIJA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA PREMA SIMPTOMIMA POSTGASTREKTOMIJSKOG SINDROMA

Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema simptomima postgastrektomijskog sindroma je prikazana u tabeli 30.

Zastupljenost simptoma postgastrektomijskog sindroma kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom metodom je prikazana na grafikonu 22.

Postgastrektomijski sindromi	RY	DT	p
Disfagija nakon 3 meseca	6 (40,0%)	4 (26,7%)	0,439
Disfagija nakon 6 meseci	9 (60,0%)	3 (20,0%)	0,025
Disfagija nakon 12 meseci	10 (66,7%)	2 (13,3%)	0,003
Regurgitacija nakon 3 meseca	5 (33,3%)	4 (26,7%)	0,690
Regurgitacija nakon 6 meseci	6 (40,0%)	3 (20,0%)	0,232
Regurgitacija nakon 12 meseci	5 (33,3%)	3 (20,0%)	0,409
Diareja nakon 3 meseca	7 (46,7%)	7 (46,7%)	0,999
Diareja nakon 6 meseci	7 (46,7%)	2 (13,3%)	0,046
Diareja nakon 12 meseci	6 (40,0%)	1 (6,7%)	0,031
Dumping syndrom nakon 3 meseca	8 (53,3%)	3 (20,0%)	0,058
Dumping syndrom nakon 6 meseci	9 (60,0%)	2 (13,3%)	0,008
Dumping syndrom nakon 12 meseci	7 (46,7%)	1 (6,7%)	0,013
Rana sitost nakon 3 meseca	10 (66,7%)	3 (20,0%)	0,010
Rana sitost nakon 6 meseci	7 (46,7%)	2 (13,3%)	0,046
Rana sitost nakon 12 meseci	8 (53,3%)	2 (13,3%)	0,020
Gorušica nakon 3 meseca	6 (40,0%)	3 (20,0%)	0,232
Gorušica nakon 6 meseci	8 (53,3%)	5 (33,3%)	0,269
Gorušica nakon 12 meseci	9 (60,0%)	3 (20,0%)	0,025

Tabela 30. Distribucija kliničkih grupa pacijenata prema zastupljenosti simptoma postgastrektomijskog sindroma.

Postgastrektomijski sindrom obuhvata skup simptoma: disfagija, regurgitacija, diareja, „dumping syndrom”, rana sitost i gorušica.

Nakon 3 meseca, disfagija je bila prisutna u 6 (40,0%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 4 (26,7%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 6 meseci, disfagija je bila prisutna u 9 (60,0%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 3 (20,0%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 12 meseci, disfagija je bila prisutna u 10 (66,7%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 3 (20,0%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Hi kvadrat test je potvrdio da je u kliničkoj grupi pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom statistički značajno ređe evidentirana disfagija nakon 6 (20,0:60,0%; $p < 0,05$) i 12 meseci (13,3:66,7%; $p < 0,01$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 3 meseca, regurgitacija je bila prisutna u 5 (33,3%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 4 (26,7%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 6 meseci, regurgitacija je bila prisutna u 6 (40,0%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 3 (20,0%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 12 meseci, regurgitacija je bila prisutna u 5 (33,3%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 4 (26,7%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Klinička grupa pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom se nije značajno razlikovala u pojavi regurgitacije nakon 3, 6 i 12 meseci, u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 3 meseca, diareja je bila prisutna u 7 (46,7%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 7 (46,7%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 6 meseci, diareja je bila prisutna u 7 (46,7%) pacijenata koji su bili operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 2 (13,3%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 12 meseci, diareja je bila prisutna u 6 (40,0%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 1 (6,7%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Hi kvadrat test je potvrdio da je u kliničkoj grupi pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom statistički značajno ređe evidentirana diareja nakon 6 (13,3:46,7%; $p < 0,05$) i 12 meseci (6,7:40,0%; $p < 0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 3 meseca, „dumping syndrom” je bio prisutan u 8 (53,3%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 3 (20,0%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom

Nakon 6 meseci, „dumping syndrom” je bio prisutan u 9 (60,0%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 2 (13,3%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom

Nakon 12 meseci, „dumping syndrom” je bio prisutan u 7 (46,7%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 1 (6,7%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Hi kvadrat test je potvrdio da je u kliničkoj grupi pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom statistički značajno ređe evidentiran „dumping syndrom” nakon 6 (13,3:60,0%; $p<0,01$) i 12 meseci (6,7:46,7%; $p<0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 3 meseca, rana sitost je bila prisutna u 10 (66,7%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 3 (20,0%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 6 meseci, rana sitost je bila prisutna u 7 (46,7%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 2 (13,3%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 12 meseci, rana sitost je bila prisutna u 8 (53,3%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 2 (13,3%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

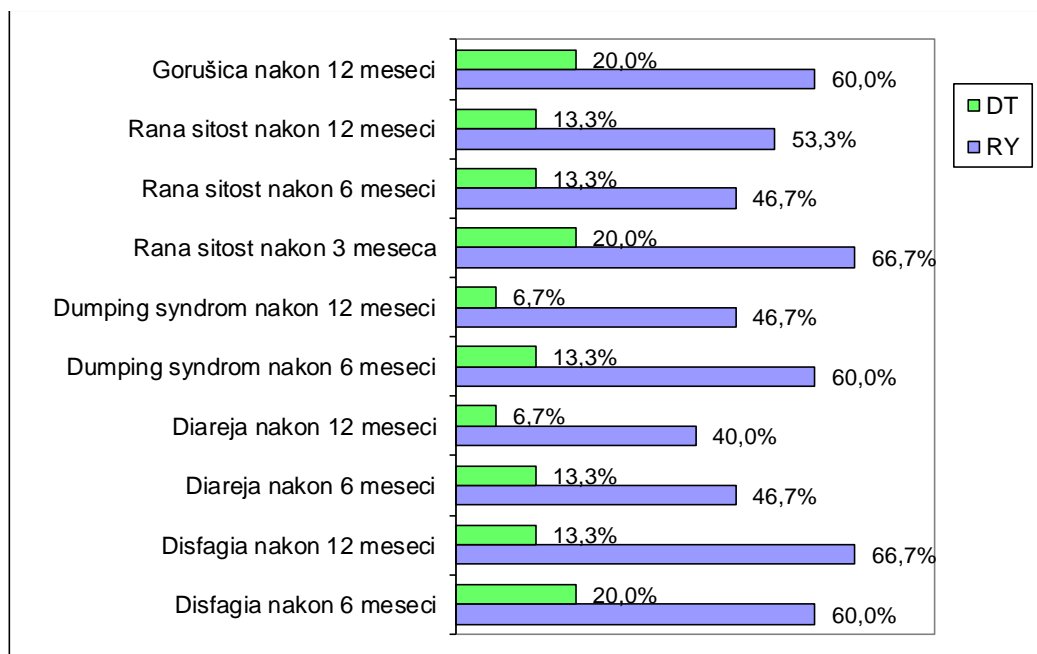
Hi kvadrat test je potvrdio da je u kliničkoj grupi pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom statistički značajno ređe evidentirana rana sitost nakon 3 (20,0:66,7%; $p<0,05$), 6 (13,3:46,7%; $p<0,05$) i 12 meseci (13,3:53,3%; $p<0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 3 meseca, gorušica je bila prisutna u 6 (40,0%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 3 (20,0%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 6 meseci, gorušica je bila prisutna u 8 (53,3%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 5 (33,3%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Nakon 12 meseci, gorušica je bila prisutna u 9 (60,0%) pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom, dok u 3 (20,0%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom.

Hi kvadrat test je potvrdio da je u kliničkoj grupi pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom statistički značajno ređe evidentirana gorušica nakon 12 meseci (20,0:60,0%; $p<0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.



Grafikon 22. Zastupljenost simptoma postgastrektomijskog sindroma kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

5.16. POREĐENJE VREDNOSTI POKAZATELJA KVALITETA ŽIVOTA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA ANALIZOM UPITNIKA EORTC

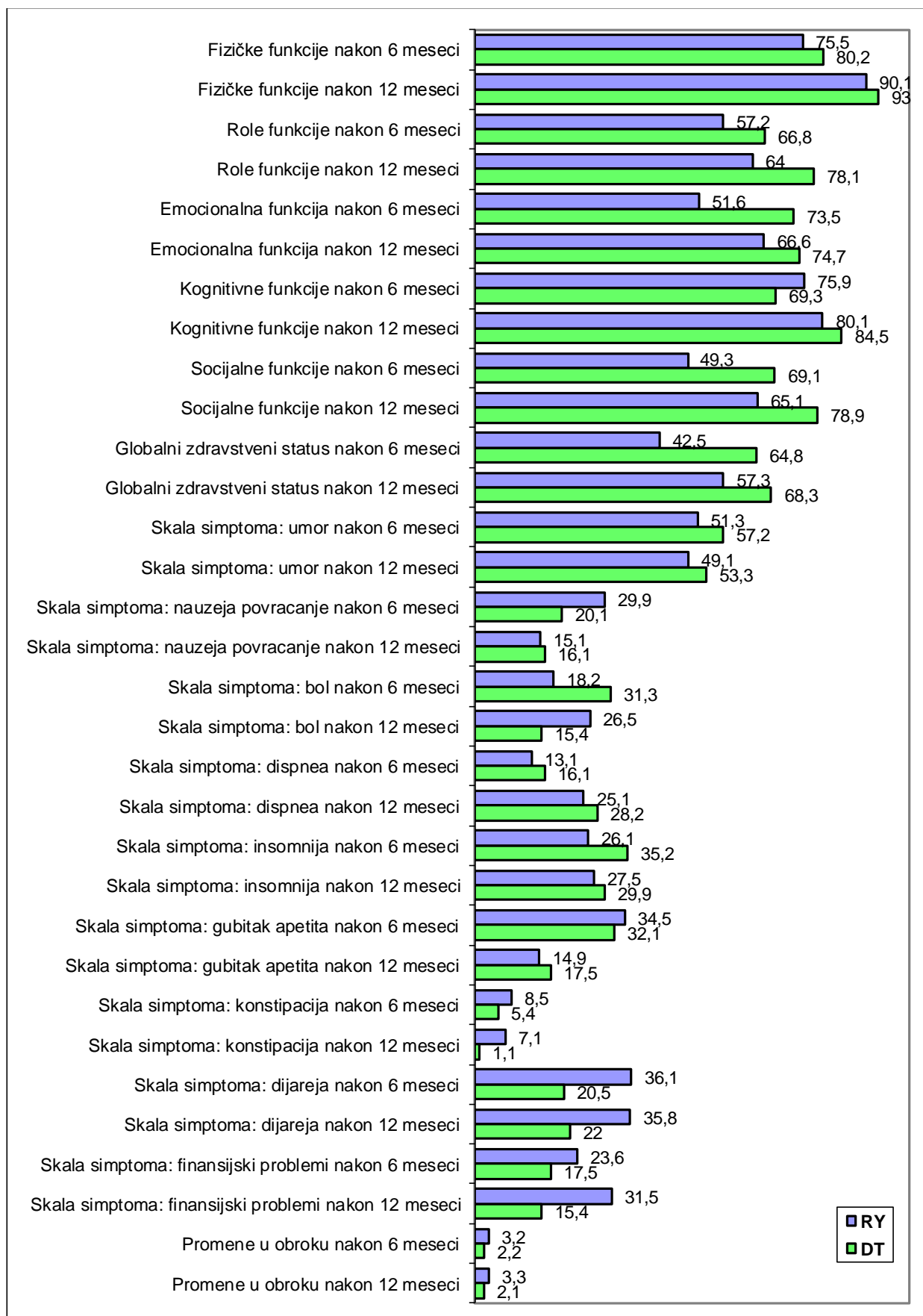
5.16.1. POREĐENJE VREDNOSTI POKAZATELJA KVALITETA ŽIVOTA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA ANALIZOM UPITNIKA EORTC QLQ-C30

Poređenje vrednosti pokazatelja kvaliteta života kliničkih grupa pacijenata analizom upitnika EORTC QLQ-C30 je prikazana u tabeli 31.

Zastupljenost vrednosti pokazatelja kvaliteta života kliničkih grupa pacijenata analizom upitnika EORTC QLQ-C30 je prikazana na grafikonu 23.

Karakteristika	RY	DT	p
Fizičke funkcije nakon 6 meseci	75,5±2,3	80,2±6,3	0,011
Fizičke funkcije nakon 12 meseci	90,1±2,6	93,0±3,5	0,013
Role funkcije nakon 6 meseci	57,2±4,9	66,8±5,3	0,000
Role funkcije nakon 12 meseci	64,0±6,1	78,1±6,2	0,000
Emocionalna funkcija nakon 6 meseci	51,6±4,2	73,5±3,5	0,000
Emocionalna funkcija nakon 12 meseci	66,6±4,0	74,7±2,4	0,000
Kognitivne funkcije nakon 6 meseci	75,9±2,3	69,3±5,7	0,000
Kognitivne funkcije nakon 12 meseci	80,1±1,8	84,5±3,6	0,000
Socijalne funkcije nakon 6 meseci	49,3±4,6	69,1±4,5	0,000
Socijalne funkcije nakon 12 meseci	65,1±3,2	78,9±6,1	0,000
Globalni zdravstveni status nakon 6 meseci	42,5±2,4	64,8±2,3	0,000
Globalni zdravstveni status nakon 12 meseci	57,3±2,2	68,3±1,3	0,000
Skala simptoma: umor nakon 6 meseci	51,3±2,9	57,2±3,6	0,000
Skala simptoma: umor nakon 12 meseci	49,1±3,5	53,3±2,9	0,001
Skala simptoma: nauzeja povraćanje nakon 6 meseci	29,9±3,2	20,1±3,3	0,000
Skala simptoma: nauzeja povraćanje nakon 12 meseci	15,1±3,0	16,1±3,7	0,425
Skala simptoma: bol nakon 6 meseci	18,2±4,1	31,3±5,7	0,000
Skala simptoma: bol nakon 12 meseci	26,5±4,9	15,4±4,1	0,000
Skala simptoma: dispnea nakon 6 meseci	13,1±4,1	16,1±3,1	0,032
Skala simptoma: dispnea nakon 12 meseci	25,1±6,1	28,2±2,9	0,088
Skala simptoma: insomnija nakon 6 meseci	26,1±4,3	35,2±2,9	0,000
Skala simptoma: insomnija nakon 12 meseci	27,5±5,1	29,9±2,7	0,119
Skala simptoma: gubitak apetita nakon 6 meseci	34,5±5,2	32,1±6,1	0,256
Skala simptoma: gubitak apetita nakon 12 meseci	14,9±6,3	17,5±4,9	0,231
Skala simptoma: konstipacija nakon 6 meseci	8,5±3,1	5,4±0,4	0,000
Skala simptoma: konstipacija nakon 12 meseci	7,1±2,9	1,1±0,2	0,000
Skala simptoma: dijareja nakon 6 meseci	36,1±5,7	20,5±6,2	0,000
Skala simptoma: dijareja nakon 12 meseci	35,8±6,1	22,0±5,1	0,000
Skala simptoma: finansijski problemi nakon 6 meseci	23,6±4,1	17,5±2,9	0,000
Skala simptoma: finansijski problemi nakon 12 meseci	31,5±6,1	15,4±4,1	0,000
Promene u obroku nakon 6 meseci	3,2±0,1	2,2±0,1	0,000
Promene u obroku nakon 12 meseci	3,3±0,2	2,1±0,1	0,000

Tabela 31. Poređenje vrednosti pokazatelja kvaliteta života kliničkih grupa pacijenata analizom upitnika EORTC QLQ-C30.



Grafikon 23. Zastupljenost vrednosti pokazatelja kvaliteta života analizom upitnika EORTC QLQ-C30 kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

Studentov t-test je potvrdio da klinička grupa pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom ima statistički značajno bolje vrednosti gotovo svih pokazatelja zdravstvenog stanja nakon 6 i 12 meseci, osim vrednosti skale simptoma za nauzeju-povraćanje, dispneju, insomniju i gubitak apetita nakon 12 meseci, kao i za vrednost skale simptoma za gubitak apetita nakon 6 meseci u odnosu na kliničku grupu pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom. Bol je nakon 6 meseci bio značajno intenzivniji kod kliničke grupa pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom ($31,3\pm 5,7; 18,2\pm 4,1$; $p<0,001$), ali je nakon 12 meseci on bio značajno jači kod kliničke grupe pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom ($26,5\pm 4,9; 15,4\pm 4,1$; $p<0,001$).

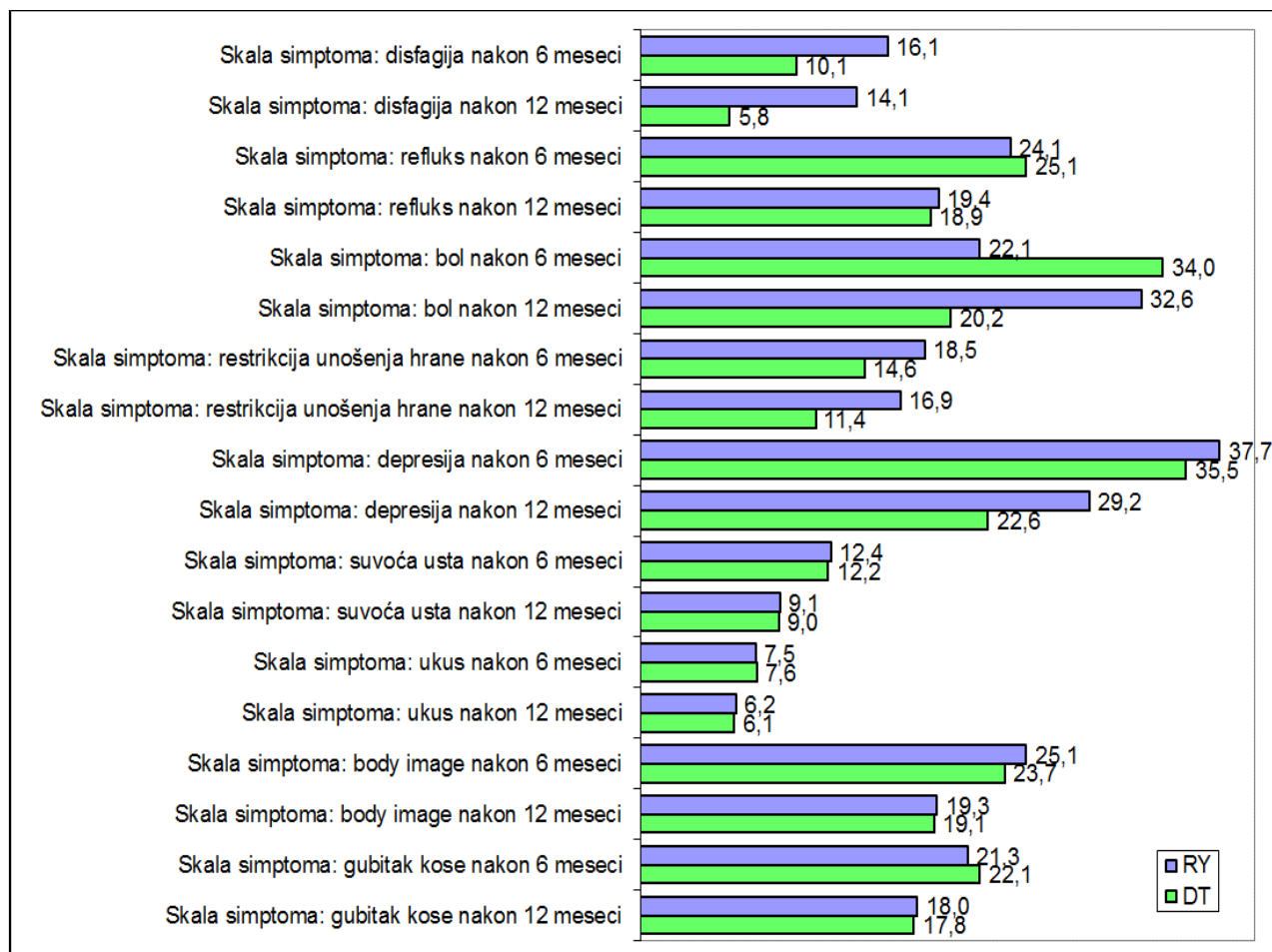
5.16.2. POREĐENJE VREDNOSTI POKAZATELJA KVALITETA ŽIVOTA KLINIČKIH GRUPA PACIJENATA ANALIZOM UPITNIKA EORTC QLQ-STO22

Poređenje vrednosti pokazatelja kvaliteta života kliničkih grupa pacijenata analizom upitnika EORTC QLQ-STO22 je prikazana u tabeli 32.

Zastupljenost vrednosti pokazatelja kvaliteta života kliničkih grupa pacijenata analizom upitnika EORTC QLQ-STO22 je prikazana na grafikonu 24.

Karakteristika	RY	DT	p
Skala simptoma: disfagija nakon 6 meseci	16,09±3,50	10,13±4,70	0,000
Skala simptoma: disfagija nakon 12 meseci	14,09±5,20	5,80±7,30	0,001
Skala simptoma: refluks nakon 6 meseci	24,10±3,40	25,10±4,20	0,480
Skala simptoma: refluks nakon 12 meseci	19,40±1,30	18,90±1,10	0,265
Skala simptoma: bol nakon 6 meseci	22,10±10,30	34,00±12,20	0,007
Skala simptoma: bol nakon 12 meseci	32,60±8,30	20,20±9,10	0,000
Skala simptoma: restrikcija unošenja hrane nakon 6 meseci	18,50±2,40	14,60±1,30	0,000
Skala simptoma: restrikcija unošenja hrane nakon 12 meseci	16,90±4,20	11,40±3,10	0,000
Skala simptoma: depresija nakon 6 meseci	37,70±4,60	35,50±6,10	0,275
Skala simptoma: depresija nakon 12 meseci	29,20±2,10	22,60±2,30	0,000
Skala simptoma: suvoća usta nakon 6 meseci	12,40±3,60	12,20±3,10	0,872
Skala simptoma: suvoća usta nakon 12 meseci	9,10±1,10	9,00±1,30	0,822
Skala simptoma: ukus nakon 6 meseci	7,50±2,90	7,60±2,90	0,925
Skala simptoma: ukus nakon 12 meseci	6,20±2,10	6,10±2,20	0,903
Skala simptoma: body image nakon 6 meseci	25,10±4,10	23,70±4,90	0,402
Skala simptoma: body image nakon 12 meseci	19,30±2,10	19,10±2,20	0,868
Skala simptoma: gubitak kose nakon 6 meseci	21,30±2,10	22,10±2,40	0,340
Skala simptoma: gubitak kose nakon 12 meseci	18,00±1,20	17,80±1,50	0,788

Tabela 32. Poređenje vrednosti pokazatelja kvaliteta života analizom upitnika EORTC QLQ-STO22.



Grafikon 24. Zastupljenost vrednosti pokazatelja kvaliteta života analizom upitnika EORTC QLQ-STO22 kod kliničkih grupa pacijenata operisanih RY i DT rekonstruktivnom procedurom.

Studentov t-test je potvrdio da klinička grupa pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom ima statistički značajno niže vrednosti skorova za disfagiju nakon 6 ($10,13 \pm 4,70; 16,09 \pm 3,50; p < 0,001$) i 12 meseci ($5,80 \pm 7,30; 14,09 \pm 5,20; p = 0,001$), za restrikciju unošenja hrane nakon 6 ($14,60 \pm 1,30; 18,50 \pm 2,40; p < 0,001$) i 12 meseci ($11,40 \pm 3,10; 16,90 \pm 4,20; p < 0,001$), za depresiju nakon 12 meseci ($22,60 \pm 2,30; 29,20 \pm 2,10; p < 0,001$) i za bol nakon 12 meseci ($20,20 \pm 9,10; 32,60 \pm 8,30; p < 0,001$), a značajno više vrednosti za bol nakon 6 meseci ($34,00 \pm 12,20; 22,10 \pm 10,30; p < 0,001$).

6. DISKUSIJA

U današnje vreme maligne bolesti dobijaju sve veći značaj, jer se po stopi mortaliteta nalaze odmah iza kardiovaskularnih oboljenja. Među neoplazmama digestivnog sistema, koje se po podacima Svetske zdravstvene organizacije nalaze u vrhu incidence malignih bolesti uopšte, značajno mesto zauzimaju karcinomi želuca (Brennan MF, 2005; Otani Y, 2000). Karcinomi želuca uz karcinome kolona spadaju u najčešće neoplazme gastrointestinalnog trakta. Iako se karcinomi želuca javljaju širom sveta, postoje velike razlike u incidenci i mortalitetu u različitim zemljama i regionima. Najveći mortalitet imaju Japan, Čile, Nemačka i Austrija. Srbija spada u zemlje sa srednjom stopom mortaliteta obolelih od karcinoma želuca.

Histogenetska klasifikacija adenokarcinom želuca (Lauren-ova klasifikacija) najčešće je primenjivana u svakodnevnoj hirurškoj praksi (Lauren P, 1965). Ovom klasifikacijom svi tumori želuca su podeljeni u dve kategorije: intestinalni i difuzni tip. Intestinalnim formama adenokarcinoma želuca pripadaju: adenokarcinom želuca (dobro, srednje i loše diferentovan) i dobro diferentovan mukoidni karcinom. Difuznim formama pripadaju podtipovi: signet ring cell podtip, anaplastični karcinom, kombinovani tip, mikrocelularni karcinom i retke forme (horiokarcinom, hepatoidni adenokarcinom). Incidenca difuzne forme karcinoma želuca je prilično konstantna u dužem vremenskom period u svetu. Sa prognostičke tačke gledišta, on ima nepovoljniju prognozu u odnosu na intestinalnu formu karcinoma želuca, koja je uobičajena u zemljama sa visokom incidencom karcinoma želuca, i ima i opadajuću incidencu tokom godina (Haglund UH, 2004).

U poslednje vreme postignut je vidljiv napredak u prevenciji i ranom otkrivanju karcinoma želuca čime je omogućeno pravovremeno hirurško lečenje. Hirurška doktrina je danas usavršila izvođenje operativnog zahvata totalne gastrektomije sa niskim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom. U specijalizovanim centrima, zabeležene su veoma niske incidence postoperativnih komplikacija. Međutim, hirurška strategija i izbor rekonstruktivne tehnike nakon totalne gastrektomije su još uvek predmet intenzivnih debata.

Iako se incidenca karcinoma želuca tokom protekle decenije stalno smanjuje, još uvek je karcinom želuca drugi po veličini uzroka smrti u svetu, a na petom mestu u Evropi. Izveštaji o prognozi karcinoma želuca u zemljama Zapada su siromašne, a ukupna stopa izlečenosti retko prelazi 20%. Širom sveta, međutim, na hiljade „izlečenih” pacijenata imaće simptome postgastrektomijskog sindroma kao posledicu komplikacija izvedenih rekonstruktivnih procedura na želucu (Liedman B, 1997). Stopa preživljavanja karcinoma želuca, generalno je niža u zemljama u razvoju, najverovatnije zbog udruženosti dijagnostike karcinoma u uznapredovalom stadijumu bolesti, ograničenog vremenskog pristupa i standardnog terapijskog tretmana (Nock NL, 2012).

Prognoza karcinoma želuca varira širom sveta. Ostaje loša u Evropi, dok je tradicionalno zbog kompleksnog multidisciplinarnog pristupa problemu karcinoma želuca prilično povoljna u Japanu. U Evropi, prosečno 5-godišnje preživljavanje je 25%, dok je u Japanu oko 66% kod pacijenata sa primarnim karcinomom želuca i 68,2% u resektovanim slučajevima. Dobra prognoza, odnosno, rezultati postignuti u Japanu su rezultat stalnog i uspešnog unapređivanja u ranom „skrining-u” karcinoma želuca. Nedostatak značajnih poboljšanja u preživljavanju kod karcinoma želuca se pripisuje povećanju stope incidence agresivnijih vrsta karcinoma, odnosno difuzne forme (Verlato G, 2012).

Stopa preživljavanja nakon totalne gastrektomije kod karcinoma želuca je poboljšana zahvaljujući ranoj dijagnostici i naprednijim operativnim tehnikama. Mnoge rekonstruktivne tehnike su razvijene u naporima da se reše somatske tegobe pacijenata i poboljša fiziološko nutritivni status pacijenata nakon totalne gastrektomije (Adachi S, 2003).

Iako je 1881. godine Teodor Billroth izveo prvu uspešnu resekciju želuca karcinoma, tek je Carl Schlatter iz Zurich-a 1897. godine izveo prvu totalnu gastrektomiju sa preživelim pacijentom. Totalna gastrektomija se retko izvodila pre sredine dvadesetog veka, zbog velike smrtnosti u tim ranim godinama. Sa povećanjem incidence karcinoma u periodu 1940-tih i 1950-ih godina, došlo se do dogovora između tadašnjih vodećih hirurga da se umesto resekcija želuca izvodi totalna gastrektomija. Nešto kasnije, ova odluka je diskreditovana kliničkim studijama, jer povećana upotreba totalne gastrektomije je dovela kod pacijenata do ozbiljnih nutritivnih problema i simptoma postgastrektomijskog sindroma (El Halabi HM, 2008).

Totalna gastrektomija se više od 100 godina unazad primenjuje u tretmanu karcinoma želuca. Jedno od najvažnih pitanja za kliničku primenu totalne gastrektomije je i izbor rekonstruktivne procedure nakon odstranjenja želuca (Pan Y, 2008). Jednostavna procedura Roux-en-Y rekonstrukcije je široko prihvaćena širom sveta u rekonstrukciji nakon totalne gastrektomije. U Švedskoj, kao i u mnogim drugim zemljama, različite rekonstruktivne procedure su predstavljene nakon totalne gastrektomije. Roux-en-Y procedura je izgledala najpoželjnijom u cilju izbegavanja nastanka alkalnog refluks ezofagitisa. Poslednjih godina nakon ove rekonstruktivne procedure postoji tendencija smanjenja neposrednog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Nema sumnje, da ova operativna rekonstrukcija nosi i određenu stopu kasnih komplikacija, koje se ogledaju u mršavljenju i narušavaju funkcije creva sa predominantnim nastankom malabsorpcije (Olbe L, 1987).

Rekonstrukcija digestivnog trakta nakon totalne gastrektomije treba da obezbedi pacijentu brzo vraćanje u normalne svakodnevne preoperativne aktivnosti i maksimalno smanjenje simptoma koji proizilaze iz gubitka želudačnih funkcija. Istovremeno, procedura gastrične rekonstrukcije bi trebao da bude tehnički lako izvodljiv sa minimalnim mogućim postoperativnim komplikacijama. Rekonstruktivna procedura koja ispunjava sve ovo je Roux-en-Y konfiguracija „double tract” (Bandurski R, 2011).

Na osnovu prethodno izloženog može se izvesti definiciji o idealnoj postgastrektomijskoj rekonstruktivnoj proceduri, da je to ona rekonstruktivna procedura koja bi trebala da održi normalnu digestivnu funkciju i prezervira crevni tranzit u cilju poboljšanja kvaliteta života pacijenta (Sun YS, 2012).

Ezofagoduodenostoma je prva rekonstruktivna tehnika koja se primenjivala nakon totalne gastrektomije. Iako postoji više od 60 rekonstruktivnih tehnika, najviše napora je bilo fokusirano na neophodnosti i efikasnosti želudačnog supstituenta i prezervacije duodenalne pasaže hrane. Primena totalne gastrektomije je ograničena zbog nedostatka podataka o nutritivnom benefitu i postojećim postoperativnim komplikacijama rekonstrukcije, sa obzirom da prezervacija duodenalne pasaže ima ključnu ulogu u poboljšanju nutritivnog statusa nakon totalne gastrektomije (Pan Y, 2008).

Sa druge strane, Longmire je 1951. godine izveo rekonstrukciju koja je podrazumevala jejunalnu interpoziciju između jednjaka i duodenuma i time prezervirao duodenalnu pasažu. U Japanu, Kajitani i Sato su izveli 1965. godine rekonstrukciju Roux-en-Y konfiguracijom „double tract” nakon totalne gastrektomije. U svojoj studiji, Yoshinori i autori su dali prednost DT u odnosu na RY rekonstrukciju zbog očuvanje prolaza hrane kroz duodenum što bi trebalo da rezultira fiziološkim obogaćivanjem humusa sa žuči i pankreasnim sokom. Fujiwara i autori su takođe upoređivali benefite procedure rekonstrukcije Roux-en-Y u odnosu na konfiguraciju Roux-en-Y „double tract” u pogledu varenja i apsorpcije. Zaključili su da je rekonstrukcija konfiguracijom Roux-en-Y „double tract” korisna kako bi se izbegla dehiscencija duodenalnog ostatka i zbog vremena pražnjenja intestinuma (Fujiwara Y, 1998).

Totalna gastrektomija sa sistemskom limfadenektomijom je najbolji terapijski modalitet za pacijente sa karcinomom želuca. Međutim, rekonstruktivna procedura Roux-en-Y konfiguracijom je povezana sa visokom stopom mortaliteta i morbiditeta (Malý T, 2008).

Uostalom, procedura Roux-en-Y konfiguracijom „double tract” je više fiziološki metod u odnosu druge procedure rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije. Rezultati su zasnovani ne samo na osnovu opsega resekcije, već i na činjenici da razlika u rekonstruktivnim procedurama može uticati na postoperativni nutritivni status pacijenata.

Jednostavnija rekonstruktivna procedura je bolja u pogledu postoperativnog kvaliteta života (QoL). Postoperativne komplikacije se mogu povećati kada je hirurška procedura komplikovana, kada pacijenti pate od neke komplikacije koja ugrožava kvalitet postoperativnog života. U svom radu, Maksimović je objavio da je bilo za očekivati da će konfiguracija Roux-en-Y „double tract” imati neke potencijalne prednosti, jer prezervira duodenalni prolaz himusa i održava kontinuitet jejunuma i mezenterijuma na „anal-side” ezofagojejunostomije. Ovo se razlikuje od jejunalne interpozicije, a samim tim i rezultati motiliteta crevne peristaltike. Rekonstrukcija Roux-en-Y konfiguracijom „double tract” ima dva puta, koji bi eventualno teoretski trebali da imaju ulogu rezervoara (Maksimovic S, 2010).

Incidenca karcinoma želuca kod starijih dobnih grupa rapidno raste i duplira se sa svakom dekadom života počevši od 55-65. godine, dostižući najvišu stopu od 75-85. godine. Karcinom želuca je izuzetno redak kod osoba ispod 30 godina. Muški predominantni trend je evidentan u visoko rizičnoj populaciji sa odnosom 1,6:1 u odnosu na žensku populaciju (Parkin DM, 1988). Proksimalna lokalizacija tumora u želucu je u nekoliko studija imala negativan uticaj na prognozu. Lauren-ova histološka lokalizacija je pokazala pragmatičnu kliničku validnost. Različite epidemiološke, kliničke i molekularne karakteristike su posmatrane u intestinalnoj i difuznoj formi karcinoma želuca (Verlato G, 2012).

Incidenca intestinalnog tipa karcinoma želuca je u bržem porastu sa godinama nego kod difuznog tipa, i učestalija je kod muškaraca nego kod žena (Parkin DM, 1988). Glavna klinička razlika između ovih tipova karcinoma se odnosi na različite načine rekurencije. Difuzno mešoviti tip je sklon peritonealnom širenju, naročito kada je zahvaćena seroza, dok je rizik od metastatskih promena na jetri visok kod intestinalnog tipa karcinoma želuca. Starost pacijenta je najvažniji prognostički faktor. Generalno, starost utiče na celokupnu stopu preživljavanja, a u manjoj meri je sam karcinom u vezi sa preživljavanjem. Neki autori su objavili da pacijenti, mlađeg uzrasta, starosti <45 godina imaju lošu prognozu. U mlađih pacijenata, difuzna forma karcinoma želuca je relativno češća, i sam karcinom se obično otkriva u veoma uznapredovalom stadijumu. Međutim, kada se posmatra tumorski stadijum, godine starosti pacijenta nisu same po sebi nezavisni prognostički faktor. Prognostička vrednost pola je nejasna. Muškarci obično imaju lošu prognozu u odnosu na žene. Ipak to može biti povezano i sa većom incidencom proksimalne lokalizacije tumora kod muškaraca. U većini studijskih ispitivanja, pol ne pokazuje nezavisnu prognostičku vrednost za stopu preživljavanja kod pacijenata sa karcinomom želuca. Što se tiče primarnog mesta nastanka tumora, opadajuća incidenca se uglavnom odnosi na tumore koji nastaju u korpusu ili antrumu želuca, dok je incidenca tumora kardije i gornjeg trećine želuca u porastu (Verlato G, 2012).

U studiji Thybusch-Bernhardt-a i autora incidenca karcinoma želuca kod 62 pacijenata je bila predominantno veća kod muškaraca (64,52%) u odnosu na žene (35,48%), sa prosečnim godinama starosti 62,8 (u intervalu 32-82 godine). U ovoj studiji 77,4% pacijenata sa karcinomom želuca je imalo stadijum I ili II, dok 22,6% stadijum III. U odnosu na lokalizaciju u samom želucu, 53,8% karcinoma je lokalizovano u gornjoj trećini, 30,8% u srednjoj trećini, dok je 15,4% bilo lokalizovano u donjoj trećini (Thybusch-Bernhardt A, 1999). U studiji Tyrväinen-a i autora, od 25 pacijenata predominantnost incidence je kod žena u odnosu na muškarce, 16 prema 9 sa prosečnim godinama starosti 64 (u intervalu 49-79 godine). U I stadijumu je bilo 72% pacijenata, a 28% stadijum II (Tyrväinen T, 2008). Maksimović je u svom radu obuhvatio 37 pacijenata sa rekonstruktivnom procedurom Roux-en-Y konfiguracijom „double tract”. Prosečna starost pacijenata je bila 58,8 godine (u intervalu 32-71 godine) sa muškom predominacijom u odnosu 25 prema 12. Vreme hospitalizacije je iznosilo 13,2 dana. U ovoj studiji prosečna operativno vreme

potrebno za izvođenje totalne gastrektomije i rekonstruktivne procedure je bilo 195 min. (u intervalu 150-230 min.)(Maksimovic S, 2010). Na osnovu istraživanja Bandurski-og i autora, totalna gastrektomija sa procedurom Roux-en-Y konfiguracija „double tract” je urađena kod 75 pacijenata, uključujući 29 žena i 46 muškaraca, prosečne starosti 64,8 godina (u intervalu 27-84 godine). Većina pacijenata su bili dijagnostikovani u poodmakloj fazi maligne bolesti u stadijumu III i IV (Bandurski R, 2011). U studiji Murawa-e i autora, obuhvaćeno je ispitivanjem 31 pacijenta, sa predominacijom muškaraca u odnosu na žene 20 prema 11, prosečne starosti 56,9 godina. Većina pacijenata su bili dijagnostikovani u ranoj fazi bolesti, odnosno u I (46,87%) i II (31,15%) stadijumu, dok u III samo 21,88% (Murawa D, 2006). U studiji Adachi-a i autora u grupi pacijenata sa Roux-en-Y rekonstruktivnom procedurom nakon totalne gastrektomije je bilo 10 pacijenata, sa muškom predominacijom 8 prema 2. Prosečna starost pacijenat je bila 59 godina (u intervalu 43-74 godine). Većina pacijenata su bili dijagnostikovani u ranoj fazi bolesti, odnosno u I stadijumu (6 pacijenata), u II stadijumu (2 pacijenta), i u III stadijumu (2 pacijenta). Prosečno vreme operacije je iznosilo 272 ± 60 min., sa prosečnim vremenom hospitalizacije 33 ± 8 dana. Grupa sa izvedenom procedurom rekonstrukcije jejunalnom interpozicionom po Longmire-u je imala 10 pacijenata, sa muškom predominacijom 9 prema 1. Prosečna starost pacijenata je bila 53 godine (u intervalu 38-72 godine). Većina pacijenata su bili dijagnostikovani u ranoj fazi bolesti, odnosno u I stadijumu (5 pacijenata), u II stadijumu (3 pacijenta), i u III stadijumu (2 pacijenta). Prosečno vreme operacije je iznosilo 312 ± 69 min., sa prosečnim vremenom hospitalizacije 42 ± 13 dana (Adachi S, 2003).

Podaci dobijeni u našem istraživanju su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. U kliničkoj grupi pacijenata RY je bilo 66,6% muškaraca i 33,3% žena. U kliničkoj grupi pacijenata DT je bilo 73,3% muškaraca i 26,7% žena. Kod gotovo svih kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom je potvrđen II stadijum bolesti (6 pacijenata, (40,0%), a kod 9 (60,0%) pacijenata potvrđen III stadijum. 8 (53,3%) pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom imalo je II stadijum bolesti, a kod 7 (46,7%) pacijenata je potvrđen III stadijum. Struktura pacijenata operisanih DT i RY rekonstruktivnom procedurom u odnosu na stadijum bolesti nije bila značajno različita. Dužina trajanja operacije kod kliničkih pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom je bila $178,13 \pm 11,87$ min., a kod kliničkih pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom $179,60 \pm 10,15$ min. Zbog kreiranja dodatne jejunoduodenalne anastomoze vreme operativnog zahvata je neznatno produženo (10-15 min) u odnosu na vreme zatvaranja duodenalnog ostatka. Dužina hospitalizacije kod kliničkih pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom je iznosila $13,07 \pm 0,88$ dana, a kod kliničkih pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom $13,20 \pm 1,26$ dana.

Totalna gastrektomija je obiman i izrazito mutilantni hirurški zahvat koji je opterećen mogućnošću nastanka brojnih intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. U toku operativnog zahvata najčešće mogu nastati sledeće komplikacije: povrede krvnih sudova, jetre, žučnih puteva, pankreasa, slezine i pleure, krvarenje sa mesta ezofagojejunalne anastomoze, neadekvatno zatvaranje jejunalne vijuge, neadekvatno zatvaranje mezoa transverzalnog kolona, komplikacije limfadenektomije u vidu povrede krvnih sudova, limfnih sudova i nervnih gangliona. Od postoperativnih komplikacija najčešće su: dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze, dehiscencija duodenalnog ostatka, stenoza ezofagojejunalne anastomoze, pneumonija, intestinalna opstrukcija, intraabdominalno krvarenje u lumenu organa gastrointestinalnog trakta ili u peritonealnoj duplji, postoperativna sepsa uslovljena infekcijom rane ili prisustvom infekcije u peritonealnoj duplji (intraabdominalni apsces), dehiscencija laparatomije, tromboembolija, pankreasna fistula i pankreatitis, fekalna impakcija i kardiopulmonalne komplikacije.

Izveštaji o incidenci dehiscencije esofagojejunalne anastomoze nakon resekcija želuca kao i subtotalnih i totalnih gastrektomija zbog karcinoma želuca variraju u literaturi, u rasponu od 4-27% u evropskim multicentričnim studijama, sa prosekom od 5-8% u velikoj nedavnoj seriji poljskih autora (Fernández A, 2010; Sierzega M, 2010). Dehiscencija ezofagojejunalne anastomoze sa formiranjem fistule je najteža i najčešća rana postoperativna komplikacija nakon

totalne gastrektomije. Dehiscencija anastomoze nastaje kao posledica sistemskih uzroka (malnutricija, hipoproteinemija, disfunkcija jetre, diabetes mellitus, oboljenja kardiovaskularnog i respiratornog sistema sa potencijalnom insuficijencijom vaskularizacije i oksigenacije tkiva, uznapredovale forme karcinoma želuca), lokalnih uzroka (slaba vaskularizacija jejunalne vijuge, smanjena ili prekinuta vaskularizacija mesta anastomoze na distalnom jednjaku, velika tenzija na anastomozi) i neadekvatne hirurške operativne tehnike (Sano T, 2004). Rana dehiscencija duodenalnog ostatka sa nastankom duodenalne fistule nakon totalne gastrektomije je relativno retka, sa incidencom od oko 3%, ali je i jedna od najozbiljnijih postoperativna komplikacija sa ukupnim mortalitetom od 7-67% i veoma dugim periodom hospitalizacije (Tarazi R, 1983; Rossi JA, 1986). Ipak, do spontanog zatvaranja dolazi u 28-92% pacijenata (Garden OJ, 1988). Dehiscencija duodenalnog ostatka je uzrokovana neadekvatnom hirurškom tehnikom, avaskularnom nekrozom, inflamacijom ili hematonom zida duodenuma i/ili opstrukcijom enteroenteralne anastomoze i postoperativnom distenzijom duodenalnog ostatka kod rekonstrukcije sa jejunalnom vijugom po tipu Roux-en-Y konfiguracije. Najčešće nastaje do sedmog postoperativnog dana (Cozzaglio L, 2010). Pneumonija nakon totalne gastrektomije se javlja kod pacijenata starije životne dobi i pacijenata kod kojih je pored gastrektomije izvedena i resekcija drugih organa. Najčešće uzročnici pneumonije su Candida, Pseudomonas aeruginosa i meticilin-rezistentan Staphilococcus aureus. I pored svih preduzetih profilaktičkih mera kod pacijenata sa pneumonijom, letalni ishod je visok i iznosi više od 50%. Intraabdominalna krvarenja u postoperativnom periodu nakon totalne gastrektomije se najčešće događaju usled spada ligature sa jedne od većih reseciranih arterija (a. gastrica sinistra, a. gastrica dextra, a. gastroepiploica dextra, a. lienalis, itd.) ili zbog erozije velikog krvnog suda usled postojanja pankreasne fistule. Intraabdominalni apsces nastaje kao rezultat peritonealne infekcije i nemogućnosti organizma da je razreši, te je ograničava pomoću složenog mehanizma interrekcije između mikroorganizama, i magrofaga i trombocita, uz stvaranje piogene membrane sa depoom fibrina, povećavanjem osmotskog pritiska apscesne tečnosti i anaerobnom glikolizom.

Tyrväinen i autori su u svojoj studiji potvrdili postojanje ranih postoperativnih komplikacija u 6 pacijenata (24%). Jedan pacijent je imao dehiscenciju ezofagojejunalne anastomoze, dva pacijenta su imala dehiscenciju duodenalnog ostatka, dok su tri pacijenta imala postoperativni apsces (Tyrväinen T, 2008). Bandurski i autori su u svojim istraživanjima imali dehiscenciju ezofagojejunalne anastomoze kod 2,6% pacijenata, dehiscenciju enteroenterostome 1,3%, levi subfrenični apsces 1,3%, akutni pankreatitis 2,6%, intraperitonealna krvarenja 2,6% i infarkt miokarda 2,6% (Bandurski R, 2011). Studija Adachi-a i autora je imala postoperativne komplikacije u grupi pacijenata sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracijom, u vidu pneumonije i peritonealnog apscesa, a kod pacijenata sa jejunalnom interpozicijom po Longmire-u pneumoniju, dehiscenciju anastomoza i intraperitonealni apsces (Adachi S, 2003).

Podaci dobijeni u našem istraživanju se razlikuju od podataka iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. Ni u jednoj od kliničkih grupa pacijenata nismo imali postoperativne komplikacije u vidu dehiscencija anastomoza, krvarenja, apscesa, intestinalne opstrukcije, stenozе anastomose. Međutim, akutni pankreatitis je bio prisutan kod jednog pacijenta (6,7%), dehiscencija operativne rane je bila prisutna kod jednog pacijenta (6,7%), kardiovaskularne komplikacije su bile prisutne kod 2 pacijenta (13%) i pneumonija je bila prisutna kod jednog pacijenta (6,7%).

Hipoproteinemija je prisutna nakon totalne gastrektomije zbog defekta u digestiji i apsorpciji i smanjenog unošenja proteina i povećane potrebe organizma usled prisutnog latentnog preoperativnog i manifestnog postoperativnog povećanog katabolizma. Nedostatak proteina se manifestuje hipoalbuminemijom praćenom mišićnom atrofijom, anemijom, pojavom ascita i eventualno hidrotoraksa. Pokazalo se da postoji pozitivna korelacija između unosa proteina i nivoa serumskih albumina sa koštanom masom ili mineralnim sadržajem kostiju. Postgastrektomijska malnutricija i malapsorpcija ometaju normalan rast i kalcifikaciju kostiju.

Nakon totalne gastrektomije, proces proteolize je ubrzan zbog potrebe generisanja aminokiselina u podršci glukoneogeneze i drugih ključnih sintetičkih procesa. Stoga, nakon operacije dolazi do razgradnje endogenih proteina i njihove konverzije u glukozu. Kao posledica ovog procesa dolazi do iscrpljivanja zaliha proteina tela i masti. Kod pacijenata nakon totalne gastrektomije nivo serumskih albumina je uglavnom niži u odnosu na preoperativni period (Kiyama T, 2005).

Smanjeno vreme tranzita himusa kroz tanko crevo se okrivljuje kao glavni uzrok malasimilacije hranljivih nutrijenata (Bradley III. EL, 1980; Armbrecht U, 1988). U prethodnom tekstu je pomenuto da pankreatikocibalna asinhronija može doprineti smanjenju digestije masti. Utvrđeno je da kod 60-100% pacijenata nakon totalne gastrektomije prisutna prekomerna bakterijska kolonizacija, usled nedostatka želudačne „kiselinske barijere”, stagnacije himusa u aferentnoj jejunalnoj vijuzi i smanjenja koncentracije žučnih kiselina u segmentu proksimalnog postanastomotičkog tankog creva (Armbrecht U, 1988). Neke od anaerobnih bakterija mogu dekonjugovati žučne kiseline i izazvati malapsorpciju masti. Bakterije mogu koristiti protein, kao i vitamin B₁₂ dovodeći do njihove malapsorpcije. Realni uticaj ovog fenomena je još uvek predmet rasprava. Dok ranije studije, koristeći kratkoročne antibiotike, nisu imale nikakvog uticaja na malnutriciju, nedavno su drugi autori pronašli značajne korelacije bakterijske kolonizacije sa gubitkom telesne težine, nivoom serumskog albumina, gvožđa i drugih parametara (Iivonen MK, 1998). Međutim, ovi parametri su bili ispitivani od strane drugih autora i verovatno je bakterijska kolonizacija relevantan problem kod nekih, ali ne i kod svih pacijenata (Armbrecht U, 1988; Bragelmann R, 1997).

Malapsorpcija je veoma teška postgastrektomijska komplikacija. Poremećaj resorpcije masti je prisutan kod oko 70% pacijenata (normalno se resorbuje više od 10%), ali je ukupni proračunati energetske gubitak mali i iznosi manje od 60 kCal (250 kJ) dnevno. Steatoreja se navodi kao vodeći simptom kod oko 60% gastrektomiranih pacijenata, dok je 40% pacijenata sa sniženim vredostima serumskih ukupnih proteina i albumina i 30% pacijenata sa kombinovanom steatorejom i azotorejom. Prisutna je ekcesivna fekalna ekskrecija ingestiranih masti u količini preko 7 gr/dan. Steatoreja je naročito izražena nakon rekonstruktivnih zahvata na želucu koji isključuju duodenalnu pasazu i time onemogućuju sinhronizaciju između ingestije hrane i pankreasobilijarne digestije. Od ostalih uzroka nastanka steatoreje nakon totalne gastrektomije okrivljuju se: ubrzani crevni tranzit hrane, biliopankreasna insuficijencija, promena bakterijske flore gornjeg gastrointestinalnog trakta, dekonjugacija žučnih kiselina u slobodne toksične žučne soli i eventualne morfološke lezije mukoze tankog creva.

Imajući u vidu prethodno navedene podatke, gubitak azotnih materija i masti ne predstavlja ozbiljan uzrok gubitka telesne težine već je posledica malasimilacije i malapsorpcije. Sa druge strane ugljeni hidrati zbog rekonstruktivnih procedura jejunalnom vijugom brzo podležu resorpciji, tako da nakon 30 minuta, dolazi do izražene konsektivne hiperglikemije. Na osnovu prethodno iznešenih činjenica, izvodi se zaključak da je malapsorpcija od malog značaja za poremećaj nutricije. Neke hranljive materije se apsorbuju bez prethodnih intraluminalnih koraka digestije, kao što su masne kiseline, mono- i disaharidi, gvožđe i vitamin B₁₂ i mogu se koristiti za proučavanje apsorpcije nakon totalne gastrektomije. Gubitak telesne težine se može videti kod teških oblika malapsorpcije u slučaju ne unošenja nutrijenata adekvatnih visokih kalorijskih vredosti. Uzroci malapsorpcije su: porast anaerobnih bakterija u tankom crevu (bakterijska kolonizacija), ubrzano praženjenje creva, promene mukoze i pankreatikocibalna asinhronija.

Malapsorpcije masti i proteina se javljaju u preko 50% pacijenata nakon totalne gastrektomije. U većini pacijenta malapsorpcije masti nakon totalne gastrektomije je sumnjivog kliničkog značaja. Uzrok steatoreje nakon gastrektomije je najverovatnije multifaktorijalan: gubitak digestivnih enzima želuca, smanjena stimulacija pankreasnih i žučnih sekrecija, neprikladno ili neadekvatno mešanje hrane sa žučnim sadržajem i pankreasnim sokom, povećan motilitet creva i prekomerna bakterijska kolonizacija tankog creva. Apsorpcija ugljenih hidrata može biti smanjena prekomernom bakterijskom kolonizacijom i korišćenjem nedigestivnih

ugljenih hidrata (Olbe L, 1987). Khomichuk i autori u svom istraživanju, takođe, navode smanjenje koncentracije ukupnih proteina u 40% pacijenata (Khomichuk AL, 2012).

Pankreatocibalna asinhronija može doprineti smanjenju digestije masti. Pored toga, prekomerna bakterijska kolonizacija usled nedostatka želudačne kiseline koja predstavlja barijeru u želucu, stagnacije u aferentnoj jejunalnoj petlji i smanjene koncentracije žučnih kiselina u većini proksimalnih postanastomotičnih crevnih segmenata, predstavljaju relevantan problem. Ovi uzroci nastanka postgastrektomijskog sindroma su prisutni kod 60-100% pacijenata nakon totalne gastrektomije. Obzirom, da neki anaerobi mogu konjugovati žučne kiseline, postoji mogućnost nastajanja malapsorpcije masti. Isto tako, neke bakterije koriste i proteine i vitamin B₁₂ u svom metabolizmu, pa posledično može doći do smanjenja njihove apsorpcije. Stvarni uticaj ovog fenomena se predmet rasprava. U nekim ranijim studijama opisan je pokušaj profilaktičke primene antibiotika, ali to nije imalo nikakvog uticaja na malnutriciju. Sa druge strane, neki autori su u svojim istraživanjima pronašli značajne korelacije prekomerne bakterijske kolonizacije sa mršavljenjem, smanjenjem serumskih albumina, gvožđa i drugih parametara (Schölmerich J, 2004).

Podaci dobijeni u našem istraživanju, su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. Grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom je imala statistički značajno veće vrednosti albumina nakon 3 meseca ($40,14 \pm 5,80$: $35,03 \pm 4,85$; $p < 0,05$), 6 meseci ($43,47 \pm 4,60$: $40,17 \pm 4,07$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($45,80 \pm 4,65$: $39,09 \pm 3,74$; $p < 0,001$), ukupnih proteina nakon 6 ($67,86 \pm 7,29$: $63,06 \pm 3,19$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($70,51 \pm 5,81$: $63,14 \pm 6,40$; $p < 0,01$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom. Klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom je imala statistički značajno veće vrednosti holesterola nakon 12 meseci ($4,81 \pm 0,13$: $4,29 \pm 0,27$; $p < 0,001$), triglicerida nakon 6 ($1,66 \pm 0,10$: $1,34 \pm 0,14$; $p < 0,001$) i 12 meseci ($1,70 \pm 0,04$: $1,10 \pm 0,08$; $p < 0,001$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom

Nutritivni status pacijenata nakon totalne gastrektomije je izmenjen. Kod mnogih pacijenta kalorijski unos je nedovoljan i sa tim je onemogućeno preoperativno vraćanje telesne težine. Uzroci poremećaja nutritivnog statusa su nedostatak apetita ili tegobe izazvane abnormalnom pasažom hrane (Schölmerich J, 2004). Obroci se uzimaju u previše malim porcijama, prekidaju se sa pojavom postgastrektomijskih simptoma, a sam sastav hranljivih materija se menja u skladu sa prisustvom ili odsustvom simptoma (Harju E, 1985). Nedostatak apetita javlja u oko 15% pacijenata nakon totalne gastrektomije. Nije jasno šta je u osnovi ove abnormalnosti, ali se sumnja da nastaje zbog nedostatka mikronutrijenata, kao što je cink i posledičnog poremećaja funkcije ukusa i mirisa (Sandström B, 1987). Većina ili svi pacijenti inicijalno posle totalne gastrektomije imaju više ili manje ozbiljne simptome nakon unosa hrane. Simptomi „dumping syndrome-a”, piroze, osećaja punoće, boli, meteorizma, disfagije i dijareje vremenom nestaju kod većine pacijenata. Zato se kod većine pacijenata gubitak telesne težine zaustavlja, ili čak, nasuprot, preokreće nakon 6 meseci. Kreiranje substituentnog rezervoara izgleda da ublažava veličinu problema abnormalnog unosa hrane (Oida T, 2012).

Za održanje idealnog nutritivnog statusa, odnosno, očuvanja integriteta tkiva i funkcije ćelija organizma, u toku ishrane je neophodna ponuda esencijalnih hranjivih i energetskih materija, urednost uzimanja hrane, urednost pasaže i varenja, adekvatnost resorpcije i iskorišćenje hranljivih materija. Gubitak telesne težine nakon totalne gastrektomije je privremen i predstavlja značajan postoperativni problem kod asteničnih pacijenata sa karcinomom želuca. Mehanizam nastanka gubitka telesne težine uključuje malapsorpciju, malnutriciju i utrošak gradivnih elemenata zbog restitucije tkiva.

Poznato je da stanje uhranjenosti pacijenta korelira sa morbiditetom i mortalitetom. Neuhranjenost se obično manifestuje kao gubitak težine (od 15-24% preoperativne težine), koju su mnogi autori naveli u svojim studijama kod pacijenata nakon totalne gastrektomije. Ako unešena hrana ne prolazi kroz duodenum, ne dolazi do stvaranja adekvatne miksture himusa sa žučnim

sadržajem i enzimima pankreasa. Stoga, dolazi do odloženog početka miksture himusa i žučnog i pankreasnog sadržaja izvan vremena potrebnog za pravilnu probavu u distalnim delovima jejunalne Roux vijuge, ispod anastomoze sa preksimalnim jejunumom kod rekonstrukcije konfiguracijom Roux-en-Y. Relativna insuficijencija pankreasa takođe može dovesti do malapsorpcije pacijenata kod kojih rekonstrukcija isključuje prolazak hrane kroz duodenum (Bae JM, 1998).

Malnutricija se najčešće prepoznaje kao klinički evidentno mršavljenje. Značajan gubitak telesne težine nakon totalne gastrektomije je primećen od strane mnogih istraživača. Keli i autori su u svojoj studiji imali 24% pacijenta koji su izgubili preoperativnu težinu, a samo jedna trećina je bila u stanju da dostigne idealnu telesnu težinu nakon operacije. U obimnom pregledu 182 slučajeva nakon totalne gastrektomije, Adams je našao da je samo 10,5% uspelo da povрати svoju telesnu težinu pre bolesti (Adams JF, 1967). Postojala je diskusija o uzroku gubitka telesne težine nakon operacije. Neki su tvrdili da je ona posledica malnutricije, dok su drugi izrazili sumnju da je posledica postoperativne neuhranjenosti. Neke studije dokazuju da glavni uzrok gubitka težine je u stvari neadekvatan unos kalorija kroz obrok.

Malapsorpcija unete hrane je još jedan faktor koji može doprineti neuhranjenosti. Malapsorpcija masti i proteina je primećena da se javlja u preko 50% pacijenata nakon totalne gastrektomije kod karcinoma želuca (Bradley III EL, 1980).

Gubitak telesne težine kod velikog broja pacijenata, nakon totalne gastrektomije prevashodno nastaje zbog anatomske i funkcionalne mutilacije želuca. Međutim, pojedini autori su mišljenja da su poremećaj resorpcije i nedovoljan kalorijski unos zbog osnovne maligne bolesti glavni uzrok gubitka telesne težine nakon totalne gastrektomije. Jedan od razloga nastanka malnutricije nakon totalne gastrektomije je posledica odsustva želudačnog kapaciteta za prihvatanje hrane, što posledično uzrokuje redukciju samog nutritivnog statusa. U ovim novonastalim okolnostima poremećaja ishrane dolazi do pražnjenja velikih količina deponovanih masti i smanjenja ukupne telesne težine. Gubitak telesne težine je prisutan tokom prva tri meseca nakon operativnog zahvata karcinoma želuca. Postoperativni gubitak telesne težine nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca prosečno iznosi oko 24%. Kod pacijenata sa gubitkom telesne težine nakon gastrične resekcije važno je utvrditi povezanost sa izmenjenim dijetalnim unosom ili posledicom malapsorpcije. Ukoliko je test za prisustvo masti u stolici negativan, najverovatniji uzrok gubitka telesne težine je smanjen kalorijski unos. Svega 33% gastrektomiranih pacijenata ponovo dostiže svoju idealnu telesnu težinu. Iz ovih razloga se svim gastrektomiranim pacijentima bez obzira na metodu rekonstrukcije gastrointestinalnog trakta preporučuje poboljšanje dijetalnog nutritivnog balansa (proteinsko-kalorijski unos većeg broja i količinski manjih obroka) u cilju povećanja telesne težine. Ukoliko gubitak telesne težine postane hroničan problem odluka o adekvatnoj hirurškoj proceduri za postizanje usporenja želudačnog pražnjenja ili efekta „dumping syndrome-a” mora biti oprezno doneta. Kod pojedinih pacijenata nakon totalne gastrektomije se razvija strah od uzimanja hrane, tj. sitofobija, zbog posledičnog nastanka postgastrektomijskih simptoma.

U svom istraživanju, Kalmár i autori su naveli da totalna gastrektomija dovodi do značajnog gubitka telesne težine u 40% do 90% pacijenata. Kao razlog za ovo je pitanje i postojanje većeg broja objavljenih sudija. Iako maldigestija i malapsorpcija masti i proteina dovode do steatoreje, pacijenti su i posle totalne gastrektomije u mogućnosti da ostanu u pozitivnom nitrogenom balansu. Totalnom gastrektomijom se uklanjaju hormoni koje proizvodi želudačna mukoza i menja gastrointestinalna ruta pasaže hrane, čime se neminovno menja produkcija gastrointestinalnih hormona. Različite vrste hirurških procedura („pouch” rekonstrukcije, isključenje duodenalne pasaže, prezervacija duodenalne pasaže) mogu uticati u različitim razmerama na kvalitet i kvantitet poremećaja uslovljenih samom procedurom. Izmenjena produkcija gastrointestinalnih hormona može dovesti do promenjenog osećaja gladi ili sitosti, što rezultira smanjenim unosom kalorija i smanjenim kvalitetom života kod pacijenata nakon totalne gastrektomije (Kalmár K, 2006).

U studiji Liedman-a i autora, pacijenti su nakon totalne gastrektomije imali gubitak 15% telesne težine, 8% telesnih proteina i 36% masti. Njegovi rezultati su bili u skladu sa nalazima prethodnih studija, u kojima se mršavljenje (10% od preoperativne težine) događalo rano nakon

totalne gastrektomije, a telesne masti su bile u toku prvih 6 meseci smanjene za 40% (Liedman B, 1997). U dugoročnim studijama, gubitak telesne težine se sastojao uglavnom od iscrpljivanja rezervi masti, dok značajno smanjenje telesne mase nije primećeno (Liedman B, 1998).

Kiyama i autori su isto tako potvrdili da je gubitak težine veoma čest problem nakon totalnih gastrektomija. Uglavnom se javlja tokom prva 3 meseca nakon operacije. Glavni mehanizmi ukazuju na poremećen unos hrane i malapsorpcije. Nutritivni status je jedna od najvažnijih kliničkih odrednica ishoda nakon totalne gastrektomije. U njegovoj studiji, BMI je bio smanjen kod pacijenata nakon totalne gastrektomije već 14. postoperativnog dana. Nakon 6 meseci od operacije, u periodu od 6-12 meseci, telesna težina se smanjivala za $8,9 \pm 4,9$ kg u grupi pacijenata sa totalnom gastrektomijom ($P < 0,0003$), a BMI za $4,1 \pm 3,4$ kg-cm.

Hoksč i autori, kao i Zherlov i autori su pokazali da pacijenti sa totalnom gastrektomijom kod kojih je urađena prezervacija duodenalne pasaže manje gube na telesnoj težini i BMI, i imaju manje simptoma kao posledice rekonstruktivnih procedura (Hoksč B, 2002; Zherlov G, 2006). Tyrväinen sa autorima je u svojoj studiji istakao da većina pacijenata nakon totalne gastrektomije ima konsekvence u vidu nehranjenosti i gubitka telesne težine. Gubitak telesne težine za BMI, koji je između 5 i 10 kg ili 2 ITM jedinica se odvija u prva 3 meseca nakon operacije. Ako pacijent ostane bez tumorskog recidiva, težina se postepeno stabilizuje i polako oporavlja skoro do preoperativnog nivoa. Unos i eliminisanje hrane putem stolice se može pogoršati, jer pacijenti nakon totalne gastrektomije pate od dijareje zbog vagotomije, prekomerne bakterijske kolonizacije digestivnog sistema, a isto tako dijareja može biti i posledica insuficijencije pankreasa. Stoga, kod takvih pacijenata veoma često postoji i problem sa intestinalnom funkcijom. Što se tiče veličine obroka, retko je nakon totalne gastrektomije noramalan. Pacijenti imaju problema sa varenjem što se odmah odražava na unos hrane u pogledu veličine obroka i broja obroka na dan. Ovo se može odraziti i na balans tečnosti u organizmu, tako da pacijenti mogu imati i urinarne probleme. Nakon totalne gastrektomije, gubitak težine se najviše javlja tokom prvih nekoliko meseci nakon operacije, da bi se ta težina postepeno stabilizovala. Postepeno povećanje težine nastavlja se nakon više godina od totalne gastrektomije. U istraživanjima Maksimovića pacijenti nakon totalne gastrektomije sa rekonstrukcijom Roux-en-Y „double tract” konfiguracijom su imali gubitak telesne težine unutar 3 meseca od operativnog tretmana, ali se unutar 12 meseci od operacije telesna težina vratila na oko 90% od preoperativne telesne težine. Na osnovu ovih podataka, vidi se da pacijenti kojima je rađena procedura rekonstrukcije Roux-en-Y konfiguracijom „double tract” su se oporavili bolje nakon totalne gastrektomije u odnosu na pacijente kojima je rađena rekonstruktivna procedura bez prezervacije duodenalne pasaže.

Na osnovu podataka studije Hoksč-a i autora, telesna težina (u odnosu na preoperativnu težinu) se smanjuje unutar 6 meseci nakon operacije. Optimalan unos hrane je nešto fundamentalno za pacijente sa totalnom gastrektomijom, ali većina njih je iskusila brzi gubitak telesne težine ubrzo nakon operativnog tretmana. Hoksč i autori su takođe, istraživali unos hrane nakon totalne gastrektomije. Skoro svi pacijenti, bez obzira na operativne procedure ili vreme preživljavanja su postoperativno smanjili unos hrane za oko jednu trećinu od preoperativnog unosa. To je bilo prisutno u intervalu od šest meseci nakon operacije. Nakon ovog perioda, pacijenti sa Longmire-ovom rekonstrukcijom su se znatno bolje oporavljali u odnosu na pacijente sa Roux-en-Y rekonstrukcijom. Unos hrane kod obeju grupa pacijenata u proseku je bio polovina preoperativnog unosa hrane ili čak i manji (Hoksč B, 2002).

Okolo polovina pacijenata je imala gubitak telesne težine u odnosu na preoperativnu težinu. Ova zapažanja su u skladu sa zapažanjima prethodnih istraživača. Kod nekih pacijenata koji su se podvrgli totalnoj gastrektomiji postoji kontinuirani gubitak telesne težine zbog recidiva bolesti. Međutim, kod ovih pacijenata mršavljenje je prilično uobičajeno i bez znakova recidiva bolesti. Telesna težina se obično stabilizuje posle nekoliko meseci nakon operativnog zahvata. Telesna masa je rezultat balansa između energetske unosa, apsorpcije i rashoda. Ne postoje podaci da je potrošnja bazalne energije nakon totalne gastrektomije poremećena. Malapsorpcija je zajednička osobina svih pacijenata nakon totalne gastrektomije, a posebno malapsorpcija masti. Međutim, u

studiji Olbe-a i autora nema podataka da je ona usko povezana sa mršavljenjem 20 meseci nakon totalne gastrektomije. U ovoj studiji je zabeležen značajan gubitak telesne težine od 13,3 kg i značajan dobitak telesne težine od 9,6 kg. Broj obroka je povećan na prosečno 6 obroka dnevno, odnosno od 4-14 obroka u toku dana (Olbe L, 1987).

Podaci dobijeni u našem istraživanju, su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. Klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti telesne težine nakon 6 ($66,57 \pm 4,83; 61,67 \pm 7,59$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($67,03 \pm 4,92; 62,33 \pm 7,18$; $p < 0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom. Klinička grupa pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti BMI nakon 12 meseci ($23,60 \pm 1,12; 22,55 \pm 1,61$; $p < 0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Izvođenjem rekonstruktivnih postupaka nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže hrana na intestinalnom putu digestije prolazi kroz duodenum i vrši distenziju crevnog zida stimulišući ganglijske ćelije mienteričnog plexusa čime se odvija adekvatna regulacija crevnog motiliteta. Svojim fizičkim kontaktom sa intestinalnom mukozom himus stimuliše veliki broj njenih ćelija da produkuju peptide sa hormonskim, parakrinim i neurokrinim dejstvom. U prvom redu stimuliše se lučenje: sekretina, holecistokinina, enteroglukagona, vazointestinalnog peptida, motilina, somatostatina, gastričnog inhibitornog peptida, bombenzina, YY peptida, crevnog gastrina, serotonina, P supstance, neurotenzina i enkefalina. Ovi mnogobrojni polipeptini imaju složenu inicijalnu i stimulativnu regulatornu ulogu u fazi digestije hrane: lučenje žuči, podsticaj kontakciji žučne kese, relaksacija Oddi-jevog sfinktera, sekrecija pankreasnog soka, vazodilatacija krvnih sudova mezoa intestinumuma i portalnog bazena vena, crevne sekrecije i peristaltike, absorpcija hrane, lučenje inzulina, kao i inhibitorne efekte u interdigestivnog fazi. Adekvatnom stimulacijom i sekrecijom gore navedenih pankreasnih enzima i žuči povećava se ukupna resorpcija hrane u intestinumu, kao i resorpcija određenih količina glukoze, galaktoze, aminokiselina i polipeptida male molekularne mase, i slobodnih masnih kiselina u samom duodenumu.

Iz prethodnog se nameće zaključak da je nakon totalne gastrektomije i rekonstrukcijama sa „bypass-om” duodenalnog segmenta, motilitet proksimalnog dela jejunuma poremećen (Fuchs KH, 2000), kao i metabolizam lipida, proteina, glukoze, kalcijuma i gvožđa. U više radova je objavljeno da nakon subtotalne gastrektomije sa rekonstrukcijom po metodi Billroth II apsorpcija lipida smanjenja i da dovodi povećanju incidence steatoreje (Begemann F, 1981; MacKay C, 1970). Isti uzrok je i u osnovi nastanka „pankreatikocibalne asinhronije”, koju odlikuje smanjenje miksture himusa sa žučnim solima i pankreasnim sokom (MacGregor I, 1977). Kontrakcija i pražnjenje žučne kese je odloženo i incidenca kalkuloze žučne kese je značajno povećana nakon rekonstrukcije po metodi Billroth II (Takahashi T, 1990; Takahashi T, 1986). Pacijenti sa Billroth II rekonstrukcijom imaju narušenu homeostazu glukoze uzrokovanu povećanom sekrecijom insulina i GIP. Interesantno je da dolazi do preokreta i normalizacije ovih kliničkih manifestacija kod konverzije rekonstrukcije po metodi Billroth II u Billroth I, odnosno do prezervacije duodenalne pasaže (Borger HW, 1977). Apsorpcija kalcijuma je lokalizovana u duodenumu i gornjem jejunumu i u zavisnosti je od liposolubilnog vitamina D. Nakon totalne gastrektomije i rekonstrukcije sa „bypass-om” duodenalnog segmenta, pacijenti često pokazuju značajnu demineralizaciju skeleta (Bugge-Asperheim B, 1966; Fischermann K, 1967; Pryor JP, 1971).

Prezervacija duodenalne pasaže bi trebalo da rezultira boljim fiziološkim obogaćivanjem himusa sa žuči i pankreasnim sokovima, kao i boljom fiziološkom regulacijom hormona, čime se nudi značajan benefit pacijentima sa totalnom gastrektomijom (Hoksch MD, 2002).

U većem broju studija zabeležena je patološka bakterijska kolonizacija nakon totalne gastrektomije zbog poremećaja mehanizama koji preveniraju bakterijsku kontaminaciju i kolonizaciju jejunuma kod zdravih osoba (intestinalni motilitet, acidno dejstvo hlorovodonične kiseline želuca, i imunološka i bakteriostatska intestinalna sekrecija). Normalno je u jednjaku i želucu prisutno manje od 1000 bakterija u ml sadržaja (laktobacili, hemolitički streptokok, bakterije usne duplje), ali se ovaj broj bakterija sa smanjenjem kiselosti menja i kreće u rasponu od 100.000-1.000.000/ml želudačnog sadržaja. Sa prelaskom iz duodenuma i jejunuma u ileum normalan broj bakterija se povećava i kreće u rasponu od 1.000.000-10.000.000/ml crevnog sadržaja. U intestinumu su prisutni streptokoke, laktobacili koji u terminalnom ileumu ustupaju mesto patogenim anaerobima iz grupe *Bacteroides* i *Enterobacter*. Anaerobi iz grupe *Bacteroides* su sposobni da u proksimalnim delovima jejunuma dovedu do dekonjugacije žučnih kiselina i samim tim do značajnog smanjenja transporta hidrosolubilnih masti kroz intestinalnu mukožu. Proteini hrane ovim bakterijama služe kao supstrat, čime se njihovo prisustvo okrivljuje i kao jedan od značajnih razloga hipoproteinemije.

Kliničke studije sa 10-odnevnom aseptizacijom intestinuma tetraciklinima pokazale su promenu malapsorpcionih koeficijenata proteina. Bakterijama kolona pored grupe *Bacteroides*-a dominiraju i *Enterococci*, *E. Coli*, *Bifidobacteriae*, anaerobni *Cocci*, *Eubacteriae* i *Clostridiae*. Bakterijski rast u tankom crevu rezultovao je sindromom bakterijskog rasta: malapsorpcija masti, ugljenih hidrata, proteina i mikroelemenata, a klinički se manifestuje abdominačnim bolom, dijarejom i malnutricijom. Kranji rezultat povišene bakterijske kontaminacije, dekonjugacije žuči i oštećenje mukoze intestinuma je malapsorpcija masti.

Bakterijska kolonizacija intestinuma se ispituje određivanjem vodonika i metana izdisajnim funkcionalnim testovima. Ovi testovi se baziraju na činjenici da bakterije fermentiraju neresorbovani šećer do vodonika i metana, koji se preko cirkulacije prenose do pluća i bivaju eliminisani izdahnutim vazduhom.

Porast koncentracije vodonika iznad 12 ppm iznad bazne linije unutar 2 sata u izdahnutom vazduhu u 50-ogramskom glukozo izdisajnom testu se smatra pozitivnim za prekomeran bakterijski rast u gornjim partijama intestinuma (Kerlin P, 1988). Armbrecht i autori su potvrdili prekomerni bakterijski rast prisutan kod svakog pacijenta nakon totalne gastrektomije (Armbrecht U, 1985). U vodonik izdisajnom testu Olbe je zabeležio povišene vrednosti H_2 nakon totalne gastrektomije u poređenju sa pacijentima koji su imali ahlorhidrični atrofični gastritis i intragastrične bakterije (Olbe L, 1987). U studiji Iivonen-a većina pacijenata (88%) je nakon totalne gastrektomije imala prekomerni bakterijski rast u gornjim partijama intestinuma po rezultatima glukozo izdisajnog testa. Prekomeran bakterijski rast je bio češći kod pacijenata sa rekonstrukcijom koja je uključivala kreiranje „pouch-a” u odnosu na rekonstrukciju konfiguracijom Roux-en-Y.

Nedostatak želudačne kiseline nakon totalne gastrektomije i izmenjen crevni motilitet kod rekonstrukcije Roux-en-Y konfiguracijom sa ili bez „pouch-a” izgleda da dovedu do bakterijske kolonizacije, što može biti jedan od glavnih razloga za nastanak malnutricije nakon totalne gastrektomije (Iivonen MK, 1998). Iivonen i autori su takođe verifikovali negativnu korelaciju između pika maksimalne koncentracije vodonika na glukozo izdisajnom testu i glavnih parametara nutricije (serumski albumin, hemoglobin, serumsko gvožđe i postoperativni gubitak telesne težine). Ova korelacija može pokazati značaj bakterijskog prekomernog rasta u postoperativnoj ishrani pacijenata nakon totalne gastrektomije. Analizom studije Armbrecht-a i autora se zaključuje da je sinteza H_2 između 60 i 180 minuta posle standardnog obroka je u korelaciji sa ukupnom koncentracijom bakterija u želudačnom soku kod grupe pacijenta sa ahlorhidričnim atrofičnim gastritisom (Armbrecht U, 1985). Iivonen i autori su koristili maksimalnu koncentraciju izdahnutog H_2 u glukozo izdisajnom testu zbog svoje jednostavnosti u verifikaciji pika prekomernog bakterijskog rasta u intestinumu. Prekomerni bakterijski rast dovodi do formiranja oštećenja micelijuma i dekonjugacije žučih soli. Nekoliko mehanizama se okrivljuje za malapsorpciju masti: gubitak želudačne emulzifikacije triglicerida, brz prolaz hrane i poremećaj stimulacije pankreasa. Rezultati studije Iivonen-a i autora pokazuju da je prekomeran bakterijski

rast nakon totalnog gastrektomije važniji od promene vremena tranzita intestinuma. Skraćenje vremena tranzita kroz jejunum izgleda da dovede do ozbiljnih simptoma „dumping syndrome-a”, ali vreme tranzita nije povezano sa neuhranjenošću. Iivonen i autori navode da su pacijenti sa visokim ili povišenim vrednostima alkalne fosfataze imali veće maksimalne koncentracije H₂ u glukoza izdisajnom testu (Iivonen MK, 1998).

U našem istraživanju u kliničkoj grupi pacijenta sa DT rekonstruktivnom procedurom značajno je ređe evidentirana povećana koncentracija H₂ u izdahnutom vazduhu nakon 6 meseci (40,0:80,0%; p<0,05), u odnosu na kliničku grupu pacijenta sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Totalna gastrektomija je glavni faktor koji dovodi do postoperativne anemije (Pan Y, 2008). Deficit gvožđa, vitamina B₁₂ (cijanokobalamina) i folne kiseline u postoperativnom periodu nakon totalne gastrektomije uzrokuje pojavu različitih formi anemija. Anemija nastaje kod oko 75% pacijenata u toku prve postoperativne godine (Adachi S, 2000). I pored prisutne anemije kod gastrektomiranih pacijenata postoji porast vredosti eritropoetina, kao posledice nedostatka gradivnih materija eritrocita ili posledice insuficijencije koštane srži.

Postgastrektomijska sideropenijska anemija zbog nedostatka gvožđa je u najvećem broju slučajeva prisutna i preoperativno, ali organizam u postoperativnom periodu nije u mogućnosti da je koriguje. Perniciozna anemija nastaje kod 30-50% pacijenata nakon totalne gastrektomije. Deficit gvožđa može imati različite vrste uzroka: nedovoljna supstitucija krvi u neposrednom postoperativno periodu, hroničan gubitak krvi zbog maligniteta, malapsorpcija usled ubrzane peristaltike, zaobilazak duodenalne pasaže i početnog dela jejunuma kao glavnog mesta apsorpcije ili zbog pojave okultnog krvarenja (ulkus na anastomozi, gastritis, jejunitis) i nedovoljan unos gvožđa. Preoperativni deficit gvožđa u depoima prisutan je kod 50% pacijenata. Iako se apsorpcija gvožđa obavlja u proksimalnim segmentima GI trakta, za postizanje maksimalnog efekta apsorpcije neophodna je kisela želudačna sredina (HCl) radi prevođenja gvožđa u usvojivi jonski oblik (niska pH želudačne sredine omogućava prelazak neresorptivnog Fe²⁺(fero-oblik) u resorptivni Fe³⁺ (feri-oblik) gvožđa). Operativnom procedurom totalne gastrektomije u potpunosti nestaje želudačni aciditet uklanjanjem gastričnih parijetalnih ćelijskih masa i antruma kao mesta nastanka hormona gastrina, fiziološkog stimulatora sekrecije želudačne kiseline. Do malapsorpcije gvožđa dolazi i nakon rekonstrukcije sa zaobilaženjem duodenalnog segmenta u kome se normalno odvija njegova resorpcija. Međutim, dokazana je resorpcija gvožđa u proksimalnom jejunumu, ali i u drugim segmentima tankog creva. Smanjenje vrednosti serumskog gvožđa je dokazano kod oko 68% gastrektomiranih pacijenata samo u prvoj postoperativnoj godini, dok nakon tog perioda dolazi do normalizacije njegovih serumskih vrednosti. Terapijska oralna supstitucija gvožđa u prvoj godini je bezuspešna, te se za normalizaciju ukupnih serumskih vrednosti primenjuju preparati gvožđa za parenteralnu primenu do kompenzacije, a kasnije postoperativno supstitucija je određena hematološkim nalazom i nalazom serumskog gvožđa.

Megaloblastna anemija nastaje nakon totalne gastrektomije zbog nedostatka Castl-ovog „intrinsic” faktora koga sintetišu parijetalne ćelije kardije i fundusa želuca, neophodnog u enteričnoj ilealnoj apsorpciji vitamina B₁₂ (cyanocobalamin - B₁₂)(Adams JF, 1968). Svaka gastrična operativna procedura koja uklanja parijetalnu ćelijsku masu želuca neminovno dovodi do ovog tipa anemije (Alexander-Williams J, 1983).

Schölmerich i autori su u svojoj studiji ukazali na poremećenu resorpciju gvožđa kod pacijenata nakon totalne gastrektomije. Kao posledicu toga su naveli nedostatak želudačne kiseline u prelasku neapsorptivnog Fe²⁺ u apsorptivni Fe³⁺ oblik i uklanjanje duodenuma, kao glavnog mesta apsorpcije gvožđa iz pasaže himusa. Međutim, u nekim studijama je bilo pacijenata sa normalnim vrednostima gvožđa. Većina pacijenata je više od godinu dana nakon operacije imala normalnu apsorpciju gvožđa, što se može objasniti kasnom adaptacijom (Schölmerich J, 2004). Khomichuk i autori u svom istraživanju navode smanjenu koncentraciju hemoglobina i hematokrita u 40% pacijenata (Khomichuk AL, 2012). Murawa i autori su pronašli da nedostatak gvožđa uzrokuje nastanak mikrocitne anemije koja je često zabeležena kod pacijenata tokom 2-godišnjeg perioda

praćenja nakon totalne gastrektomije. Incidenca ovog tipa anemije opada sa vremenom, a može se objasniti adaptacijom intestinalne mukoze da apsorbuje Fe u izmenjenim PH uslovima (Murawa D, 2006). U studiji Heiskanen-a i autora kod 50% pacijenata je utvrđeno postojanje anemije. U sedam pacijenata, nastala je zbog nedostatka gvožđa kao posledice malapsorpcije nakon totalne gastrektomije (Heiskanen JT, 2001). U studiji Schölmerich-a nakon totalne gastrektomije 75% pacijenata je imalo anemiju. Anemija se kod nekih pacijenata (62%) održavala i devet meseci postoperativno, dok se suplementacija vitamina B₁₂ koristila kao korisna u terapiji anemije (Schölmerich J, 2004).

Deficijencija vitamina B₁₂ može nastati i ranije od godinu dana nakon totalne gastrektomije, kao i pre početka simptoma anemije (Adachi S, 2003). Apsorpcija vitamina B₁₂ u ileumu je moguća samo ukoliko se on veže za „intrinsic” faktor koga luči mukoza želuca. Svi pacijenti koji su imali totalnu gastrektomiju, imali su i abnormalnu apsorpciju vitamina B₁₂. Ovo je verovatno uzrokovano prekomernom kolonizacijom bakterija koje koriste vitamin B₁₂ u svom metabolizmu, a ne poremećajem apsorpcije u terminalnom ileumu (Schölmerich J, 2004).

U studiji Bae-a i autora, bilo je veoma ozbiljnih deficijencija vitamina B₁₂ kod pacijenata nakon totalne gastrektomije. To ukazuje da je zbog neadekvatne apsorpcije u crevima neophodna parenteralna supstitucija vitamina B₁₂ u gastrektomiranih pacijenata. Serumski nivo vitamina B₁₂ je značajno smanjen nakon totalne gastrektomije i veruje se da je to posledica njegove deficijencije u apsorpciji (Bae JM, 1998). Bae je takođe, istakao da anemija usled deficijencije vitamina B₁₂ predstavlja proces koji se razvija unutar nekoliko godina. Kao rezultat te usporenosti, on navodi mogućnost apsorpcije malih količina B₁₂ vitamina, čak i u odsustvu „intrinsic” faktora. Slične primedbe su prijavili Sategna-Guidetti i Bianco, mada treba naglasiti da su pacijenti nakon totalne gastrektomije obično na suplementaciji standardnim B₁₂ vitaminom, što značajno smanjuje rizik od B₁₂ deficijencije (Bae JM, 1998). Studija rađena na gastrektomiranim životinjama, pokazala je da su vrednosti B₁₂ bile manje od 140 ml što ukazuju na signifikantnu B₁₂ deficijenciju. Nakon gastrektomije uklanja se unutrašnji faktor i uzrokuje ilealna malapsorpcija vitamina B₁₂. Vreme kašnjenja za pojavu B₁₂ deficijencije može biti i do 6 godina, a to se obrazlaže pojavom da postoje u organizmu velike rezerve vitamina B₁₂ (Wojtyczka A, 1998). Lečenje perniciozne anemije usled nedostatka vitamina B₁₂ zahteva parenteralnu nadoknadu vitamina B₁₂. Međutim, enteralni unos vitamina B₁₂ povećava serumsku B₁₂ koncentraciju, a simptomi vezani za nedostatak vitamina B₁₂ se brzo otklanjaju (Adachi S, 2003). U svom radu, Heiskanen i autori su saopštili da su svi njihovi pacijenti nakon totalne gastrektomije imali supstituciju vitamina B₁₂ (Heiskanen JT, 2001).

Podaci dobijeni u našem istraživanju su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. Prosečna vrednost gvožđa u grupi kliničkih pacijenata muškog pola operisanih DT rekonstruktivnom procedurom se nisu značajno razlikovale tokom celokupnog perioda praćenja, u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom. Prosečna vrednost gvožđa u grupi kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih DT rekonstruktivnom procedurom su bile značajno veće 3 (5,40±0,56:4,16±0,70; p<0,05), 6 (6,95±0,93:4,20±0,70; p<0,01) i 12 meseci (7,20±0,93:4,62±0,86; p<0,01), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata ženskog pola operisanih RY rekonstruktivnom procedurom. Klinička grupa pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom je imala statistički značajno veće vrednosti vitamina B₁₂ nakon 3 (274,61±57,40: 218,03±33,08; p<0,01), 6 (294,61±57,27:208,00±37,63; p<0,001) i 12 meseci (311,85±50,44:188,52±29,34; p<0,001), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom. Klinička grupa pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom je imala statistički značajno veće vrednosti Hgb nakon 6 (155,97±7,69:143,71±16,67; p<0,05) i 12 meseci (156,00±9,73:139,05±16,29; p<0,01), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Pacijenti koji su se podvrgli totalnoj gastrektomiji imali su povećani rizik i od razvoja deficijencije folne kiseline. Kao posledica deficijencije folne kiseline, razvija se anemija. Na osnovu rezultata objavljenih u literaturi, Brolin i autori su nakon 10-godišnjeg praćenja pacijenata sa Roux-en-Y gastričnim „bypass-om”, pronašli nedostatak gvožđa u 47%, vitamina B₁₂ u 37%, a folata u 35% pacijenata. Pacijenti sa totalnom gastrektomijom zahtevaju praćenje u pravcu otkrivanja deficijencije gvožđa, vitamina B₁₂ i folata, koje se mogu javiti pojedinačno ili udruženo, a trebalo bi biti tretirani i na odgovarajući način prema uzroku anemije (Beyan C, 2007). U studiji Brolin-a hemoglobin je bio ispod 12 g/dl u 4 pacijenata, a serumski albumin ispod 3,5 g/dl u 3 pacijenata. U svojoj studiji, Sakuta i autori, od 31 gastrektomiranih pacijenata, 19,4% pacijenata je imalo deficijenciju vitamina B₁₂ (233pg/ml), dok je 12,9% imalo deficijenciju folata (3 ng/ml)(Sakuta H, 2005).

Podaci dobijeni u našem istraživanju, podudaraju se sa podacima prethodnih istraživanja. U obe kliničke grupe imali smo snižene vrednosti folne kiseline, samo sa signifikantnom razlikom u vrednostima. Klinička grupa pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom je imala statistički značajno veće vrednosti folne kiseline nakon 3 (5,04±0,56:5,87±0,47; p<0,001), 6 (6,39±0,36:7,07±0,52; p<0,001) i 12 meseci (6,87±0,34:8,20±0,66; p<0,001), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Nekoliko studija je pokazalo da prisustvo postprandijalne hiperglikemije može ukazati na abnorman metabolizam glukoze, verovatno predstavljajući intoleranciju na glukozu ili dijabetes u ranoj fazi. Promene vrednosti nivoa glukoze u krvi nakon OGTT testa je odgovarajući model postprandijalne hiperglikemije, i predstavlja fenotip ranog stadijuma dijabetesa. Nakon totalne gastrektomije, tečna hrana direktno odlazi iz ezofagusa u duodenum ili jejunum, i vrši se neposredna apsorpcija glukoze iz intestinuma i razvoj postprandijalne hiperglikemije.

Totalnom gastrektomijom se uklanjaju hormoni koje produkuje želudačna mukoza i menja gastrointestinalna ruta za pasažu hrane, čime se neminovno menja produkcija gastrointestinalnih hormona. Različite vrste hirurških procedura („pouch” rekonstrukcije, rekonstrukcije sa prezervacijom i bez prezervacije duodenalne pasaže) mogu uticati u različitim razmerama na kvalitet i kvantitet poremećaja uslovljeni samom procedurom. Izmenjena produkcija gastrointestinalnih hormona može dovesti do promenjenog osećaja gladi ili sitosti, što rezultira smanjenim unosom kalorija i smanjenim kvalitetom života kod pacijenata nakon totalne gastrektomije. Postoje studije koje su potvrdile da je regulacija šećera u krvi poremećena nakon totalne gastrektomije sa ranom hiperglikemijom i kasnom hipoglikemijom za vreme OGTT testa (Sun YS, 2012).

Schwarz i autori u svojim istraživanjima potvrđuju da se značajno visoki nivoi glukoze nalaze kod pacijenta sa Roux-en-Y rekonstrukcijom i isključenjem duodenuma iz pasaže, za razliku od pacijenata koji su imali rekonstruktivnu procedure koja je prezervirala duodenalnu pasažu. Kod pacijenata sa kreiranim rekonstrukcijama sa prezervacijom duodenalne pasaže se nije razvila patološka tolerancija na glukozu (Schwarz A, 1996).

Regulacija šećera u krvi je poremećena nakon gastrektomije, a ogleda se ranom hiperglikemijom i kasnom hipoglikemijom vremena OGTT testa (Bradley III EL, 1980). U odnosu na vrstu rekonstruktivne procedure, Schwarz i autori su ustanovili značajno više nivoe glukoze kod pacijenta sa Roux-en-Y rekonstrukcijom kada nije bilo prezervacije duodenalne pasaže i kod pacijenata sa „pouch-om”, za razliku od pacijenata kojima je izvedena rekonstruktivna procedura u kojoj se prezervirala duodenalna pasaža. Kod pacijenata sa uspostavljenom prezervacijom duodenalne pasaže nije bilo razvoja patološke tolerancije na glukozu (Schwarz A, 1996). Studija Kalmár i autora je objavila signifikantno više nivoe postprandijalne glukoze kod pacijenata sa isključenjem duodenalne pasaže (Roux-en-Y rekonstrukcija) u poređenju sa kontrolnom grupom, čime je podržala hipotezu da isključenje duodenalne pasaže remeti homeostazu glukoze više nego rekonstrukcije sa prezervacijom duodenalne pasaže (Kalmár K, 2006). Posmatrajući duodenalnu

prezervaciju, poremećaj homeostaze glukoze je bio značajno veći kod pacijenata sa Roux-en-Y procedurom (Sun YS, 2012).

Podaci dobijeni u našem istraživanju, su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. Klinička grupa pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti holesterola nakon 12 meseci ($4,81 \pm 0,13; 4,29 \pm 0,27; p < 0,001$), vrednosti triglicerida nakon 6 ($1,66 \pm 0,10; 1,34 \pm 0,14; p < 0,001$) i 12 meseci ($1,70 \pm 0,04; 1,10 \pm 0,08; p < 0,001$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom. Prosečne vrednosti glukoze, u toku OGTT testa, u grupi kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom bile značajno veće merene nakon 30 ($256,00 \pm 14,10; 204,30 \pm 12,50; t\text{-test: } p < 0,001$), 90 ($181,00 \pm 23,70; 159,20 \pm 23,00; p < 0,05$) i 150 minuta ($84,30 \pm 4,10; 79,60 \pm 2,10; p < 0,001$), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom. Grupa kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom imala je statistički značajno veće vrednosti vrednost izlučene D xylose u urinu nakon 6 ($3,68 \pm 0,14; 2,80 \pm 0,16; p < 0,001$) i 12 meseci ($3,81 \pm 0,11; 2,10 \pm 0,19; p < 0,001$), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.

Deficijencije mikronutrijenata su retko ispitivane kod pacijenata nakon totalne gastrektomije. Mogu nastati kao posledica narušene apsorpcije, a naročito apsorpcije masti i vitamina na koje može uticati pankreatikocibalna asinhronija i nedostatak žučnih kiselina. Naročito je zapažena smanjena apsorpcija mikroelemenata koji se uglavnom apsorbuju u duodenumu, kao što su kalcijum i cink. Malapsorpcija masti dovodi do vezivanja masnih kiselina sa kalcijumom (sapunifikacija) dovodeći do nedostatka kalcijuma (Schölmerich J, 2004).

Termin „postgastrectomy bone disease” ili postgastrektomijska bolest kostiju opisuje bolesti koštanog sistema nakon totalne gastrektomije. Može se javiti kao osteomalacija ili osteoporoza koja je izraženija nego kod normalnog fiziološkog starenja, ili kao kombinacija oba patološka entiteta. Postgastrektomijska bolest kostiju se karakteriše smanjenjem kortikalne i trabekularne koštane mase sa znatno povećanim rizikom od nastanka fraktura (Tovey FI, 1992; Kobayashi S, 1994). Uzrok ovog entiteta je i dalje predmet eksperimentalnih i kliničkih ispitivanja. Smanjena apsorpcija kalcijuma ili vitamina D, kao i nedovoljan oralni unos kalcijuma ili vitamina D su mogući uzroci razvoja postgastrektomijske bolesti kostiju (Mellstrom D, 1993). Ovo verovatno nastaje kod rekonstruktivnih procedura kod kojih se isključuje duodenum i proksimalni jejunum iz pasaže hrane, sa obzirom da su oni glavna mesta za apsorpciju kalcijuma u fiziološkim uslovima (Civitelli R, 1994). Apsorpcija kalcijuma se primarno odvija u duodenumu i jejunumu i u zavisnosti je od nivoa vitamina D (Mahlay NF, 2009).

Hipokalcemija je definisana niskim nivoima slobodnog (jonizovanog) kalcijuma (Ca^{2+}) kao rezultat smanjenog unosa kalcijuma u cirkulaciju ili povećanog deponovanja u tkivima. U pacijenata sa postgastrektomijskim sindromom, pronađeno je da njih 43% imaju osteomalaciju kao posledicu totalne gastrektomije (Javorsky BR, 2006).

Ubrzani tranzit hrane kroz intestinum, takođe, smanjuje vreme apsorpcije kalcijuma, dok prisustvo steatoreje vodi ka formiranju nerastvorljivih kalcijumskih sapuna što može doprineti kalcijumskoj malapsorpciji (Tovey FI, 1992; Schwartz M, 1956; Gacs G, 1977). U studiji Holick i autora utvrđeno je da apsorpcija kalcijuma korelira sa rastom $1,25\text{-(OH)}_2$ vitamina D, jer $1,25\text{-(OH)}_2$ vitamin D pospešuje transport kalcijuma iz tankog creva u cirkulaciju (Holick MF, 1991). Analizirano je poređenje pacijenata koji su imali totalnu gastrektomiju sa zdravom populacijom i utvrđeno je značajno smanjenje kalcijuma u serumu pacijenata; iako kalcijum ostajao u granicama normalnih vrednosti (Tovey FI, 1992; Nilas L, 1985). Blagi pad kalcijuma u serumu, nakon totalne gastrektomije je odmah praćen kontra-regulacionim mehanizmom tela, jer je održavanje nivoa cirkulišućeg kalcijuma od velike važnosti za homeostazu celog organizma (Civitelli R, 1994). Postoji tesna povezanost intestinalne apsorpcije kalcijuma, vitamina D i metabolizma kostiju (Holick MF, 1991; Brasitus TA, 1994).

Nekoliko faktora mogu doprineti promenama u metabolizmu kalcijuma nakon totalne gastrektomije. Smanjen unos kalcijuma kao posledica intolerancije na mleko, smanjeno oslobađanje kalcijuma iz hrane, poremećaj apsorpcije kalcijuma, malapsorpcija masti koja doводи do formiranja kalcijumovih sapuna, hipovitaminoza D vitamina, kao i ubrzani intestinalni tranzit. Kombinacija ovih faktora je verovatno odgovorna za negativan bilans kalcijuma, kao i za latentni nedostatak kalcijuma nakon gastrektomije (Glatzle J, 2005). Utvrđeno je da stepen deficijencije vitamina D korelira sa oštećenjem mineralizacije kostiju. (Javorsky R, 2006). U studiji Heiskanen-a i autora je predstavljen jedan pacijent sa niskim serumskim kalcijumom. Nasuprot tome, jedna trećina pacijenata je imala niske vrednosti serumske koncentracije 25-(OH) vitamina D ili visoke vrednosti 1,25-(OH)₂ vitamin D, koje su se javile nakon parcijalne ili totalne gastrektomije. Niska serumska koncentracija 25-(OH) vitamina D se smatra dijagnostičkim znakom vitamina D (Heiskanen JT, 2001). Roux-en-Y rekonstruktivna procedura smanjuje apsorpciju liposolubilnih vitamina zbog siromašnog mešanja himusa sa žučnim solima. Deficijencija vitamina D je definisana od strane većine specijalista kada nivo 25-(OH) vitamina D bude manji od 20ng/ml (Mahlay NF, 2009). Gertner i autori su ustanovili da je nakon oralne suplementacije nivo 25-hidroksi vitamina D bio normalan u 5 od 6 postgastrektomiranih pacijenata, dok je dijetetski unos vitamina D bio nizak u većini pacijenata sa osteomalacijom. Osim toga, vitamina D povećava 25-hidroksi vitamina D u krvi i tako smanjuje incidencu subkliničke osteomalacije.

Vitamin D se apsorbuje preko tankog creva. Liposolubilni vitamini zajedno sa mastima se inkorporiraju u hilomikrone. Važno je napomenuti da vitamin D brzo ulazi u cirkulaciju hepatičnim putem preko hilomikrona. Kao rezultat toga, viši serumski nivo se postiže brže nakon oralne suplementacije, za razliku od parenteralnog unosa ili endogene proizvodnje. Malapsorpcija vitamina D i kalcijuma, igra važnu ulogu u deficijenciji vitamina D. Steatoreja isto tako može narušiti reapsorpciju 25-(OH) vitamina D kada prolazi enterohepatičnu cirkulaciju. Malapsorpcija kalcijuma može rezultirati u deficijenciju vitamina D preko kompenzatornog povećanja PTH i 1,25-(OH)₂ vitamina D. Brojne studije pokazuju inverzni odnos između 1,25-(OH)₂ vitamina D i 25-(OH) vitamina D. 1,25-(OH)₂ vitamin D promoviše konverziju 25-(OH) vitamina D u inaktivacijone proizvode koji se izlučuju preko žuči i fecesa.

Vitamin D se formira i fotobiogenezom u koži od holesterola ili se nalazi u hrani i apsorbuje iz tankog creva je hidroksiliran do 25-(OH) vitamina D u jetri i do 1,25-(OH)₂ vitamina D, njegovog aktivnog oblika u bubrezima (Holick MF, 1991; Brasitus TA, 1994). U većini studija kod gastrektomiranih pacijenata je zabeležen pad 25-(OH) vitamina D u serumu (Imawari M, 1980; Kozawa K, 1984). Kao mogući uzroci niskog 25-(OH) vitamina D nakon gastrektomije navode se poremećaji apsorpcije, nedovoljno unošenje ili oba entiteta (Klein KB, 1987; Ringe JD, 1985; Holick MF, 1991). Alfa-hidroksilaza je stimulisana od strane parathormona (parathyroid hormone - PTH) kao kontra-regulatorni mehanizam za pojavu hipokalcemije (Holick MF, 1991). Ovi podaci su u skladu sa povećanim nivoom 1,25-(OH)₂ vitamina D kod pacijenata nakon totalne gastrektomije (Kozawa K, 1984; Klein KB, 1987). Osnovni mehanizam koji dovodi do postgastrektomijskih bolesti kostiju je deficit kalcijum, koji za posledicu ima povećano oslobađanje PTH. PTH stimuliše aktivnost osteoklasta i alfa hidroksilazu u bubregu što rezultuje povećanjem 1,25-(OH)₂ vitamina D (Holick MF, 1991). 1,25-(OH)₂ vitamin D povećava apsorpciju kalcijuma iz tankog creva, ali takođe povećava i koštanu resorpciju kalcijuma i izlučivanje kalcijuma putem urina, što dovodi do neto gubitka kalcijuma. Samim tim, 1,25-(OH)₂ vitamin D inhibiše 24 hidroksilaciju 25-(OH) vitamina D u 24,25-(OH)₂ vitamina D, (Maierhofer WJ, 1983; Fraser DR, 1980) koji se smatra da je od suštinskog značaja za formiranje kostiju (Goodwin D, 1980). Na osnovu istraživanja, Kalender-a i autora, kao i Kozawa-e i autora pokazano je da se 24,25-(OH)₂ vitamin D smanjuje kod pacijenata nakon totalne gastrektomije (Kalender W, 1988; Kozawa K, 1984). U svom istraživanju Glatzle i autori su potvrdili da nakon totalne gastrektomije, postoji smanjena intestinalna apsorpcija kalcijuma i vitamina D (Glatzle J, 2005).

Podaci dobijeni u našem istraživanju su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. Grupa kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom

procedurom imali statistički značajno veće vrednosti kalcijuma nakon 12 meseci ($2,28 \pm 0,27; 2,07 \pm 0,29$; $p < 0,05$), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom. Grupa kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom imala statistički značajno veće vrednosti 25-(OH) vitamina D nakon 3 ($27,47 \pm 1,01; 25,62 \pm 2,65$; $p < 0,05$), 6 ($29,03 \pm 1,12; 27,47 \pm 1,38$; $p < 0,01$) i 12 meseci ($30,64 \pm 1,01; 28,61 \pm 1,13$; $p < 0,001$), u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.

Gubitak želudačne kiseline i gastrične rezervoarske funkcije, isključenje duodenuma iz pasaže, pankreatikocibalna asinhronija i malapsorpcija kalcijuma i vitamina D su mogući determinišući faktori koji vode u deficijentne sindrome nakon totalne gastrektomije (Wojtyczka A, 1998). Na osnovu podataka iz literature, može se zaključiti da je resekcija želuca faktor rizika za osteoporozu i osteomalaciju. Gastrokalcin, peptidni hormon koji utiče na homeostazu kalcijuma, jedan je od uzročnika čiji je mehanizam dejstva od manjeg značaja u razvoju osteoporoze i osteomalacije. Ključni uzročni mehanizam je malapsorpcija masti i intolerancija mleka, koji negativno i indirektno utiču na vitamin D i apsorpciju kalcijuma. U 48,39% pacijenata je povišena serumska vrednost alkalne fosfataze, a incidenca je znatno veća u pacijenata koji nemaju jejunalni „pouch”, naspram onih sa „pouch-om” u rekonstrukciji nakon totalne gastrektomije. Liedman je u svojoj studiji prijavio značajno povećan nivo alkalne fosfataze kod pacijenata nakon 3-10 godina nakon totalne gastrektomije, i to u grupi pacijenata sa Roux-en-Y procedurom rekonstrukcije. Najvažnije promene serumskih vrednosti alkalne fosfataze su se dešavale unutar 3 godine (Murawa D, 2006).

Heiskanen i autori su objavili da je serumski nivo alkalne fosfataze korišćen za otkrivanje postgastrektomijske osteomalacije. U studijama izvršenih nakon parcijalne i totalne gastrektomije zabeleženi su i normalni i povišeni serumski nivoi alkalne fosfataze (Heiskanen JT, 2001). U studiji Murawa-e i autora srednja vrednost alkalne fosfataze za celu grupu pacijenata sa totalnom gastrektomijom je bila $139,61 \pm 34,84$ mg/l (nv, 40-140) sa povećanim nivoom u 15 (48,38%) pacijenata. U studiji je kod 37,5% pacijenta kreiran jejunalni „pouch”, dok je kod 60% pacijenata kreirana Roux-en-Y rekonstrukcija (Murawa D, 2006).

U grupi pacijenata sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracije u studiji Iivonen-a i autora aktivnost serumske alkalne fosfataze je značajno porastao tokom 3 postoperativnih godina (od prosečnih 163 U/l na 248 U/l) sa tendencijom da bude viša (248 U/l u poređenju sa 216 U/L kod grupe pacijenata sa prezervacijom duodenalne pasaže)(Iivonen MK, 1998).

Podaci dobijeni u našem istraživanju su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. Grupa kliničkih pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom su imali statistički značajno niže vrednost alkalne fosfataze nakon 6 ($79,20 \pm 31,16; 110,67 \pm 37,95$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($90,33 \pm 30,40; 115,80 \pm 31,55$; $p < 0,05$) u odnosu na grupu kliničkih pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom.

Intestinalni motilitet je pod kontrolom nervnih i humoralnih mehanizama. Neuralna kontrola gastrointestinalnog motiliteta podrazumeva eferentni autonomni nervni sistem, kao i kompleksnu mrežu holinergičkih i nonholinergičkih, nonadrenergičkih nerava. Prolaskom himusa kroz duodenum i distenzijom njegovog lumena dolazi do nadražaja mienteričkog motornog plexusa u blizini papile Vateri koji ima ulogu „pacemaker-a” intestinalnog motiliteta preko mienteričkog spleta, koji je deo intramuralne nervne mreže. Ekstraintestinalna inervacija (n.vagus, plexus caeliacus) ima samo ulogu modifikatora crevnog motiliteta. Sekcija n. vagus-a, koja se uvek izvodi sa totalnom gastrektomijom, može da izmeni koordinaciju ovog složenog mehanizma; mada trunkalna vagotomija sama po sebi nema dramatičan uticaj na gastrointestinalni motorni „pacemaker”, ona može izazvati ozbiljni intesinalni dismotilitet udružen sa rekonstrukcijom jejunalnim „loop-om” (Altomare DF, 1997). Intestinalni motilitet nakon totalne gastrektomije je proučavan od strane brojnih autora radiografskim ispitivanjima, primenom izotopskih metoda i

„breath” testom (Heimbucher J, 1994; Iivonen MK, 1998). Ove procedure imaju različite modifikacije, što delimično objašnjava metodološku netačnost dobijenih kontradiktornih rezultata različitih autora. Postoji opšta saglasnost da totalna gastrektomija ubrzava ili usporava vreme intestinalnog tranzita. Različiti delovi gastrointestinalnog trakta imaju različite stepene pražnjenja, i različita hrana i drugi faktori (pušenje i fizička aktivnost) mogu dovesti do intestinalnog dismotiliteta. Pelegrini i autori su nakon totalne gastrektomije zabeležili usporen intestinalni tranzit u poređenju sa kontrolnom grupom (Pellegirini CA, 1986).

Miholic i autori su ispitivali motilitet proksimalnog jejunuma i vreme tranzita jejunuma primenom obeleženog čvrstog obroka izotopom ^{99m}Tc kod pacijenata sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracijom i jejunalnom interpozicijom po metodi Longmire-a. Zabeležili su da je vreme od pika do smirenja 50% aktivnosti iz oblasti intestinuma u rasponu od 2 do >20 minuta, bez značajne razlike između ove dve procedure rekonstrukcije. Ubrzano pražnjenje je bilo povezano sa „dumping syndrome-om” i kraćim vremenom odočekalnog tranzita (Miholic J, 1989). Bassotti i autori su verovatno prvi ispitivali crevni motilitet Roux vijuge nakon totalne gastrektomije manometrijskim putem, i zaključili da pacijenti sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracijom imaju značajne motorne abnormalnosti u Roux vijuzi (Bassotti G, 1990).

Preovladava mišljenje da je poremećaj apsorpcije uzrokovan kraćim vremenom kontakta sastojaka hrane i mukoze intestinuma. Nasuprot ovome, postoje studije koje dokazuju da je kod pacijenata nakon totalne gastrektomije normalno vreme tranzita hrane kroz tanko crevo, odnosno da barijumski obrok za 2 sata dospeva do cekuma. Kod kontrolne grupe nije bilo dokaza o postojanju vremenske razlike u pasaži hrane ili je ona bila sa malim vremenskim odstupanjima. Iz prethodog se izvodi zaključak da skraćeno vreme apsorpcije, odnosno ubrzano pražnjenje tankog creva predstavlja čest uzrok poremećaja resorpcije kod gastrektomiranih pacijenata.

Sun i autori su u svojoj studiji tvrdili da kontinuitet gastrointestinalnog trakta igra ključnu ulogu u koordinaciji intestinalnog motiliteta. Studije dokazuju da hirurška manipulacija gastrointestinalnog trakta, u vidu resekcija praćene reanastomozama rezultiraju narušavanjem intestinalnog motiliteta. U prilog ovoj tvrdnji, nekoliko studija sugerise da prekid motiliteta zbog gastrointestinalne resekcije ustvari nastaje zbog oštećenja „pacemaker-a” za gastrointestinalni trakt, intersticijalnih Cajal-ovih ćelija (interstitial cell of Cajal - ICC). ICC su odgovorne za stvaranje i propagaciju sporih električnih talasa koji koordiniraju faze kontrakcija intestinuma (Sun YS, 2012).

Čitav problem nastanka postgastrektomijskih simptoma može se pripisati ubrzanom crevnom tranzitu. Brzi tranzit rezultira ubrzanom apsorpcijom glukoze što uzrokuje povećano lučenje insulina. Ubrzan transport peptida i lipida daje neuobičajeno veliki podsticaj lučenju CCK, i podsticaj „feedback” regulacije. Na kraju dolazi do nenormalno visokih nivoa gastrointestinalnih hormona i povećane produkcije somatostatina. Izlučeni somatostatin ima inhibitorno dejstvo na GIT hormone, ali se time i dodatno smanjuje motilitet creva i produkcija digestivnih sokova. Čitav ovaj fenomen vremenom postaje manje značajan zbog adaptacije intestinuma (Kalmar K, 2006).

Migratorni motorni kompleks proksimalnog dela tankog creva nije pod uticajem spoljašnjih nerava, tako da duodenum može biti „pacemaker” intestinalnog motiliteta nakon totalne gastrektomije. U kojoj meri rekonstrukcija Roux-en-Y konfiguracijom menja funkciju motornog kompleksa je nepoznata činjenica (Olbe L, 1987).

Glavna uloga gastrointestinalnog motiliteta je u prenosu hrane, varenju i apsorpciji hranljivih materija. Održavanje funkcionalnog intestinalnog motiliteta nakon totalne gastrektomije utiče na postoperativni kvalitet života (Tomita R, 2003). Kada je intestinalni motilitet poremećen, fiziološke funkcije, kao što su digestija i apsorpcija, postaju narušene i sve to vodi prema nastajanju postgastrektomijskih poremećaja. Pacijenti sa gastrointestinalnim dismotilitetom često pate od ranog „Dumping syndrome-a” (od 10-20%)(Tomita R, 2003).

Prezervacija duodenalne pasaže bi trebalo da rezultira boljom fiziološkom miksturom himusa sa žuči i pankreasnim sokovima, kao i boljom fiziološkom regulacijom hormona, čime se nudi značajan benefit pacijentima sa ovim modalitetom rekonstrukcije (Hokschoff B, 2002).

Nakane i autori su opisali različite tipove pražnjenja nakon „pouch” rekonstrukcije: odloženo, intermedijalno i ubrzano. Stier i autori su objavili da stepen pražnjenja JP je odložen u poređenju sa pacijentima koji imaju normalan želudac. Nasuprot njemu, Peligrini i autori su potvrdili sporiji crevni tranzit kod rekonstrukcije Roux-en-Y konfiguracijom u pacijenata sa totalnom gastrektomijom, u poređenju sa normalnom grupom (Hokschi B, 1999). Pražnjenje jejunalnog segmenta nakon totalne gastrektomije je proučavano od strane Miholic-a i autora u maloj grupi pacijenata sa Roux en Y anastomozom i pacijenata sa jejunalnom interpozicijom po metodi Longmire-a, koristeći 74 mBq ^{99m}Tc pacijenata. Oni su pronašli ubrzani tranzit u gornjem intestinumu sa $T_{1/2}$ od svega nekoliko minuta. Simptomi ranog „Dumping syndrome-a” su bili značajno povezani sa brzim pražnjenjem (Miholic J, 1989). Ustanovili su i povezanost brzog pražnjenja i „Dumping syndrome-a”. U studiji Miholic-a i autora iz 1991. godine, $T_{1/2}$ pražnjenja želučnog supstituenta je bilo 488 sec. u Roux-Y rekonstrukciji, dok 378 sec. u jejunalnoj interpoziciji po metodi Longmire-a. Odloženo pražnjenje ili „Roux-Y syndrome” je takođe zabeleženo u istraživanjima Mathias i autora (Mathias JR, 1985), kao i Perino-a i autora (Perino LE, 1988). U studiji na životinjama, Nguyen-Tu i autori su potvrdili odloženo pražnjenje nakon Roux-en-Y rekonstrukcije (Nguyen-Tu BL, 1995). Takođe, Viljakka i autori su potvrdili odloženo pražnjenje u Roux-en-Y rekonstrukciji, naspram pacijenata sa normalnim želucom (Viljakka M, 1999).

Sa standardizacijom izvođenja totalne gastrektomije i ekstenzivne sistemske limfadenektomije zbog karcinoma želuca, značajno je povećan period preživljavanja operisanih pacijenata, a samim tim i mogućnost nastanka velikog broja postgastrektomijskih patofizioloških poremećaja. Patofiziološki poremećaji nakon totalne gastrektomije utiču na kvalitet života pacijenata i na opšte stanje u dužem vremenskom periodu.

Najčešći funkcionalni postgastrektomijski problemi se odnose na poremećen tranzit čvrstih materija i tečnosti u gornjem gastrointestinalnom traktu. Abnormalni tranzit može da bude ubrzan, usporen ili u pogrešnom smeru. Rezultujući simptomi abnormalnog tranzita mogu se javiti čak i prilikom tačne indikacije za operativni tretman i korektno izvedene operativne procedure. Ovi simptomi su međutim, najčešće rezultat recidiviranja osnovne bolesti, odnosno karcinoma želuca ili tehničkih problema rekonstrukcije.

Veliki broj različitih rekonstruktivnih procedura u osnovi imaju ostvarenje dva cilja:

- onemogućenje kontakta duodenalnog sekreta sa mukozom ezofagusa,
- restitucija želučnog rezervoara koja bi omogućila unos normalne veličine obroka i usporen odlazak himusa u tanko creva.

Simptomi vezani za unos hrane zbog abnormalnog tranzita objavljeni u nekoliko studija odnose se na pojavu: „dumping syndrome-a”, piroze, osećaja punoće, epigastričnog bola, meteorizma, disfagije i dijareje.

Nakon totalne gastrektomije, većina pacijenata razvije različite simptome koji su definisani kao postgastrektomijski sindrom. U ove simptome spadaju rani i kasni „dumping syndrome”, alkalni refluks, maldigestija, malapsorpcija, dijareja, gubitak apetita, osećaj sitosti i punoće (Tyrväinen T, 2008).

Nekoliko hipoteza je postavljeno da bi se objasnio uzrok nastanka postgastrektomijskog sindroma. Uzroci nastanka postgastrektomijskog sindroma mogu biti: hipokalorični unos hrane, isključenje dudodenalne pasaže, gubitak apsorpcione površine, nedostatak peptičke digestije, prekomerna bakterijska kolonizacija i nastanak egzokrine i endokrine pankreasne insuficijencije (Adams JF, 1967; Nakane Y, 2001).

Postgastrektomijski simptomi (rana sitost, disfagija, dijareja, povraćanje, ubrzan gastrojejunalni tranzit) smanjuju kvalitet života pacijenata posle operacije (Davies J, 1998; Jentschura D, 1997).

„Dumping syndrome” se može javiti kao rani i kao kasni „dumping syndrome”. Simptomi ranog „dumping syndrome” se mogu javiti odmah ili nakon 30 minuta od uzimanja obroka u vidu tahikardije, proliva, nadimanja i mučnina. Hipoglikemijski simptomi se javljaju kao kasni „dumping syndrome” 90-180 minuta nakon obroka. Rani „dumping syndrome” se javlja zbog brzog ulaska hipertoničnih tečnosti u tanko crevo i posledičnim promenama u volumenu plazme i lučenju hormona (Schölmerich J, 2004). Precizni mehanizam ili mehanizmi koji su odgovorni za rani „dumping syndrome” su još uvek predmet debata, ali većina autora se generalno slaže da je osnovni uzrok iznenadna i brza pasaža velikog volumena visoko osmolarne hrane bogate ugljenim hidratima u gornje segmente tankog creva (Snook JA, 1989). Nagla pasaža hiperosmotskog himusa uzrokuje transudaciju ekstracelularne tečnosti u lumen intesinuma, dovodeći do njegove puferizacije do izotoničnog sastava (Machella TE, 1949; Roberts KE, 1954). Na ovaj način crevna distenzija i autonomni odgovor urokovani smanjenjem volumena plazme su odgovorni za prethodno navedenu simptomatologiju. Kasni „dumping syndrome”, odnosno „sindrom reaktivne hipoglikemije” karakteriše grupa vazomotornih simptoma sličnih onima u ranom „dumping sindrom-u”, sa početkom ispoljavanja 90-180 minuta nakon uzimanja hrane (Deitel M, 2008; Akimov VP, 2008). Kasni „dumping syndrome” je manje incidence u odnosu na rani. Osnovna patofiziološka etiologija kasnog „dumping syndrome” je oslobađanje enteroglukagona kao odgovora na brz prelazak visoke koncentracije ugljenih hidrata, mono- i disaharidima iz želuca u proksimalni jejunum. Nakon brzog prelaska ovih šećera u tanko crevo javlja se hiperglikemija koja je rezultat njihove relativno brze apsorpcije. Pankreas je time posledično stimulisan na pokretanje insulinske hipersekrecije i sniženje povećanog nivoa glikemije u krvi. Stanje hiperinsulinskog „shock-a” aktivira nadbubrežnu žlezdu u oslobađanju kateholomina koji uzrokuju konstalaciju simptoma, uključujući tahikardiju, tahipneju, dijaforezu, drhtavicu, povraćanje, osećaj gladi, nesvesticu, konfuziju i u retkim slučajevima pojavu sinkope (Shultz KT, 1971). Ipak ostaje nejasno zašto se kasni „dumping syndrome” razvija u nekih pacijenata, dok je kod većine sa simptomima ranog „dumping syndrome-a”. Simptomi „dumping syndrome-a” se mogu izazvati „glucose challenge test-om” (oralni unos 50 g glukoze). Prisutan je i pozitivan „hydrogen breath test” (100% senzitiv) nakon ingestije glukoze. Schölmerich i autori su u svojoj studiji naveli da je kasni „dumping syndrome-a” verovatno posledica neadekvatnog odgovora na visoki nivo insulina zbog početne visoke vrednosti glukoze, što rezultira hipoglikemičnim epizodama (Schölmerich J, 2004).

Dijareja ponekad može doprineti mršavljenju. Međutim, ona nije veliki problem nakon totalne gastrektomije, osim u neposrednom perioperativnom periodu.

Postoji korelacija između unosa kalorija i telesne težine nakon totalne gastrektomije. Manji broj pacijenata nakon totalne gastrektomije pati od slabog apetita. Nizak postoperativni unos kalorija može biti posledica disfagije, navika u ishrani ili pojave postprandijalnih simptoma. Disfagija nakon totalne gastrektomije ima veliki značaj za postoperativni unos kalorija. Ovaj simptom se javlja u oko 40% pacijenata, a najčešće zbog infiltracije recidiva tumora ili refluks ezofagitisa, a ređe zbog kontrakcije ožiljka na anastomozi ili deficijencije B vitamina. U nekim studijama se dokazalo da je postoperativni refluks ezofagitis najčešći uzrok progresivne strikture. Većina autora je otkrila da je „dumping syndrome” verifikovan kao zajednički simptom nakon totalne gastrektomije, ali se i generalno slažu da on vremenom postaje sve manje izražen (Schölmerich J, 2004).

Glavni simptomi koji su se javili kod pacijenata nakon totalne gastrektomije su abdominalni bol i osećaj punoće nakon većih obroka (32,25% pacijenata) i dijareja (12,90% pacijenata). U podgrupi pacijenata koji su imali RY proceduru rekonstrukcije distribucija je 40% (osećaj punoće i bol) naspram 13,3% (dijareja) (Murawa D, 2006). Pan sa autorima navodi da su refluks ezofagitis, „dumping syndrome”, anemija i Roux-en-Y sindrom zajedničke postoperativne komplikacije rekonstrukcija nakon totalne gastrektomije. Postoperativna opstrukcija zbog recidiva karcinoma želuca je još jedna moguća komplikacija rekonstruktivne procedure u pacijenata sa karcinomom želuca. Opstrukcija pasaže na nivou kreiranih anastomoza i subklinički recidiv mogu dovesti do neuhranjenosti i gubitka težine (Pan Y, 2008).

Prezervacija duodenalne pasaže kod rekonstrukcija nakon totalne gastrektomije bi trebalo da rezultira boljim fiziološkim mikstom himusa sa žuči i pankreasnim sokovima, kao i boljom fiziološkom regulacijom hormona, čime se nudi značajan benefit ovim pacijentima (Hokschi B, 2002). Schwarz i autori, kao i Zherlov i autori su u svojim istraživanjima dokazali da rekonstrukcija u kojoj se prezervira duodenalna pasaža ima manju incidencu postgastrektomijskih simptoma (Hokschi B, 2002; Zherlov G, 2006). U studiji Adaschi-a i autora pacijenti sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracijom su imali u većem procentu gorušicu tokom postoperativnog perioda, u odnosu na pacijente sa prezervacijom duodenalne pasaže. Isto tako, pacijenti sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracijom su imali u većem procentu simptome rane sitosti krajem postoperativnog perioda, a procenat pacijenata sa „dumping syndrome-om” je bio značajno veći u grupi pacijenata sa rekonstrukcijom Roux-en-Y konfiguracijom tokom postoperativnog perioda, u odnosu na rekonstrukciju sa prezervacijom duodenalne pasaže (Adachi S, 2003). U studiji Olbe-a i autora, najčešći postprandijalni simptomi kod pacijenata nakon totalne gastrektomije su bili blagi epigastričan bol, blaga epigastrična nelagodnost i distenzija. Postprandijalna epigastrična nelagodnost i punoća su gotovo obavezna simptomatologija u neposrednom perioperativnom periodu nakon totalne gastrektomije. Ovi simptomi se sukcesivno smanjuju i iznenađujuće je da oko polovina pacijenata konačno nakon određenog perioda adaptacije može da pojede obrok veličine onom iz preoperativnog perioda. Uporna postprandijalna nelagodnost i punoća mogu u izvesnoj meri biti i rezultat slabe receptivne adaptacije proksimalnog dela tankog creva. Osim slabe receptivne adaptacije proksimalnog dela tankog creva, distalni kraj Roux vijuge može delovati i kao područje funkcionalne opstrukcije što dovodi do „Roux-stasis syndrome-a”, koji se odlikuje epigastričnim bolom, mučninom i povraćanjem, a najverovatnije je posledica nedostatka motorne funkcije u distalnom kraju Roux vijuge (Olbe L, 1987). U studiji Tomita i autora, 20% pacijenata je imao rani „dumping syndrome” nakon totalne gastrektomije sa Roux-en-Y procedurom rekonstrukcije (Tomita R, 2003). Studija Pan-a i autora je od postoperativnih komplikacija zabeležila refluks ezofagitis kod 24,1% pacijenata, „dumping syndrome” kod 29,9% i „Roux-stasis syndrome” kod 48,3% pacijenata (Pan Y, 2008).

Podaci dobijeni u našem istraživanju su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. U kliničkoj grupi pacijenata sa DT rekonstruktivnom procedurom statistički, značajno ređe je evidentirana disfagija nakon 6 (20,0:60,0%; $p < 0,05$) i 12 meseci (13,3:66,7%; $p < 0,01$), diareja nakon 6 (13,3:46,7%; $p < 0,05$) i 12 meseci (6,7:40,0%; $p < 0,05$), „dumping syndrome” nakon 6 (13,3:60,0%; $p < 0,01$) i 12 meseci (6,7:46,7%; $p < 0,05$), rana sitost nakon 3 (20,0:66,7%; $p < 0,05$), 6 (13,3:46,7%; $p < 0,05$) i 12 meseci (13,3:53,3%; $p < 0,05$), kao i gorušica nakon 12 meseci (20,0:60,0%; $p < 0,05$), u odnosu na kliničku grupu pacijenata sa RY rekonstruktivnom procedurom.

Celokupni uticaj mnogih simptoma nakon izvedenog rekonstruktivne procedure se mogu sažeti u zdravstvenom kvalitetu života. Kvalitet života je multidimenzionalan pristup koji se sastoji iz funkcionalnih, emotivnih, fizičkih i socijalnih aspektata, kao i od subjektivnih simptoma bolesti i neželjenih efekata terapije. Kontrolisanje gastrointestinalnih simptoma se čini važnim u pokušaju da se smanji oštećenje u kvalitetu života (Tyrvaenen T, 2008).

Prema podacima iz literature, postoje saznanja da se stopa preživljavanja kod pacijenata sa karcinomom želuca nakon odgovarajuće terapije povećava zbog ranije dijagnoze i unapređenja hirurških tehnika. Kao rezultat toga, kvalitet života pacijenata posle kurativne gastrektomije dobija na važnosti. Većina studija je analizirala rani postoperativni period, i zaključila da je dugoročni kvalitet života nakon operacije redak (autori su istraživanja fokusirali na period od oko 2 godine nakon operacije). Postoji nedostatak istinskih, dugoročnih analiza kvaliteta života kod pacijenata sa totalnom gastrektomijom (više od 3 godine nakon operacije). Razlog ovome je, visoka stopa smrtnosti u ovoj populaciji već nekoliko godina nakon totalne gastrektomije (Murawa D, 2006).

QLQ-C30 upitnik je potvrđen i dokazan kao specifičan za kvalitet života pacijenata sa karcinomom. Upotreba ovog upitnika je dozvoljena od strane EORTC (Hoksč B, 2002). Obuhvata pet funkcionalnih skala, tri simptomatske skale, skala globalnog zdravstvenog statusa, i šest pojedinačnih stavki. Svaka multiitemska skala sadrži drugačiji skup stavki (tj. nijedna stavka se ne javlja više od jedanput u nijednoj skali). Sve skale i pojedinačni itemi imaju skor od 0 do 100. Tako visok rezultat za funkcionalnu skalu predstavlja visok/zdrav nivo funkcionisanja, visoka ocena za globalnu zdravstveno stanje predstavlja visok kvalitet života, ali visok rezultat za simptomatsku skalu predstavlja visok stepen simptomatologije ili mnogobrojne probleme (Hoksč B, 2002).

QLQ-STO22 upitnik obuhvata pet multiitemskih skala (disfagija, bol u grudima i stomaku, refluks, restrikcija ishrane, strahovi) i četiri pojedinačne stavke (suva usta, slika tela, problemi sa ukusom, gubitak kose) koje odražavaju simptome bolesti, nuspojave lečenja i emocionalna pitanja specifična za karcinom želuca, kod kojih visok skor ukazuje na loše simptomatske probleme (Kobayashi D, 2011).

Procena kvaliteta života nakon totalne gastrektomije je važna činjenica ishoda postoperativnog toka, jer je važno pitanje za pacijente sa karcinom želuca da li rekonstruktivni postupak može da poboljša nivo njihovog kliničkog stanja (Hoksč B, 2002). Hoksč i autori su u svojoj studiji potvrdili da je rekonstrukcije sa prezervacijom duodenalne pasaže najoptimalniji postupak u poboljšanju kvaliteta života pacijenata nakon totalne gastrektomije (Hoksč B, 2002). U svojoj studiji, Kobayashi i autori navode da su prosečni rezultati za skoro sve skale simptoma i EORTC QLQ-C30 stavke, bili najlošiji prvih mesec dana nakon operacije i generalno su poboljšani u predstojećem postoperativnom periodu. Naročito velike oscilacije su zapažene kod apetita, umora, gubitka težine i diareje. Rezultati više od polovine svih skala simptoma i stavki se nisu vratili na osnovni nivo tokom prve godine od operacije. Slično QLQ-30 i kod STO22, za skoro sve skale, prosečna vrednost je bila najlošiji mesec dana nakon operacije.

Najveća fluktuacija je primećena u restrikciji ishrane. Skor skale funkcionisanja se nije vratio na bazalni preoperativni nivo i 12 meseci nakon totalne gastrektomije. Skala kognitivnog funkcionisanja, je takođe imala niske vrednosti. Ipak, oporavak nije bio evidentan tokom prve godine praćenja. U skali bola, procenat simptomatskih pacijenata se oporavio na osnovni nivo već nakon 6 meseci. Gastrektomirani pacijenti uglavnom više pate od postgastrektomijskih simptoma prvih nekoliko meseci. U trenutnoj analizi, najlošije vrednosti su jasno primećene u prvom postoperativnom mesecu u skoro svim sklama i itemima. Zanimljivo, da skor nekoliko funkcijskih skala se vraća na osnovni nivo već nakon godinu dana, sugerišući time da, skoro svi pacijenti manje ili više žive običan život do tog perioda. Sa druge strane, desetine simptoma kao što su umor, gubitak apetita, disfagija, ograničenja ishrane, „body image”, proliv ostaju veoma kratko na bazalnom nivou nakon prve godine, što nam ukazuje na štetne negativane efekte gastrektomije (Kobayashi D, 2011).

U studiji Kong-a i autora, skor većine funkcionalnih skala se smanjuje nakon operacije, a potom postepeno popravlja u postoperativnom periodu. Skor fizičke i skale funkcionisanja pokazuju najniži skor nakon operacije, a potom se poboljšavaju. Međutim, potpuni oporavak, u periodu od godinu dana, se ne postiže. Skor emocionalne skale je bio najniži pre operacije, i postepeno se poboljšavao nakon operacije. Upitnik, kada je bio popunjen nakon postavljanja dijagnoze karcinoma želuca, imao je nizak skor. Depresija je najverovatniji uzrok niskog skora. Longitudinalne studije o kvalitetu života su objavile da je psihijatrijski domen oštećen preoperativno, a somatski postoperativno. Kognitivna i socijalna skala nisu pokazale značajnu razliku u vremenskom periodu. Vrednosti simptomatske skale, disfagija, restrikcija unosa hrane, depresija, poremećaj ukusa i „body image” upitnika QLQ-STO22, slično simptomatskoj skali QLQ-C30, se povećavaju nakon operacije, a postepeno se vremenom smanjuju. Iako se vrednosti skale u periodu od godinu dana od operacije ne vraćaju na preoperativne vrednosti, one imaju tendenciju postepenog smanjivanja i u daljem praćenju kod pojedinih skala može doći do potpunog oporavka. Većina skala pokazuje pogoršanje nakon operacije, a potom postepeno popravljanje. Međutim, postoje razlike u stopi oporavka. Stoga, praćenje nakon godinu dana od operacije je od

koristi da bi se odredilo koje su sklae oštećene trajno, a kojim skalama je potreban duži vremenski period za oporavak. Sve ovo će biti od pomoći u „work-up-u”, zahvaljujući kome će pacijenti biti obavješteni o životu nakon gastrektomije (Kong H, 2012).

Podaci dobijeni u našem istraživanju su slični podacima iz radova autora objavljenih u referentnoj svetskoj literaturi. Klinička grupa pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom ima statistički značajno bolje vrednosti gotovo svih pokazatelja zdravstvenog stanja nakon 6 i 12 meseci, osim vrednosti simptomske skale za nauzeju-povraćanje, dispneu, insomniu i gubitak apetita nakon 12 meseci, kao i za vrednost simptomske skale za gubitak apetita nakon 6 meseci u odnosu na kliničku grupu pacijenta operisanih RY rekonstruktivnom procedurom. Bol je nakon 6 meseci bio značajno intenzivniji kod kliničke grupe pacijenata operisanih DT rekonstruktivnom procedurom ($31,3 \pm 5,7$; $18,2 \pm 4,1$; $p < 0,001$), ali je nakon 12 meseci on bio značajan kod kliničke grupa pacijenata operisanih RY rekonstruktivnom procedurom ($26,5 \pm 4,9$; $15,4 \pm 4,1$; $p < 0,001$).

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu pregleda literature i rezultata dobijenih ovom prospektivnom studijom, možemo zaključiti sledeće:

- Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže ne utiču bitno na kompleksnost operativnog zahvata i pojavu intraoperativnih komplikacija u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže. Dužina operativnog zahvata kod pacijenata sa rekonstruktivnom procedurom Roux-en-Y konfiguracijom „double tract” je bila $178,13 \pm 11,87$ min., bez prisustva intraoperativnih komplikacija (povrede krvnih sudova, jetre, žučnih puteva, pankreasa, slezine i pleure, krvarenje sa mesta ezofagojejunalne anastomoze, neadekvatno zatvaranje jejunalne vijuge, neadekvatno zatvaranje mezoa transverzalnog kolona) u odnosu na metodu rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže (zbog kreiranja dodatne jejunoduodenalne anastomoze vreme operativnog zahvata je neznatno produženo u odnosu na vreme zatvaranja duodenalnog ostatka).
- Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže ne utiču bitno na neposredni morbiditet i pojavu postoperativnih komplikacija mortaliteta u odnosu na metode rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže. Dužina neposrednog postoperativnog hospitalnog tretmana je iznosila $13,20 \pm 1,26$ dana. U postoperativnom periodu je bilo komplikacija u vidu dehiscencije operativne rane (6,6%) i pneumonije (6,6%). U periodu praćenja od 12 meseci, nije bilo mortaliteta u ispitivanoj kliničkoj grupi.
- Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže bitno utiču na smanjenu učestalost pojave postgastrektomijskog sindroma, u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže. Kreiranjem rekonstrukcije Roux-en-Y konfiguracijom „double tract” dolazi do uvećanja rezervoarskog kapaciteta intestinuma, smanjenja brzine tranzita hrane kroz intestine, čime se olakšana digestija i apsorpcija hranljivih materija. Sve to rezultira boljom fiziološkom mikstom himusa sa žuči i pankreasnim sokovima, kao i boljom fiziološkom regulacijom hormona, čime se nudi značajan benefit pacijentima. Prezervacija duodenalne pasaže ima statistički, značajno manju incidencu postgastrektomijskih simptoma disfagiju nakon 6 (20%; $p < 0,05$) i 12 meseci (13,3%; $p < 0,01$), diareja nakon 6 (13,3%; $p < 0,05$) i 12 meseci (6,7%; $p < 0,05$), „dumping syndrome” nakon 6 (13,3%; $p < 0,01$) i 12 meseci (6,7%; $p < 0,05$), rana sitost nakon 3 (20,0%; $p < 0,05$), 6 (13,3%; $p < 0,05$) i 12 meseci (13,3%; $p < 0,05$), i gorušica nakon 12 meseci (20,0%; $p < 0,05$) u odnosu na metodu rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže.
- Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže pozitivno utiču na nutritivni status, maldigestiju i malapsorpciju nutrijenata (malapsorpcija proteina, masti i ugljenih hidrata) i mikronutrijenata (deficit gvožđa, vitamina B₁₂ i folne kiseline; poremećaj metabolizma kalcijuma i vitamina D) u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže. Pacijenti sa prezervacijom duodenalne pasaže su imali statistički, značajno veće vrednosti telesne težine nakon 6 ($66,57 \pm 4,83$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($67,03 \pm 4,92$; $p < 0,05$), BMI nakon 12 meseci ($23,60 \pm 1,12$; $p < 0,05$), ukupnih proteina nakon 6 ($67,86 \pm 7,29$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($70,51 \pm 5,81$; $p < 0,01$), albumina nakon 3 ($40,14 \pm 5,80$; $p < 0,05$), 6 ($43,47 \pm 4,60$; $p < 0,05$) i 12 meseci ($45,80 \pm 4,65$; $p < 0,001$), holesterola nakon 12 meseci ($4,81 \pm 0,13$; $p < 0,001$), triglicerida nakon 6 ($1,66 \pm 0,10$; $p < 0,001$) i 12 meseci ($1,70 \pm 0,04$; $p < 0,001$), vrednost izlučene D xylose u urinu nakon 6 ($3,68 \pm 0,14$;

$p < 0,001$) i 12 meseci ($3,81 \pm 0,11$; $p < 0,001$) odnosu na pacijente sa rekonstrukcijom bez prezervacije duodenalne pasaže. Takođe, pacijenti sa prezervacijom duodenalne pasaže su imali statistički, značajno veće vrednosti B_{12} nakon 3 ($274,61 \pm 57,40$; $p < 0,01$), 6 ($294,61 \pm 57,27$; $p < 0,001$) i 12 meseci ($311,85 \pm 50,44$; $p < 0,001$), gvožđa i kod muškaraca i kod žena, folne kiseline nakon 3 ($5,04 \pm 0,56$; $p < 0,001$), 6 ($6,39 \pm 0,36$; $p < 0,001$) i 12 meseci ($6,87 \pm 0,34$; $p < 0,001$), 25-(OH) vitamina D nakon 3 ($27,47 \pm 1,01$; $p < 0,05$), 6 ($29,03 \pm 1,12$; $p < 0,01$) i 12 meseci ($30,64 \pm 1,01$; $p < 0,001$), vrednosti Ca nakon 12 meseci ($2,28 \pm 0,27$; $p < 0,05$) odnosu na pacijente sa rekonstrukcijom bez prezervacije duodenalne pasaže.

- Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže pozitivno utiču na izmenu crevne flore gornjeg intestinalnog trakta u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže. Pacijenti sa prezervacijom duodenalne pasaže imaju statistički, značajno manju incidencu povećanja koncentracije H_2 u izdahnutom vazduhu u glukozo izdisajnom testu nakon 6 meseci (40,0%; $p < 0,05$), kao indikatora smanjene bakterijske kolonizacije, odnosno dolazi do smanjenja incidence sindroma prekomernog bakterijskog rasta (malabsorpcija masti, ugljenih hidrata, proteina i mikroelemenata).
- Rekonstruktivne procedure nakon totalne gastrektomije sa prezervacijom duodenalne pasaže imaju statistički, značajno bolje vrednosti gotovo svih pokazatelja zdravstvenog stanja nakon 6 i 12 meseci, što se ogleda boljim postoperativnim kvalitetom života pacijenata, u odnosu na procedure rekonstrukcije bez prezervacije duodenalne pasaže.

6. LITERATURA

1. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*, 1993; 260: 812.
2. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74: 551-5.
3. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5): 365-76.
4. Abrahamsson H, Jansson G. Vago-vagal gastro-gastric relaxation in the cat. *Acta Physiol Scand* 1973; 88: 289.
5. Adachi S, Inagawa S, Enomoto T, Shinozaki E, Oda T, Kawamoto T. Subjective and functional results after total gastrectomy: prospective study for longterm comparison of reconstruction procedures. *Gastric Cancer.* 2003; 6(1): 24-9.
6. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Enteral vitamin B₁₂ supplements reverse postgastrectomy B₁₂ deficiency. *Ann Surg.* 2000; 232(2): 199-201.
7. Adams JF. The clinical and metabolic consequences of total gastrectomy. III. Notes on metabolic function, deficiency states, changes in intestinal histology, and radiology. *Scand J Gastroenterol* 1968; 3: 152-159.
8. Adams JF. The clinical and metabolic consequences of total gastrectomy. II. Anaemia. Metabolism of iron, vitamin B₁₂ and folic acid. *Scand J Gastroenterol* 1968; 3: 145-151.
9. Adams JF: The clinical metabolic consequences of total gastrectomy-Morbidity, weight and nutrition. *Scand J Gastro-enterol* 1967; 2: 137-149.
10. Ahmed A, Smoot D, Littleton G, et al. Helicobacter pylori inhibits gastric cell cycle progression. *Microbes Infect* 2000; 2: 1159.
11. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; 1: 799-801.
12. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5660-5667.
13. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780.
14. AJCC Cancer Staging Handbook. Stomach. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010; 145-152.
15. AJCC. Cancer Staging Atlas. New York, NY: Springer Science-Business Media, Inc, 2006.
16. Akimov VP, Dvaladze LG, Shengelia TD, Veselov IuE. A new view on pathogenesis of dumping-syndrome. *Vestn Khir Im I I Grek* 2008; 167(6): 22-5.
17. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1560-70.
18. Alexander-Williams J, Donovan IA. Postgastrectomy and postvagotomy syndromes and their management. In: Glass GBJ, Sherlock P, ed. *Progress in Gastroenterology*, vol 4. New York: Grune & Stratton, 1983.
19. Allan JC, Gerskovitch VP, Russell RI. The role of bile acids in the pathogenesis of post-vagotomy diarrhea. *Br J Surg* 1974; 61: 516.

20. Allen AN. Total gastrectomy for carcinoma of the stomach *Am J Surg* 1938; 40: 35-41.
21. Allum W, Cunningham D, Weeden S: Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomized control trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) [abstract 998]. Paper presented at 22nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, Illinois, 2003; p 249.
22. Allum WH, Powell JD, McConkey CC, Fielding JM. Gastric cancer: a 25 year review. *Br J Surg* 1989; 76: 535-540.
23. Almind K, Ambye L, Urhammer SA et al. Discovery of amino acid variants in the human glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor: the impact on the pancreatic beta cell responses and functional expression studies in Chinese hamster fibroblast cells. *Diabetologica* 1998; 41: 1194-1198.
24. Altomare DF, Rubini D, Pilot MA, Farese S, Rubini G, Rinaldi M, Memeo V, D'Addabbo A. Oral erythromycin improves gastrointestinal motility and transit after subtotal but not total gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1017-1021.
25. Andrup E. Postgastrectomy syndromes. *Am J Dig Dis* 1966; 11: 432-446.
26. American Gastroenterological Association medical position statement. Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114:579.
27. American Joint Committee on Cancer: Stomach. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. Greene F, Page DL, Fleming ID, et al, Eds. New York: Springer-Verlag, 2002.
28. Andreasen JJ, Orskov C, Holst JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 and reactive hypoglycemia after partial gastrectomy. *Digestion* 1994; 55: 221-228.
29. Antonioli DA. Gastric carcinoma and its precursors. *Monogr Pathol* 1990; 31:144.
30. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: a critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. *Hum Pathol* 1994; 25: 994-1005.
31. Archer A, Grant D. Recent developments in diagnostic radiology of primary and recurrent gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1991; 55: 107.
32. Armbrecht U, Bosaeus I, Gillberg R., Seeberg S, Stockbrügger R. Hydrogen (H₂) breath test and gastric bacteria in acid-secreting subjects and in achlorhydric and postgastrectomy patients before and after antimicrobial treatment. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 805-813.
33. Armbrecht U, Lundell L, Lindstedt G, Stockbruegger RW. Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1988; 154: 37-41.
34. Armbrecht U, Lundell L, Stockbruegger RW. The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy. *Aliment Pharmacol Therap* 1988; 2: 493-500.
35. Aronow JS, Mathews JB, Garcia-Aquilar J, et al. Isoperistaltic jejunal interposition for intractable postgastrectomy alkaline reflux gastritis. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 648.
36. Baba M, Hokita S, Natsugoe S, et al: Paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced carcinoma of the upper-third of the stomach. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 893.
37. Backer HD. Pathogenese, Diagnostik und Therapie des Dumping-Syndroms. *Chirurg* 1977; 48: 247-253.
38. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 2008; 10 (8): 1573-81.
39. Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg.* 1998; 22(3): 254-60; discussion 260-1.
40. Baek KH, Jeon HM, Lee SS, Lim DJ, Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Han JH, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kang MI. Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients. *Bone* 2008; 42: 61-67.
41. Baik SC, Youn HS, Chung MH, et al. Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Cancer Res* 1996; 56:1279.

42. Baldwin DN, Shepherd B, Kraemer P, et al. Identification of *Helicobacter pylori* genes that contribute to stomach colonization. *Infect Immun* 2007; 75 (2): 1005-16.
43. Ballatori E. Unsolved problems in evaluating the quality of life of cancer patients. *Ann Oncol*. 2001; 12 Suppl 3: S11-3.
44. Bandurski R, Gryko M, Kamocki Z, Okulczyk B, Zaręba K, Piotrowski Z, Kędra B. Double tract reconstruction (DTR) - an alternative type of digestive tract reconstructive procedure after total gastrectomy - own experience. *Pol Przegl Chir*. 2011; 83(2): 70-5.
45. Bang Y, Chung H, Sawaki A et al. HER2-positivity rates in advanced gastric cancer (GC): results from a large international phase III trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26(15 Suppl): 4526.
46. Bang Y, Kang Y, Kang W et al. Sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer: preliminary results from a phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25(18 suppl): 4603.
47. Bartlett DL, Conlon KC, Gerdes H, Karpeh Jr MS. Laparoscopic ultrasonography: The best pretreatment staging modality in gastric adenocarcinoma? Case report. *Surgery* 1995; 118: 562-566.
48. Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B, Calmels S. Endogenously formed N-nitroso compounds and nitrosating agents in human cancer etiology. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 272-277.
49. Bartsch H, O'Neill I, Schulte-Hermann R. The relevance of N-nitroso compounds to human cancer. *Exposures and Mechanisms*. Lyon: IARC Press; 1987.
50. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, et al. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics* 2003; 181: 426-432.
51. Bassotti G, Gulla P, Betti C, Whitehead WE, Morelli A. Manometric evaluation of jejunal limb after total gastrectomy and Roux-Orr anastomosis for gastric cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 1025-1029.
52. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenu J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88: 2512-19.
53. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994; 54: 3845-52.
54. Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000; 9: 5-11.
55. Begemann F, Schumpelick V. Problems in duodenogastric reflux assessment, using bile acid and lysolecithin measurement. *Scand J Gastroenterol* 1981; Supp 67: 51-51.
56. Behrns KE, Sarr MG. Diagnosis and management of gastric emptying disorders. *Adv Surg* 1994; 27: 233.
57. Berg G. Ernährung nach totaler Gastrektomie. *Chirurg* 1978; 49: 95-99.
58. Beyan C, Beyan E, Kaptan K, Ifran A, Uzar AI. Post-gastrectomy anemia: evaluation of 72 cases with post-gastrectomy anemia. *Hematology* 2007; 12(1): 81-84.
59. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: A comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 619.
60. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 954-9.
61. Bikle DD. Vitamin D and Bone Mineral Metabolism in Hepatogastrointestinal Diseases. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS. *Vitamin D*. 3rd edition. London, Waltham, San Diego: Elsevier, 2011; pp 1299-1323.

62. Billroth T. Ueber einem neuen Fall von gelungenen Resektion des carcinomatosen Pylorus. *Wien Med Wochenschr.* 1881; 31: 1427.
63. Bini E, Rajapaksa R, Valdes M, et al. Is upper gastrointestinal endoscopy indicated in asymptomatic patients with a positive fecal occult blood test and negative colonoscopy?. *Am J Med* 1999; 106: 613.
64. Bizer LS. Adenocarcinoma of the stomach. Current results of treatment. *Cancer*, 1983; 51: 743.
65. Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 767.
66. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111.
67. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, Moore J, Koller M, Turhal NS, Stuart R, Van Cutsem E, D'haese S, Coens C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal and Quality of Life Groups. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2260-2268.
68. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 535-543.
69. Blok P, Craanen ME, Dekker W, Tytgat GN. Loss of E-cadherin expression in early gastric cancer. *Histopathology*, 1999; 34: 410.
70. Blok P, Craanen ME, Offerhaus GJ et al. Molecular alterations in early gastric carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 1999; 111: 241.
71. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-1289.
72. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483-1492.
73. Boeing H, Jedrychowski W, Wahrendorf J, Popiela T, Tobiasz-Adamczyk B, Kulig A. Dietary risk factors in intestinal and diffuse types of stomach cancer: a multicenter case-control study in Poland. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 227-233.
74. Bogart IB, Ort V. Elsevier's integrated anatomy and embryology. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2007.
75. Bonar SF, Sweeney EC. The prevalence, prognostic significance and hormonal content of endocrine cells in gastric cancer. *Histopathology*, 1986; 10: 53.
76. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-914.
77. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van De Veldt CJ. Quality control of lymph node dissection in the Dutch randomized trial of D1 and D2 lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1: 152-159.
78. Bonenkamp JJ, Sogun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JTM, van Elk P, Opertop H, Gouma DJ, Taat CW, van Lanschot J, Meyer S, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, van de Velde CJH. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *The Lancet* 1995; 345: 745-748.
79. Bonnheim DC, Sarac OK, Fett W. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. *Am J Gastroenterol*, 1985; 80: 91.
80. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C et al. Hypergastrinaemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19 (Suppl 1): S8.

81. Bordi C, Falchetti A, Azzoni C et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 1075.
82. Bordi C, Yu JY, Baggi MT et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions. *Cancer*, 1991; 67: 663.
83. Borger HW, Schafmayer A, Becker HD. Gastrointestinal hormone release in dumping syndrome before and after reconstruction of duodenal passage. *Chir Forum Exp Klin Forsch* 1977; 224-227.
84. Borrmann R. Geshwulste des Magens und Duodenums. In: Henke F, Lubarsch O, ed. *Handbuch der Speziellen Patho-logischen Anatomie und Histologie*, Berlin: Springer-Verlag; 1926: 865.
85. Bosch A, Frias Z, Caldwell WL. Adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1979; 43: 1557-1561.
86. Boswell JT, Helwig EB. Squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the stomach. *Cancer*, 1965; 18: 181.
87. Bowrey DJ, Clark GW, Rees BI et al. Outcome of oesophagogastric carcinoma in young patients. *Postgrad Med J*, 1999; 75: 22.
88. Bozzetti F, Bonfanti G, Audisio RA, et al. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 151-154.
89. Bozzetti F, Bonfanti G, Bufaliano R. Adequacy of margins of resection ingastrectomy for cancer *Ann Surg* 1982; 196: 685-690.
90. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L, and the Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Ann Surg* 1999; 230: 170-178.
91. Bozzetti F. Principles of surgical radicality in the treatment of gastric cancer. *Surg Oncol Clin N A* 2001; 10: 833-854.
92. Bradley III EL. Postoperative Syndrome nach totaler Gastrektomie. In: Siewert JR & Blum AL (eds.). *Postoperative Syndrome*. Berlin: Springer, 1980; pp: 153-175.
93. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, et al: Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126: 359.
94. Braga M, Molinari M, Zuliani W, et al. Surgical treatment of gastric adenocarcinoma: Impact on survival and quality of life. A prospective ten year study. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 187-193.
95. Bragelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer Det al. Small bowel bacterial overgrowth in patients after total gastrectomy. *Eur J Clin Investig* 1997; 27: 409-416.
96. Braghetto I. Postgastrectomy and Postvagotomy Syndromes. In: Bland KI, Sarr MG, Büchler MW, Csendes A, Garden OJ, Wong J (eds.). *General Surgery, Principles and International Practice*. London: Springer-Verlag, 2009; pp 549-56.
97. Brasitus TA, Sitrin MD. Absorption and cellular actions of vitamin D. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 3rd ed. New York: Raven Press; 1994; 2: 1935-1955.
98. Brauer PR. *Human embryology*. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus, 2003.
99. Breslin N, Thomson A, Bailey R, et al. Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut* 2000; 46: 93.
100. Brito MI, Filipe MJ, Williams GT et al. DNA ploidy in early gastric cancer (T1): a flow cytometric study of 100 European cases. *Gut*, 1993; 34: 230.
101. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter HG, Matthevs JB, Pollock RE. *Schwartzs Principles of Surgery*, 9th Edition. <http://accessmedicine.com>.

102. Bugge-Asperheim B, Skaland K, Myren J et al. Changes of jejuna mucosa in relation to clinical findings and intestinal absorption in patients with total gastrectomy. *Acta Chir Scand* 1966; 131: 135-144.
103. Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 404-409.
104. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, Biserni R, Cipriani F, Cocco P, Giacosa A. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44: 611-616.
105. Buja ML, Kueger GRF. *Netter's Illustrated Human Pathology*. Barcelona, Madrid, Mexico, Amsterdam, Beijing, Boston, Philadelphia, London, Milan, München, Orlando, Paris, Sidney, Tokio, Toronto: MMV Elsevier Inc., 2006.
106. Bulay O, Mirvish SS, Garcia H, Pelfrene AF, Gold B, Eagen M. Carcinogenicity test of six nitrosamides and a nitrosocyanamide administered orally to rats. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 1523-1528.
107. Buonsanti G, Calistri D, Padovan L et al. Microsatellite instability in intestinal- and diffuse-type gastric carcinoma. *J Pathol*, 1997; 182: 167.
108. Burge HW, Rizk AR, Tompkin AMB. Selective vagotomy in the prevention of postvagotomy diarrhea. *Lancet* 1961; 2: 897-901.
109. Burke EC, Karpeh Jr MS, Conlon KC, Brennan MF. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: An independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 411-415.
110. Butler JA, Dubrow TJ, Trezona T, et al. Total gastrectomy in the treatment of advanced gastric cancer. *Am J Surg* 1989; 158: 602-604; discussion 604-605.
111. Cadiot G, Laurent-Puig P, Thuille B et al. Is the multiple endocrine neoplasia type-I gene a suppressor for fundic argyrophil tumours in the Zollinger-Ellison syndrome? *Gastroenterology*, 1993; 105: 579.
112. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
113. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109: 1541-1546.
114. Cannon B, Browning J, O'Brien P, Rogers P. Mucosal microvascular architecture of the fundus and body of human stomach. *Gastroenterology*, 1984; 86: 866.
115. Capella C, Frigerio B, Cornaggio M. Gastric parietal cell carcinoma - a newly recognised entity: light microscopic and ultrastructural features. *Histopathology*, 1984; 8: 813.
116. Carneiro F, Amado M, Lago P, Taveira-Gomes A, Amil M, Barreira R, Soares J, Pinho C. *Helicobacter pylori* infection and blood groups. *Am J Gastroenterol*. 1996 ; 91(12): 2646-7.
117. Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. Metastatic pattern of gastric carcinoma. *Hum Pathol* 1976; 27: 213-214.
118. Carneiro F. Classification of gastric carcinoma. *Curr Diag Pathol*, 1997; 4: 51.
119. Caruso ML, Pilato FP, D'Adda T et al. Composite carcinoid - adenocarcinoma of the stomach associated with multiple gastric carcinoids and nonantral gastric atrophy. *Cancer*, 1989; 64: 1534.
120. Carvajal SH, Mulvihill SJ. Postgastrectomy syndromes: Dumping and diarrhea. *Gastrointest Clin North Am* 1994; 23: 261.
121. Cascinu S, Labianca R, Daniele B, Beretta G, Salvagni S. Survival and quality of life in gastrointestinal tumors: two different end points? *Ann Oncol*. 2001; 12 Suppl 3: S31-6.
122. Castedo S, Correia C, Gomes P et al. Loss of Y-chromosome in gastric carcinoma. Fact or artefact? *Cancer Genet Cytogenet*, 1992; 61: 39.
123. Caygill CPJ, Hill MJ, Hall CN et al. Increased risk of cancer at multiple sites after gastric surgery for peptic ulcer. *Gut*, 1987; 28: 924.

124. Cecilia M Fenoglio-Preiser, Amy E Noffsinger, Grant N Stemmermann, Patrick E Lantz, Peter G Isaacson. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*, 3rd ed. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
125. Cella DF, Tulskey DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993; 11(3): 570-9.
126. Cervantes A, Rosello S, Roda D, and Rodriguez-Braun E. The treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 5): v103-7.
127. Chan AO, Wong BC, Lam SK. Gastric cancer: past, present and future. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 469-474.
128. Chang MS, Kim WH, Kim CW, Kim YI. Epstein-Barr virus in gastric carcinomas with lymphoid stroma. *Histopathology*, 2000; 37: 309.
129. Chang MS, Lee HS, Jung EJ, Kim CW, Lee BL, Kim WH. Cell-cycle regulators, bcl-2 and NF-kappaB in Epstein-Barr virus-positive gastric carcinomas. *Int J Oncol* 2005; 27: 1265-1272.
130. Chang YC, Nagasue N, Kohno H et al. Clinicopathologic features and long term results of alpha-feto protein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85: 1480.
131. Chapel F, Fabiani B, Davi F et al. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma in Western patients: comparison of pathological parameters and p53 expression in EB-positive and negative tumours. *Histopathology*, 2000; 36: 252.
132. Chassin JL, Rifkind KM, Turner JW. Errors and pitfalls in stapling gastrointestinal tract anastomoses. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 441-459.
133. Cheadle WG, Baker PR, Cuschieri A. pyloric reconstruction for severe vasomotor dumping after vagotomy and pyloroplasty. *Ann Surg* 1985; 202: 568-572.
134. Chejfec G, Gould VE. Malignant gastric neuroendocrinomas. *Hum Pathol*, 1977; 8: 433.
135. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, Wu MT, Liu GC. Gastric Cancer: Preoperative Local Staging with 3D Multi-Detector Row CT-Correlation with Surgical and Histopathologic Results. *Radiology* 2007; 242: 472-482.
136. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103: 2383-2390.
137. Chen J, Rocken C, Malfertheiner P, Ebert MP. Recent advances in molecular diagnosis and therapy of gastric cancer. *Dig Dis* 2004; 22: 380-5.
138. Childs DS, Moertel CG, Holbrook MA, Reitemeier RJ, Colby M. Treatment of unresectable adenocarcinomas of the stomach with a combination of 5-fluorouracil and radiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1968; 102: 541.
139. Christensen JG, Schreck R, Burrows J et al. A selective small molecule inhibitor of c-Met kinase inhibits c-Met-dependent phenotypes in vitro and exhibits cytoreductive antitumor activity in vivo. *Cancer Res* 2003; 63(21): 7345-55.
140. Civitelli R, Avioli LV. Calcium, phosphate and magnesium absorption. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 3rd ed. New York: Raven Press; 1994; 2: 2173-2181.
141. Cocco P, Ward MH, Buiatti E. Occupational risk factors for gastric cancer: an overview. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 218-234.
142. Cochard LR. *Netter's atlas of human embryology*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2002.
143. Coma del Corral MJ, Pardo-Mindan FJ, Razquin S, Ojeda C. Risk of cancer in patients with gastric dysplasia. *Cancer*, 1990; 65: 2078.
144. Compston JE, Chadha S, Horton WL, Merrett AL. Postgastrectomy osteomalacia. *Gut* 1980; 21: A904.

145. Conner PS. Report of a case of complete extirpation of the stomach. *Med News* 1887; 45: 587.
146. Conroy T, Marchal F, Blazeby J. Quality of life in patients with oesophageal and gastric cancer. *Oncology* 2006; 70: 391-402.
147. Corella D, Guillen M. Dietary habits and epidemiology of gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 :1537-43.
148. Cormier WJ, Gaffey TA, Welch JM et al. Linitis plastica caused by metastatic lobular carcinoma of the breast. *Mayo Clin Proc*, 1980; 55: 747.
149. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in high risk population: Cohort follow-up. *Cancer Res* 1990; 50: 4747.
150. Correa P, Piazuolo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer* 2004; 7: 9-16.
151. Correa P, Sassano N, Stemmerman G. Pathology of gastric carcinoma in Japanese populations: Comparisons between Miyagi Prefecture, Japan, and Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1973; 51: 1499.
152. Correa P. Carcinoma of the stomach. *Proc Nutr Soc.* 1985; 44: 11.
153. Correa P. Gastric neoplasia. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 463-470.
154. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process-the first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735.
155. Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities. *Front Gastrointest Res* 1980; 6: 98.
156. Cozzaglio L, Coladonato M, Biffi R, Coniglio A, Corso V, Dionigi P, Gianotti L, Mazzaferro V, Morgagni P, Rosa F, Rosati R, Roviello F, Doci R. Duodenal Fistula after Elective Gastrectomy for malignant Disease. An Italian Retrospective Multicenter Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2010; 14: 805-811.
157. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI, et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet* 1991; 338: 332.
158. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34: 1339.
159. Creutzfeldt W. The achlorhydria-carcinoid sequence. Role of gastrin. *Digestion*, 1988; 39: 61.
160. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, et al: A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 401.
161. Csendes A, Smok G, Burdiles P, Antezana C, Espíndola M, Espíndola L, Csendes P. Intestinal malabsorption in patients treated with total gastrectomy. *Rev Med Chil.* 1993; 121(12): 1416-21.
162. Cullen JJ, Kelly KA. Gastric motor physiology and pathophysiology. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 1145.
163. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, 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; 79: 1522-1530.
164. Cuschieri A. Long term evaluation of a reservoir jejunal interposition with an isoperistaltic conduit in the management of patients with the small stomach syndrome. *Br J Surg.* 1982; 69(7): 386-8.
165. Cuschieri A. Post-vagotomy diarrhea: Is there a place for surgical management? *Gut* 1990; 31: 245.
166. Cuschieri A. Recent advances in gastrointestinal malignancy. *Ann Chir Gyn* 1989; 78: 228-237.

167. D'Agnano I, D'Angelo C, Savarese A et al. DNAPloidy, proliferative index and epidermal growth factor receptor: expression and prognosis in patients with gastric cancers. *Lab Invest*, 1995; 72: 432.
168. Davies J, Chalmers A, Sue-Ling H, et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: A comparison with histopathological staging. *Gut* 1997; 41:314.
169. Davies J, Johnston D, Sue-Ling HM et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg* 1998; 22: 1048-1055.
170. Davies M, Heys SE, Selby PL, Berry JL, Mawer EB. Increased catabolism of 25-hydroxyvitamin D in patients with partial gastrectomy and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. Implications for metabolic bone disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 209-12.
171. Davies MG, O'Dowd G, McEntee GP, Hennessy TPJ. Primary gastric carcinoids. A view on management. *Br J Surg*, 1990; 77: 1013.
172. Davis RH, Clench MH, Mathias JR. Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1505.
173. Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Geraint T. Williams GT. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. 4th Ed. Berlin: Blackwell Verlag, 2003.
174. de Dombal FT, Price AB, Williams GT et al. The British Society of Gastroenterology early gastric cancer/dysplasia survey: an interim report. *Gut*, 1990; 31: 115.
175. de Haes JC, van Knippenberg FC, Neijt JP. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer*. 1990; 62(6): 1034-8.
176. de SE, Correa P, Boffetta P, eo-Pellegrini H, Ronco AL, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Gastric Cancer* 2004; 7: 211-220.
177. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1-15.
178. Degiuli M, Sasako M, Ponti A; Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg*. 2010; 97(5): 643-9.
179. Degiuli M, Sasako M, Ponyi A, et al: Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1727.
180. DeHertogh G, Van Eyken P, Ectors N, et al. On the existence and location of cardiac mucosa: An autopsy study in embryos, fetuses, and infants. *Gut* 2003; 52:791.
181. Deitel M. The change in the dumping syndrome concept. *Obes Surg* 2008; 18(12): 1622-4.
182. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiber-endoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. *Gastroenterology*, 1977; 73: 710.
183. Delcore R, Cheung LY. Surgical options in postgastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 57-75.
184. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 110-112.
185. Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 385-391.
186. Despopulus A, Silbernagl S. *Color atlas of Physiology*. 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003.
187. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83:2049-53.

188. Dewar P, Dixon M, Johnston D. Bile reflux and degree of gastritis in patients with gastric ulcer: Before and after operation. *J Surg Res* 1984; 37: 277.
189. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, et al. Gastric dysplasia: A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1714.
190. Diabo M, Itabashi M, Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. *Am J Gastroenterol*, 1987; 82: 1016.
191. Diaz De Liano A, Oteiza Martinez F, Ciga MA, et al. Impact of surgical procedure for gastric cancer on quality of life. *Br J Surg* 2003; 90: 91-94.
192. Dicken BJ, Bigham DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.
193. Dixon MF, O'Connor HJ, Axon ATR et al. Reflux gastritis: a distinct histopathological entity. *J Clin Pathol*, 1986; 39: 524.
194. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131.
195. Domellof L, Eriksson S, Janunger K. Carcinoma and possible precancerous changes of the gastric stump after Billroth II resection. *Gastroenterology* 1977; 73: 462.
196. Domschke W. Internistische Nachsorge nach partieller und totaler Magenresektion. In: Gall FP, Hermanek P, Hornig D (eds.). *Magenkarzinom. Epidemiologie, Pathologie, Therapie, Nachsorge*. München: W. Zuckschwerdt, 1986; 183.
197. Donahue PE, Bombeck CT, Condon RE et al. Proximal gastric vagotomy versus selective vagotomy with antrectomy: results of a prospective, randomized clinical trial after four to twelve years. *Surgery* 1984; 96: 585-591.
198. Donald KJ. Adenocarcinoma of the pyloric antrum with extensive squamous differentiation. *J Clin Pathol*, 1967; 20: 136.
199. dos Santos NR, Seruca R, Constancia M et al. Microsatellite instability at multiple loci in gastric carcinoma: clinicopathologic implications and prognosis. *Gastroenterology*, 1996; 110: 38.
200. Douglas HO Jr. and Nava HR: Gastric adenocarcinoma - management of the primary disease. *Semin Oncol* 1985; 12: 32-45.
201. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24(30): 4922-7.
202. Drake IM, Davies MJ, Mapstone NP, Dixon MF, Schorah CJ, White KL, Chalmers DM, Axon AT. Ascorbic acid may protect against human gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals. *Carcinogenesis* 1996; 17: 559-562.
203. Drapanas T, McDonald JC, Stewart JD. Serotonin release following instillation of hypertonic glucose into the proximal intestine. *Ann Surg* 1962; 156: 528-536.
204. Druckrey H. Chemical carcinogenes on N-nitroso derivatives. *GANN Monogr Cancer Res* 1975; 17: 107-132.
205. Duančić V. *Osnove embriologije čovjeka*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1980.
206. Duarte I, Llanos O. Pattern of metastases in intestinal and diffuse types of carcinoma of the stomach. *Hum Pathol*, 1981; 12: 237.
207. Dubrow R. Gastric cancer following peptic ulcer surgery. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1269.
208. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, et al. Laparoscopic staging of gastric cancer: An overview. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 965-974.
209. Duncombe YM, Bolin TD, Davis AE. Double blind trial of cholestyramine in post-vagotomy diarrhea. *Gut* 1977; 18: 531.
210. Dupont J, Lee J, Burton G, et al. Adenocarcinoma of the stomach: Review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41:941.
211. Dupre J, Ross SA, Watson D et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 826-828.

212. Eagon JC, Miedema BW, Kelly KA. Postgastrectomy syndrome. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 445-465.
213. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-1064.
214. Eaton H, Tennekoon GE. Squamous carcinoma of the stomach following corrosive acid burns. *Br J Surg*, 1972; 59: 382.
215. Eaton KA, Mefford M, Thevenot T. The role of T cell subsets and cytokines in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* gastritis in mice. *J Immunol* 2001; 66: 7456.
216. Ebert MP, Kruger S, Fogeron ML, Lamer S, Chen J, Pross M, Schulz HU, Lage H, Heim S, Roessner A, Malfertheiner P, Röcken C. Overexpression of cathepsin B in gastric cancer identified by proteome analysis. *Proteomics* 2005; 5: 1693-1704.
217. Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G et al. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. A case control study. *Gastroenterology*, 1990; 98: 708.
218. Eissele R, Brunner G, Simon B et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology*, 1997; 112: 707.
219. Ekbohm GA, Gleysteen JJ. Gastric malignancy: Resection for palliation. *Surgery* 1980; 88: 476-481.
220. El Halabi HM, Lawrence W Jr. Clinical results of various reconstructions employed after total gastrectomy. *J Surg Oncol*. 2008; 97(2): 186-92.
221. Elice F, Jacoub J, Rickles FR, Falanga A, and Rodeghiero F. Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients. *Am J Hematol* 2008; 83(11): 862-70.
222. El-Omar EM, Carrington M, Wong-Ho Chow et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 2000; 404: 398.
223. El-Omar EM. The importance of interleukin 1b in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut*, 2001; 48: 743.
224. Endoh Y, Tamura G, Motoyama T, Ajioka Y, Watanabe H. Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete- type intestinal metaplasia in the stomach. *Hum Pathol*, 1999; 30: 826-832.
225. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: The immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 615.
226. Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K. A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histological type and age. *Cancer*, 1990; 65: 2086.
227. Everett SM, Axon ATR. Early gastric cancer in Europe. *Gut*, 1997; 41: 142.
228. Everett SM, Axon ATR. Early gastric cancer: disease or pseudodisease? *Lancet*, 1998; 351: 1350.
229. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:559.
230. Fass J. Der gastrektomierte Patient. In: Schumpelick V, Schippers E (eds) *Pouch: Grundlagen, Funktion, Technik, Ergebnisse*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1998; pp35-52.
231. Fazio VW, Coutsoftides T, Steiger E. Factors influencing the outcome of treatment of small bowel cutaneous fistulas. *World J Surg* 1983; 7: 481-488.
232. Fearon E. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 768:101.
233. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier; 2007.
234. Feng CW, Wang LD, Jiao LH, Liu B, Zheng S, Xie XJ. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features. *BMC Cancer* 2002; 2: 8.

235. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence. Worldwide IARC Cancer Base No. 5, Version 2.0. Lyon, France: IARC Press; 2004.
236. Fernández A, Vila JJ, Vázquez S, González-Portela C, de la Iglesia M, Lozano M, Toscano E. Self-expanding plastic stents for the treatment of post-operative esophago-jejuno anastomotic leak. A case series study. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 704-710.
237. Fernet P, Azar HA, Stout AP. Intramural (tubal) spread of linitis plastica along the alimentary tract. *Gastroenterology*, 1965; 48: 419.
238. Ferti-Passantonopoulou AD, Panani AD, Vlachos JD, Raptis SA. Common cytogenetic findings in gastric cancer. *Cancer Genet Cytogenet*, 1987; 24: 63.
239. Feurle GE. Argryophil cell hyperplasia and a carcinoid tumour in the stomach of a patient with sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Gut*, 1994; 35: 275.
240. Filipe M, Jass M. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. In: Filipe M, Jass J, ed. *Gastric Carcinomas*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986: 87.
241. Finney JMI and Rienhoff WF. Gastrectomy. *Arch Surg* 1929; 18: 140-162.
242. Fiori E, Lamazza A, Volpino P, et al. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004; 24: 269-271. Thompson AM, Rapson T, Gilbert FJ, Park KG. Endoscopic palliative treatment for esophageal and gastric cancer: Techniques, complications, and survival in a population-based cohort of 948 patients. *Surg Endosc* 2004; 18: 1257-1262.
243. Fischer, JE. *Mastery of Surgery*. 5th ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
244. Fischermann K, Harly S, Worning H et al. Pancreatic function and the absorption of fat, iron, vitamin B₁₂, and calcium after total gastrectomy for gastric cancer. *Gut* 1967; 8: 260-266.
245. Fleisher AS, Esteller M, Wang S et al. Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *Cancer Res*, 1999; 59: 1090.
246. Flejou J-F, Muzeau F, Potet F et al. Over-expression of the p53 tumour-suppressor gene product in oesophageal and gastric carcinomas. *Pathol Res Pract*, 1994; 190: 1141.
247. Fly OA, Priestley JT, Comfort MW, Gage RP. Total gastrectomy: mortality and survival. *Ann Surg* 1958; 147: 760-770.
248. Folli S, Dente M, Dell'Amore D, et al. Early gastric cancer: Prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 952-956.
249. Foster DG. Retrograde jejuno-gastric intussusception—rare cause of hematemesis. *Arch Surg* 1956; 73: 1009.
250. Fox JG, Beck P, Dangler CA, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation, gastric immune responses and reduces *Helicobacter* induced gastric atrophy. *Nat Med* 2000; 6: 536.
251. Fox JG, Sheppard BJ, Dangler CA, et al. Germ-line p53-targeted disruption inhibits helicobacter-induced premalignant lesions and invasive gastric carcinoma through down-regulation of Th1 proinflammatory responses. *Cancer Res* 2002; 62:696.
252. Fraser DR. Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev* 1980; 60: 551-613.
253. Fraser P, Chilvers C, Beral V, Hill MJ. Nitrate and human cancer: a review of the evidence. *Int J Epidemiol* 1980; 9: 3-11.
254. Frederiksen HJ, Johansen TS, Christiansen PM. Postvagotomy diarrhea and dumping treated with reconstruction of the pylorus. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 245.
255. Freeman AH, Sala E. *Radiology of the Stomach and Duodenum*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
256. Fuchs C, Mayer R. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32.

257. Fuchs KH, Maroske J, Fein M et al. Erhalt der Duodenalpassage nach Gastrektomie. *Chir Gastroenterol* 2000; 16(Suppl 2): 20-24.
258. Fuchs KH, Thiede A, Engemann R, Deltz E, Stremme O, Hamelman H. Reconstruction of the food passage after total gastrectomy: randomized trial. *World J Surg* 1995; 19: 698-706.
259. Fujii K, Isozaki H, Okajima K et al. Clinical evaluation of lymph node metastases in gastric cancer defined by the fifth edition of the TNM classification in comparison with the Japanese system. *Br J Surg*, 1999; 86: 685.
260. Fujimoto S, Takahashi M, Endoh F, Takai M, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Obata G, Okui K. Stapled or manual suturing in esophagojejunostomy after total gastrectomy: a comparison of outcome in 379 patients. *Am J Surg* 1991; 162: 256-259.
261. Fujiwara Y, Kusunoki M, Nakagawa K, Tanaka T, Hatada T, Yamamura T. Evaluation of J-pouch reconstruction after total gastrectomy: rho-double tract vs. J-pouch double tract. *Dig Surg* 2000; 17: 475-482.
262. Fujiwara Y, Kusunoki M, Nakagawa K, Tanaka T, Yamamura T, Utsunomiya J. Scintigraphic assessment of double tract reconstruction after total gastrectomy. *Dig Surg*, 1998; 15(5): 404-9.
263. Fukutomi H, Sakita T. Analysis of early gastric cancer cases collected from major hospitals and institutes in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 1984; 14: 169.
264. Gabbert HE, Muller W, Schneiders A et al. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer*, 1995; 76: 720.
265. Gacs G, Barltrop D. Significance of Ca-soap formation for calcium absorption in the rat. *Gut* 1977; 18: 64-68.
266. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1277-84.
267. Ganz PA, Haskell CM, Figlin RA, La Soto N, Siau J. Estimating the quality of life in a clinical trial of patients with metastatic lung cancer using the Karnofsky performance status and the Functional Living Index-Cancer. *Cancer*. 1988; 61(4): 849-56.
268. Garden OJ, Dikes EH, Carter DC. Surgical and nutritional management of postoperative duodenal fistulas. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 30-35.
269. Gardiner KR, Wilkinon AJ, Sloan JM. Early gastric cancer: a report of 30 cases. *J R Coll Surg Edinb*, 1990; 35: 237.
270. Gastric cancer: treatment. Accessed October 28, 2003, from <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional>.
271. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res*, 1998; 58: 4086.
272. Geer RJ, Richards WO, O'Dorisio TM, et al. Efficacy of octreotide acetate in treatment of severe postgastrectomy dumping syndrome. *Ann Surg* 1990; 212: 678.
273. Genta R, Rugge M. Gastric precancerous lesions: Heading for an international consensus. *Gut* 1999; 45(Suppl I):I5.
274. Ghandur-Mnaymneh L, Paz J, Roldan E, Cassady J. Dysplasia of non-metaplastic gastric mucosa. *Am J Surg Pathol*, 1988; 12: 96.
275. Giardello FM, Welsh SB, Hamilton SR et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jegher syndrome. *N Engl J Med*, 1987; 316: 511.
276. Giarelli L, Melato M, Stanta G, Bucconi S, Manconi R. Gastric resection. *Cancer* 1983; 52: 1113.
277. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH et al. Gastric carcinoid tumours: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90: 338.
278. Glatzle J, Piert M, Meile T, Besenthal I, Schäfer JF, Königsrainer A, Zittel TT. Prevalence of vertebral alterations and the effects of calcium and vitamin D supplementation on

- calcium metabolism and bone mineral density after gastrectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 579–585.
279. Gleeson CM, Sloan JM, McGuigan JA et al. Allelotype analysis of adenocarcinoma of the gastric cardia. *Br J Cancer*, 1997; 76: 1455.
280. Gleeson CM, Sloan JM, McGuigan JA et al. Widespread microsatellite instability occurs infrequently in adenocarcinoma of the gastric cardia. *Oncogene*, 1996; 12: 1653.
281. Gleeson CM, Sloan JM, McManus DT et al. Comparison of p53 and DNA content abnormalities in adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Br J Cancer*, 1998; 77: 277.
282. Glocker E, Lange C, Covacci A, et al. Proteins encoded by the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* are required for NF-kappa B activation. *Infect Immun* 1998; 66: 2346.
283. Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.
284. Goldstein NS, Karim R. Gastric cardia inflammation and intestinal metaplasia: Associations with reflux esophagitis and *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 1999; 12: 1017-1024.
285. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenomas: historical review and histological evidence for grading. *Hum Pathol*, 1997; 28: 127.
286. Goligher JC, Feather DB, Hall R, et al. Several standard elective operations for duodenal ulcer: Ten to 16 year clinical results. *Ann Surg* 1979; 189: 18.
287. Gong DJ, Miao CF, Bao Q, Jiang M, Zhang LF, Tong XT, Chen L. Risk factors for operative morbidity and mortality in gastric cancer patients undergoing total gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(42): 6560-3.
288. Gonzalez CA. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2006; 9: 124-126.
289. Goodwin D, Noff D, Edelstein S. 24,25-dihydroxyvitamin D is a metabolite of vitamin D essential for bone formation. *Nature* 1978; 276: 517-519.
290. Gore RM. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 295-310.
291. Gore RM. Gastric Cancer. Contemporary Issues in Cancer Imaging. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo, Delhi, Dubai, Tokyo: Cambridge University Press, 2010.
292. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*, 1992; 33: 606.
293. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinaemia. *World J Surg*, 1994; 18: 473.
294. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum: a French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209: 162-166.
295. Graham AJ, Finley RJ, Cliften JC et al. Surgical management of adenocarcinoma of the cardia. *Am J Surg*, 1998; 175: 41.
296. Graham S, Haughey B, Marshall J, Brasure J, Zielezny M, Freudenheim J, West D, Nolan J, Wilkinson G. Diet in the epidemiology of gastric cancer. *Nutr Cancer* 1990; 13: 19-34.
297. Gray SW, Skandalakis DA. Atlas of surgical anatomy for general surgeons. Baltimore: Williams and Wilkins, 1985.
298. Green LK. Haematogenous metastases to the stomach. A review of 67 cases. *Cancer*, 1990; 65: 1596.
299. Greenlee H, Vivit R, Paez H, et al. Bacterial flora of the jejunum following peptic ulcer surgery. *Arch Surg* 1971; 102: 260.
300. Guadagni S, Reed PI, Johnston BJ et al. Early gastric cancer: follow-up after gastrectomy in 159 patients. *Br J Surg*, 1993; 80: 325.

301. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392(6674):402-5.
302. Gulley ML, Pulitzer DR, Eagan PA, Schneider BG. Epstein-Barr virus infection is an early event in gastric carcinogenesis and is independent of bcl-2 expression and p53 accumulation. *Hum Pathol* 1996; 27: 20-27.
303. Gullo L, Costa PL, Ventrucci M, Mattioli S, Viti G, Labò G. Exocrine pancreatic function after total gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14(4): 401-407.
304. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series(second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982; 8(1): 1-11.
305. Gurkalo VK, Volfson NI. Nicotine influence upon the development of experimental stomach tumors. *Arch Geschwulstforsch* 1982; 52: 259-265.
306. Gustavsson S, Ilstrup DM, Morrison P et al. Roux-Y stasis syndrome after gastrectomy. *Am J Surg* 1988; 155: 490-494.
307. Gütgemann A, Schreiber HW, Bernhard A. Erfahrungen mit der totalen Gastrektomie. *Langenbecks Arch Klin Chir* 1963; 303: 73-93.
308. Gutmann RA. De quelques signes radiologiques au cancer gastrique au début. *Bull Soc Radiol Med France*, 1933; 21: 347.
309. Guyton & Hall. *Textbook of Medical Physiology*, 11th ed. Habermann RC, Weiss F, Riecken R, et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology* 2004; 230: 465-471.
310. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, et al. Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction: Helicobacter pylori gastritis or gastro-oesophageal reflux disease?. *Gut* 1998; 43: 17-21.
311. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49: 969-988.
312. Haglund UH, Wallner B. Current management of gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(7): 907-14.
313. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ et al. Early detection of gastric cancer. *Br Med J*, 1990; 301: 513.
314. Hamilton SR, Aalton L. *Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours, Volume 2.* Lyon: IARC Press; 2000.
315. Hansen HT, Klein UE, Drube HC. Experimental studies on the so-called pancreaticocibal asynchrony as the cause of disorders in food utilization following stomach resections]. *Gastroenterologia.* 1967; 107(3): 185-7.
316. Hansen JT, Koepfen BM. *Netter's Atlas of Human Physiology.* Philadelphia: WB Saunders, 2002.
317. Hansen JT, Lambert DR. *Netter's Clinical Anatomy.* Philadelphia: Elsevier, 2008.
318. Hansson L, Nyren O, Hsing A, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 242.
319. Hansson LE, Baron J, Nyren O, Bergstrom R, Wolk A, Adami HO. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1994; 57: 26-31.
320. Hansson LE, Nyren O, Bergstrom R, Wolk A, Lindgren A, Baron J, Adami HO. Diet and risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1993; 55: 181-189.
321. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*, 1996; 335: 242.
322. Harju E. Dietary habits and eating related symptoms in out-patients following total gastrectomy and Roux-en-Y reconstruction for carcinoma of the stomach. *Anticancer Res* 1985; 5: 277-279.

323. Harrison JC, Dean PJ, Van Der Zwaag R et al. Adenocarcinoma of the stomach with invasion limited to the muscularis propria. *Hum Pathol*, 1991; 22: 111.
324. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery* 1998; 123: 127-130.
325. Harvey RF. Spontaneous resolution of multifocal gastric enterochromaffin-like cell carcinoid tumours. *Lancet*, 1988; i: 821.
326. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Long-term effect of alpha-glucosidase inhibitor on late dumping syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1201.
327. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nature Reviews Cancer* 2004; 4: 688-694.
328. Hattori T. Morphological range of hyperplastic polyps and cancers arising in hyperplastic polyps of the stomach. *J Clin Pathol*, 1985; 38: 622.
329. Hattori Y, Odagiri H, Nakatani H et al. K-sam, an amplified gene in stomach cancer, is a member of the heparin binding growth factor receptor genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 5983.
330. Hayashi T, Yoshikawa T, Aoyama T, Ogata T, Cho H, Tsuburaya A. Severity of complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *World J Surg*. 2012; 36(9): 2139-45.
331. Hays RP. Anatomic and physiologic reconstruction following total gastrectomy by the use of a jejunal food pouch. *Surg Forum*. 1953; 4: 291-6.
332. Heil T, Etzrodt H, Mattes P, Peros G, Herfarth C. Gastrectomy with and without duodenal transit: release of glucagon, insulin and somatostatin. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1981; 67: 83-7.
333. Heimbucher J, Fuchs KH, Freys SM, Clark GW, Incarbone R, DeMeester TR, Bremner CG, Thiede A. Motility in the Hunt-Lawrence pouch after total gastrectomy. *Am J Surg* 1994; 168: 622-626.
334. Heiskanen JT, Kröger H, Pääkkönen M, Parviainen MT, Lamberg-Allardt C, Alhava E. Bone mineral metabolism after total gastrectomy. *Bone*. 2001; 28(1): 123-7.
335. Henley FA. Gastrectomy with replacement. *Ann R Coll Surg Engl* 1953; 13(3): 141-60.
336. Herbigton JL Jr.. Remedial Operations for Severe Postgastrectomy Symptoms (Dumping): Emphasis on an Antiperistaltic (Reversed) Jejunal Segment Interpolated between Gastric Remnant and Duodenum and Role of Vagotomy. *Ann Surg* 1965; 162(5): 789-862.
337. Herfarth C, Schlag P, Buhl K. Surgical procedures for gastric substitution. *World J Surg* 1987; 11: 689-698.
338. Hermanek P, Rosch W. Critical evaluation of the Japanese 'early gastric cancer' classification. *Endoscopy*, 1973; 5: 220.
339. Hermanek P, Sobin L. *TNM Classification of Malignant Tumors*. International Union Against Cancer, Berlin: Springer-Verlag, 1992.
340. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg* 1995; 19: 184-190.
341. Herrington JL Jr, Edwards WH, Carter JH et al. Treatment of severe postvagotomy diarrhea by reversed jejuna segment. *Ann Surg* 1968; 168: 522-541.
342. Herrington JL Jr, Sawyers JL. A new operation for the dumping syndrome and post-gastrectomy diarrhea. *Ann Surg* 1972; 175: 790-801.
343. Herrington JL Jr. Various types of pouch replacement following total gastrectomy: Historical data and current thoughts regarding total gastrectomy. *Am Surg* 1968; 34: 879-887.
344. Herter FB, Auchincloss H Jr. Total gastrectomy - experience with ninety-one cases. *Cancer* 1957; 10: 320-331.

345. Hiki Y, Shima H, Mieno H, et al. Modified treatment of early gastric cancer: Evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J Surg*, 1995; 19: 517-522.
346. Hochwald S, Brennan M, Klimstra D, et al. Is lymphadenectomy necessary for early gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 664.
347. Hocking MP, Vogel SB, Sninsky CA. Human gastric myoelectric activity and gastric emptying for gastric surgery and with pacing. *Gastroenterology* 1992; 103: 1811.
348. Hoffman V. Eine Methode des „plastischen Magenersatzes“ *Zentralbl. Chir.* 1922; 4: 1477-1482.
349. Hogan BA, Winter DC, Broe D, Broe P, Lee MJ. Prospective trial comparing contrast swallow, computed tomography and endoscopy to identify anastomotic leak following oesophagogastric surgery. *Surg Endosc* 2008; 22: 767-771.
350. Hokschi B, Ablassmaier B, Zieren J, Müller JM. Quality of life after gastrectomy: Longmire's reconstruction alone compared with additional pouch reconstruction. *World J Surg*. 2002; 26(3): 335-41.
351. Hokschi B, Zieren HU, Müller JM. Regular scintigraphic measurements of food transit following different types of reconstruction after total gastrectomy. *Arch Surg*. 1999; 134(11): 1270-3.
352. Hole DJ, Quigley EMM, Gillis CR, Watkinson G. Peptic ulcer and cancer. An examination of the relationship between chronic peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*, 1987; 22: 17.
353. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: calcium-regulating hormones. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1991: 1888-1901.
354. Hölscher AH, Schüler, Siewert JR. Surgical treatment of gastric cancer: carcinomas of the gastroesophageal junction. In: Holz J, Meyer HJ, Schmoll HJ. *Gastric Carcinoma*. Berlin: Springer-Verlag; 1989: 60-77.
355. Holzheimer RG, Mannick JA. *Surgical Treatment - Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2001.
356. Horii A, Nakatsuru S, Miyoshi Y. The APC gene, responsible for familial adenomatous polyposis, is mutated in human gastric cancer. *Cancer Res*, 1992; 52: 3231.
357. Horváth OP, Kalmár K, Cseke L, Póto L, Zámbo K. Nutritional and life-quality consequences of aboral pouch construction after total gastrectomy: a randomized, controlled study. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 558-563.
358. Hotz J, Goebell H. Epidemiology and pathogenesis of gastric carcinoma. In: *Gastric Carcinoma*. Edited by J Holtz, H-J Meyer, HJ Schmoll. New York: Springer-Verlag, 1989: p 3.
359. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 1-27.
360. Hsing AW, Hansson L-E, McLaughlin JK et al. Pernicious anaemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*, 1993; 71: 745.
361. <http://groups.eortc.be>. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC.
362. Hu JF, Zhang SF, Jia EM, Wang QQ, Liu SD, Liu YY, Wu YP, Cheng YT. Diet and cancer of the stomach: a case-control study in China. *Int J Cancer* 1988; 41: 331-335.
363. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1023-1028.
364. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-79.

365. Hubens A, van Hee R, van Vooren W, Peeters R. Reconstruction of digestive tract after gastrectomy. *Hepato-Gastroenterol* 1989; 36: 18-22.
366. Hundahl S, Phillips J, Menck H. 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; 88: 921-932.
367. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the „different disease” hypothesis. *Cancer* 2000; 88: 921-932.
368. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, Maung R, Seruca R, Jackson CE, Caldas C. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1904.
369. Hur J, Park MS, Lee JH, Lim JS, Yu JS, Hong YJ, Kim KW. Diagnostic accuracy of multidetector row computed tomography in T- and N staging of gastric adenocarcinoma with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006, 30(3): 372-7.
370. Hurlimann J, Saraga EP. Expression of p53 protein in gastric carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 1994; 18: 1247.
371. Hutchison RL, Hutchison AL. César Roux and His Original 1893 Paper. *Obes Surg* 2010; 20: 953-956.
372. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer, National Cancer Institute (U.S.). Alcohol Drinking. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 1988.
373. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
374. IARC. Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1997; 70: 1-492.
375. Ichikawa D, Kurioka H, Yamaguchi T et al. Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade. *Hepato-Gastroenterology* 2004; 51: 613-617.
376. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D, Mochizuki H. (Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 1999; 86: 553-558.
377. Iinuma G, Tomimatsu H, Muramatsu Y, Moriyama N, Kobayashi T, Saito H, Maeda T, Miyakawa K, Wakao F, Satake M, Arai Y. Recent Advances in Radiology for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. In: Kaminishi M, Takubo K, Mafune K. *The Diversity of Gastric Carcinoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy*. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2005; 221-232.
378. Iinuma G, Ushio K, Ishikawa T, et al. Diagnosis of gastric cancers: Comparison of conventional radiography and digital radiography with a 4 million-pixel charge-coupled device. *Radiology* 2000; 214: 497.
379. Iivonen MK, Ahola TO, Matikainen MJ. Bacterial overgrowth, intestinal transit, and nutrition after total gastrectomy. Comparison of a jejunal pouch with Roux-en-Y reconstruction in a prospective randomstudy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 63-70.
380. Ikard RW. Collective reviews. The Y anastomoses of César Roux. *Surg Gyn Obstet* 1989; 169: 559-567.
381. Ikeda Y, Haraguchi Y, Mori M et al. Gastric cancer in a general hospital in Japan. *Semin Surg Oncol*, 1994; 10: 150.

382. Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Postoperative morbidity and mortality after gastrectomy for gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(41): 1517-20.
383. Ilyas M, Tomlinson IMP. The interactions of APC, E-cadherin and b-catenin in tumour development and progression. *J Pathol*, 1997; 182: 128.
384. Imawari M, Kozawa K, Akanuma Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein levels and mineral metabolism after partial and total gastrectomy. *Gastroenterology* 1980; 79: 255-258.
385. Inberg MV, Heinonen R, Laurén P, Rantakokko V, Viikari SJ. Total and proximal gastrectomy in the treatment of gastric carcinoma: a series of 305 cases. *World J Surg* 1981; 5: 249-257.
386. Inoue K, Tobe T, Kan N, Nio Y, Sakai M, Takeuchi E, Sugiyama T. Problems in the definition and treatment of early gastric cancer. *Br J Surg* 1991; 78: 818-821.
387. Isaacson P. Biopsy appearances easily mistaken for malignancy in gastrointestinal endoscopy. *Histopathology*, 1982; 6: 377.
388. Ishigami S, Hokita S, Natsugoe S et al. Carcinomatous infiltration into the submucosa as a predictor of lymph node involvement in early gastric cancer. *World J Surg*, 1998; 22: 1056.
389. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Cancer*, 1986; 58: 119.
390. Ishizawa T, Mitsunashi Y, Kondo S, et al. Sister Joseph's nodule: A case report and review of the Japanese literature. *J Dermatol* 1997; 24: 662.
391. Iskikura H, Kishimoto T, Andachi H. Gastrointestinal hepatoid adenocarcinoma: venous permeation and mimicry of hepatocellular carcinoma, a report of four cases. *Histopathology*, 1997; 31: 47.
392. Isozaki H, Okajima K, Fujii K, et al: Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 46: 549.
393. Israel DA, Salama N, Arnold CN, et al. Helicobacter pylori strain-specific differences in genetic content, identified by microarray, influence host inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 107: 611.
394. Israel DA. Helicobacter pylori genetic diversity within the gastric niche of a single human host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 14625.
395. Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Iida T, Katsuda M, Ueda K, Yamaue H. Evaluation of double tract reconstruction after total gastrectomy in patients with gastric cancer: prospective randomized controlled trial. *World J Surg*. 2009; 33(9): 1882-8.
396. Jagelman DG, Decosse JJ, Bussey HJR et al. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet*, 1988; 1: 1149.
397. Jähne J. Principle and indications for debulking operation in peritoneal carcinosis. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr* 2001;118: 209-12.
398. Jakl R, Miholic J, Koller R et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the cardia. *Am J Surg*, 1995; 169: 316.
399. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, Boeing H, Del GG, Palli D, Saieva C, Krogh V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Siman H, Hallmans G, Sanchez MJ, Larranaga N, Barricarte A, Chirlaque MD, Quiros JR, Key TJ, Allen N, Lund E, Carneiro F, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke MO, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Fenger C, Stenling R, Ferrari P, Jenab M, Norat T, Riboli E, Gonzalez CA. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1497-1501.
400. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 309-326.

401. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2ed English Edition. Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
402. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology I: Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127.
403. Japanese Research Society for Gastric Cancer: Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 1st English ed. Tokyo, Kanchora, 1995.
404. Jass JR. A classification of gastric dysplasia. *Histopathology*, 1983; 7: 181.
405. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1980; 33: 801.
406. Jatzko G, Lisborg PH, Klimpfinger M, Denk H. Extended radical surgery against gastric cancer: low complication and high survival rates. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 102-106.
407. Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D Deficiency in Gastrointestinal Disease. *Practical Gastroenterology* 2006; 36: 52-72.
408. Jawhari A, Farthing M, Pignatelli M. The importance of the E-cadherin-catenin complex in the maintenance of intestinal epithelial homeostasis is more than intercellular glue? *Gut*, 1997; 41: 581.
409. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA: Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66.
410. Jenkins DJA, Bloom SR, Albuquerque RH, et al. Pectin and complications after gastric surgery. *Gut* 1980; 21: 574.
411. Jentschura D, Winkler M, Strohmeier N et al. Quality of life after curative surgery for gastric cancer: a comparison between total gastrectomy and subtotal gastrectomy resection. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1137-1144.
412. Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Gao RN, Zheng W, Shu XO, Jin F, Fraumeni JF, Jr., Gao YT. The influence of cigarette smoking, alcohol, green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer* 1996; 77: 2449-2457.
413. Jindrak K, Bochetto JF, Alpert LI. Primary gastric choriocarcinoma. Case report with review of world literature. *Hum Pathol*, 1976; 7: 595.
414. Johansen A. Early Gastric Cancer. A Contribution to the Pathology and to Gastric Cancer Histogenesis. Copenhagen: Poul Petri, 1981.
415. Johansen A. Elevated early gastric carcinoma. Differential diagnosis as regards adenomatous polyps. *Pathol Res Pract*, 1979; 164: 316.
416. Johnson H, Belluco C, Masood S et al. The value of flow cytometric analysis in patients with gastric cancer. *Arch Surg*, 1993; 128: 314.
417. Johnson LR. *Gastrointestinal Physiology*. 6th ed. St. Louis: CV Mosby, 2001.
418. Johnston D. Operative mortality and postoperative morbidity of highly selective vagotomy. *Br J Surg* 1975; 62: 160.
419. Johnston GW, Spencer EFA, Wilkinson AJ. Proximal gastric vagotomy: Follow-up at 10-20 years. *Br J Surg* 1991; 78:20-23.
420. Jones SM, Davies PW, Savage A. Gastric-juice nitrite and gastric cancer. *Lancet* 1978; 1: 1355.
421. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 494-504.
422. Jordon Jr GL. The afferent loop syndrome. *Surgery* 1955; 38: 1027.
423. Joypaul BV, Hopwood D, Newman E et al. The prognostic significance of the accumulation of p53 tumour-suppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer*, 1994; 69: 943.

424. Junqueira LK, Carneiro J. Basic histology, text and atlas. 11th ed. New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokio, Toronto: McGraw - Hill. Inc. Health Professions Division The McGraw-Hill Companies, 2007.
425. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 123-132.
426. Kajitani K, Sato J. Evaluation of the procedures of total gastrectomy and proximal gastrectomy. *J Jpn Surg Soc* 1965; 66: 1285-1287.
427. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Japan J Surg* 1981; 2: 127.
428. Kalender W, Brestowsky H, Felsenberg D. Automated determination of the midvertebral slice for CT bone mineral measurement. *Radiology* 1988; 168: 219-221.
429. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, et al. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86: 461-467.
430. Kalmár K, Németh J, Kelemen D, Agoston E, Horváth OP. Postprandial gastrointestinal hormone production is different, depending on the type of reconstruction following total gastrectomy. *Ann Surg.* 2006; 243(4): 465-71.
431. Kamiya T, Morishita T, Asakura H, et al. Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 2496.
432. Kang B, Kim J, Kim K, et al. Value of the dynamic and delayed MR sequence with Gd-DTPA in the T-staging of stomach cancer: Correlation with the histopathology. *Abdom Imaging* 2000; 25: 14.
433. Kang YK, Choi DW, Im YH: A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. Paper presented at the 15th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Philadelphia, 1996, p 215.
434. Karamouzis MV, Grandis JR, and Argiris A. Therapies directed against epidermal growth factor receptor in aerodigestive carcinomas. *J Am Med Assoc* 2007; 298(1): 70-82.
435. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents; symposium, microbiology section.* New York: Columbia University Press, 1949.
436. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia, Lippincott: Williams & Wilkins; 2001: 1092-1125.
437. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* Philadelphia, Lippincott: Williams & Wilkins; 2001: 1092-1125. Yu W, Whang I, Suh I, et al. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 347-354.
438. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, et al: Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000; 232: 362.
439. Kato I, Tominaga S, Ito Y, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1137.
440. Kavermann H, Burns BP, Angermuller K, et al. Identification and characterization of *Helicobacter pylori* genes essential for gastric colonization. *J Exp Med* 2003; 197: 813.
441. Kawai K, Akasaka Y, Kohli Y. Endoscopic approach to the „malignant change of benign gastric ulcer” from follow-up studies. *Endoscopy* 1973; 5: 53.
442. Kawasaki H, Morishige F, Tanaka H, Kimoto E. Influence of oral supplementation of ascorbate upon the induction of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Lett* 1982; 16: 57-63.

443. Kekki M, Varis K, Pohjanpalo H et al. Course of antrum and body gastritis in pernicious anaemia families. *Dig Dis Sci*, 1983; 28: 698.
444. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1-9.
445. Kelly WD, MacLean LD, Perry JF, Wangenstein OH. A study of patients following total or near-total gastrectomy. *Surgery* 1954; 35: 964-982.
446. Kennedy T. The vagus and the consequences of vagotomy. *Med Clin North Am* 1974; 58: 1231.
447. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988; 95: 982-988.
448. Khomichuk AL, Shakhovskaia AK, Isakov VA, Sharafetdinov KhKh, Blokhina LV. Nutritional status in patients after gastrectomy due to gastric cancer. *Vopr Pitan.* 2012; 81(4): 29-34.
449. Kieninger G, Koslowski L, Kummer D. Stomach replacement by iso-anisoperistaltic jejunum interposition (Tübinger replacement stomach). *Chirurg.* 1981; 52(8): 505-10.
450. Kim A, Han J, Seong C, et al. MRI in staging advanced gastric cancer: Is it useful compared with spiral CT?. *J Comp Assist Tomogr* 2000; 24: 389.
451. Kim J, Eun H, Hong S, Auh, Y. Early gastric cancer: virtual gastroscopy. *Abdominal Imaging*, 2006; 31 (5): 507-513.
452. Kim JH, Eun HW, Goo DE, Shim CS, Auh YH. Imaging of various gastric lesions with 2D MPR and CT gastrography performed with multidetector CT. *RadioGraphics* 2006; 26: 1101-1118.
453. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999; 44: 693.
454. Kiupers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: Importance of the CagA status. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1777.
455. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, Fujita I, Tokunaga A, Tajiri T, Barbul A. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9(3): 313-9.
456. Klein KB, Orwoll ES, Lieberman DA, McClung MR, Parfitt AM. Metabolic bone disease in asymptomatic men after partial gastrectomy with Billroth II anastomosis. *Gastroenterology* 1987; 92: 608-616.
457. Klöppel G, Heitz Ph U, Capella C, Solcia E. The spectrum and classification of gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Curr Diag Pathol*, 1995; 2: 10.
458. Kobayashi D, Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Nakao A. Assessment of quality of life after gastrectomy using EORTC QLQ-C30 and STO22. *World J Surg* 2011; 35: 357-364.
459. Kobayashi M, Kogata M, Yamamura M, Takada H, Hioki K, Yamamoto M. Inhibitory effect of dietary selenium on carcinogenesis in rat glandular stomach induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Res* 1986; 46: 2266-2270.
460. Kobayashi S, Takahashi C, Kuroda T, et al. Calcium regulating hormones and bone mineral content in patients after subtotal gastrectomy. *Jpn J Surg* 1994; 24: 294-298.
461. Kodama M, Murakami K, Nishizono A, Fujioka T. Animal models for the study of *Helicobacter*-induced gastric carcinoma. *J Infect Chemother* 2004; 10: 316-325.
462. Kodama Y, Inokuchi K, Soejimi K et al. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer*, 1983; 51: 320.
463. Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Nakao A. Assessment of quality of life after gastrectomy using EORTC QLQ-C30 and STO22. *World J Surg.* 2011; 35(2): 357-64.
464. Koh TJ, Chen D. Gastrin as a growth factor in the gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2000; 93: 37.

465. Kokkola A, Haapiainen R, Laxen F, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: A follow-up study. *J Clin Pathol* 1996; 49: 979.
466. Kokkola A, Sjoblom S, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 88.
467. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br J Cancer* 1998; 78: 521-527.
468. Kong H, Kwon OK, Yu W. Changes of quality of life after gastric cancer surgery. *J Gastric Cancer*. 2012 Sep;12(3):194-200.
469. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 41-55.
470. Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T et al. DNAploidy and tumour invasion in human gastric cancer. *Arch Surg*, 1989; 124: 314.
471. Kostrzynska M, Betts JD, Austin JW, et al. Identification, characterization, and spatial localization of two flagellin species in *Helicobacter pylori* flagella. *J Bacteriol* 1991; 173: 937.
472. Kozawa K, Imawari M, Shimazu H, Kobori O, Osuga T, Morioka Y. Vitamin D status after total gastrectomy, *Digest Dis Sci*. 1984; 29: 411-6.
473. Kramer BS, Johnson KA. Other gastrointestinal cancers: stomach, liver. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL (eds.) *Cancer Prevention and Control*. New York: Marcel Dekker; 1995.
474. Krulewski T, Cohen LB. Choriocarcinoma of the stomach: pathogenesis and clinical characteristics. *Am J Gastroenterol*, 1988; 83: 1172.
475. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumours. *N Engl J Med*, 1999; 340: 858.
476. Kumashiro R, Kamachi H, Maekawa T, Sakaida R, Inutsuka S. Dilatation of the stump of the esophagus and intestinal clamp followed by application of lidocaine facilitates the stapling anastomoses. *American Surgeon* 1990; 56: 308-309.
477. Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 96.
478. Kurihara N, Kubota T, Otani Y et al. Lymph node metastases of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br J Surg*, 1998; 85: 835.
479. Kyosala K, Rechart L, Veijola L, Waris T, Penttila O. Innervation of the human gastric wall. *J Anat*, 1980; 131: 453.
480. Ladas SD, Isaccs PE, Quereshi Y, Sladen G. Role of the small intestine in post-vagotomy diarrhea. *Gastroenterology* 1983; 85: 1088.
481. Lamberts R, Creutzfeldt W, Strüber HG et al. Long term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth and gastritis. *Gastroenterology*, 1993; 104: 1356.
482. Lang SA, Gaumann A, Koehl GE et al. Mammalian target of rapamycin is activated in human gastric cancer and serves as a target for therapy in an experimental model. *Int J Cancer* 2007; 120(8): 1803-10.
483. Lansdown N, Quirke P, Dixon MF et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut*, 1990; 31: 977.
484. Largiadèr F, Säuberli H. Reconstruction following gastrectomy, especially with jejunoplasty stomach. *Helv Chir Acta*. 1972; 39(5): 883-6.
485. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, risk of esophageal, gastric, pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 31: 1271-1283.
486. Lauren R. 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.
487. Lauwers GY, Shimizu M, Correa P et al. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia. Differences between Japanese and Western pathologists. *Am J Surg Pathol*, 1999; 23: 511.

488. LaVecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*, 1992; 70: 50.
489. Lawaetz O, Blackburn AM, Bloom SR, et al. Gut hormone profile and gastric emptying in the dumping syndrome: A hypothesis concerning the pathogenesis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 73.
490. Lawrence W Jr, Menck HR, Steele GD Jr, Winchester DP. The National Cancer Data Base Report on Gastric Cancer. *Cancer*, 1995; 75: 1734.
491. Lawrence W Jr.. Reconstruction after total gastrectomy: What is preferred technique? *J Surg Oncol* 1996; 63: 215-220.
492. Laxen F, Sipponen P, Ihamakki T et al. Gastric polyps: their morphological and endoscopical characteristics and relation to gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect A*, 1982; 90: 221.
493. Layke JC, Lopez PP. Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician* 2004; 69(5): 1133-1141.
494. Leach SA, Mackerness CW, Hill MJ, Thompson MH. Inhibition of bacterially mediated N-nitrosation by ascorbate: therapeutic and mechanistic considerations. *IARC Sci Publ* 1991: 571-578.
495. Leach SA, Thompson M, Hill M. Bacterially catalysed N-nitrosation reactions and their relative importance in the human stomach. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1907-1912.
496. Lee JK, Park BJ, Yoo KY, Ahn YO. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 33-41.
497. Lehnert T, Erlandson RA, DeCosse JJ. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa. Anomorphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. *Gastroenterology*, 1985; 89: 939.
498. Lello E, Furnes B, Edna TH. Short and long-term survival from gastric cancer. A population-based study from a county hospital during 25 years. *Acta Oncol* 2007; 46: 308-315.
499. Lemoine NR, Jain S, Silverstre F et al. Amplification and over-expression of the EGF receptor and the c-ERB B-2 proto-oncogenes in human stomach cancer. *Br J Cancer*, 1991; 64: 79.
500. Lèplege A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. *JAMA* 1997; 278: 47-50.
501. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1209-1216.
502. Lewin KJ, Appelman HD. Carcinoma of the stomach: Tumors of the esophagus and stomach. *Atlas of Tumor Pathology (Third Series Fascicle 18)*, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1996: 245-330.
503. Lewin KJ, Appelman HD. Tumors of the esophagus and stomach. *Atlas of Tumour Pathology, Fascicle 18*. Washington: AFIP, 1996: 233.
504. Lewin KJ. Nomenclature problems of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 1043
505. Li Q, Aubrey MT, Christian T, Freed BM. Differential inhibition of DNA synthesis in human T cells by the cigarette tar components hydroquinone and catechol. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 38: 158-165.
506. Liedman B, Andersson H, Berglund B, Bosaeus I, Hugosson I, Olbe L, Lundell L. Food intake after gastrectomy for gastric carcinoma: the role of a gastric reservoir. *Br J Surg* 1996; 83: 1138-1143.
507. Liedman B, Andersson H, Bosaeus I, Hugosson I, Lundell L. Changes in body composition after gastrectomy: Results of a controlled, prospective clinical trial. *World J Surg* 1997; 21: 416-421.

508. Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(1): 69-79.
509. Lim L, Michael M, Mann GB, Leong T. Adjuvant therapy in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6220-6232.
510. Lin SY, Chen PH, Wang CK et al. Mutation analysis of K-ras oncogenes in gastroenterologic cancers by the amplified created restriction sites method. *Am J Clin Pathol*, 1993; 100: 686.
511. Listrom MB, Fenoglio-Preiser CM. Lymphatic distribution of the stomach in normal, inflammatory, hyperplastic, and neoplastic tissue. *Gastroenterology*, 1987; 93: 506.
512. Lloyd KCK, Debas HT. Peripheral regulation of gastric acid secretion. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 3rd ed. New York: Raven Press; 1994: 1185-1226.
513. Locke GR III, Talley NJ, Carpenter HA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology* 1995; 109: 1750-6.
514. Longmire WP Jr. Total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*. 1947; 84(1): 21-30.
515. Longmire WP, Beal JM. Construction of a substitute gastric reservoir following total gastrectomy. *Ann Surg* 1952; 135: 637-45.
516. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 519-524.
517. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119: 611-614.
518. Luinetti O, Fiocca R, Villani L et al. Genetic pattern, histological structure and cellular phenotype in early and advanced gastric cancers: evidence for structure-related genetic subsets and for loss of glandular structure during progression of some tumours. *Hum Pathol*, 1998; 29: 702.
519. Lundegardh G, Adami H, Helmick C, et al. Stomach cancer after parietal gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 195.
520. Lygidakis NJ. Long-term results of a new method of reconstruction for continuity of the alimentary tract after total gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 335-38.
521. Lygidakis NJ. Total gastrectomy for gastric carcinoma: a retrospective study of different procedures and assessment of a new technique of gastric reconstruction. *Br J Surg* 1981; 68: 649-655.
522. Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al: Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup INT-0116 (SWOG 9008). Paper presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, 2004.
523. 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: 725-730.
524. MacGregor I, Parent J, Meyer JH. Gastric emptying of liquid meals and pancreatic and biliary secretion after subtotal gastrectomy or truncal vagotomy and pyloroplasty in man. *Gastroenterology* 1977; 72: 195-205.
525. Machado JC, Soares P, Carneiro F et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic diagnosis of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest*, 1999; 79: 459.
526. Machella TE. The mechanism of the post-gastrectomy „dumping” syndrome. *Ann Surg* 1949; 130: 145-159.
527. Macintyre IMC, Akoh JA. Improving survival in gastric cancer: review of operative mortality in English language publications from 1970. *Br J Surg* 1991; 78: 773-778.

528. MacKay C. Postgastrectomy steatorrhea. *Am J Surg* 1970; 120: 324-328.
529. Maeta M, Yamashiro H, Saito H, et al: A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery* 1999; 125: 325.
530. Magee PN, Montesano R, Preussmann R. N-nitroso compounds and related carcinogens. *Chemical Carcinogens. American Chemical Society Monograph, no. 173. Washington: American Chemical Society; 1976.*
531. Magnus HA. Re-assessment of the gastric lesion in pernicious anaemia. *J Clin Pathol*, 1958; 11: 289.
532. Mahlay NF, Verka LG, Thomsen K. Vitamin D status before Roux-en-Y and efficacy of prophylactic and therapeutic doses of vitamin D in patients after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2009; 19(5): 590-4.
533. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int* 1983; 24: 555-560.
534. Maksimovic S. Double Tract Reconstruction After Total Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: Our Experience. *Med Arh*. 2010; 64(2): 116-8.
535. Malliah L, Brozinsky S, Fruchter G, et al. Malignant gastrocolic fistula: Case report and review of the literature. *Am J Proctol Gastroenterol Colon Rectal Surg* 1980; 31: 12.
536. Malý T, Zonca P, Neoral C, Jurytko A. Post-gastrectomy reconstruction. *Rozhl Chir*. 2008; 87(7): 367-8.
537. Mandell L, Moran AP, Cocchiarella A, et al. Intact gram-negative *Helicobacter hepaticus*, *Helicobacter pylori* and *Helicobacter felis* bacteria activate innate immunity via Toll-like receptor-2 not Toll-like receptor 4. *Infect Immun* 2004; 72:6446.
538. Mansfield PF, Yao JC, Crane CH. Gastric cancer. In: Holland J, Frie E, ed. *Cancer Medicine* 6, Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003.
539. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, de MG, Di LA, Marrelli D, Roviello F, Morgagni P, Saragoni L, Natalini G, De SF, Baiocchi L, Coniglio A, Nitti D. On Behalf Of The Italian Research Group For Gastric Cancer Study Gircg. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: Validation in a large, multicenter series. *Eur J Surg Oncol* 2007; 34: 159-65.
540. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837-843.
541. Marrano D, Viti G, Grigioni W, et al. Synchronous and metachronous cancer of the stomach. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 493-498.
542. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
543. Martin HM, Filipe MI, Morris RW et al. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer*, 1992; 50: 859.
544. Martin IG, Dixon MF, Sue-Ling H, Axon AT, Johnston D. Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. *Gut* 1994; 35: 758-763.
545. Marubini E, Bozzetti F, Miceli R, et al. Lymphadenectomy in gastric cancer: Prognostic role and therapeutic implications. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 406-412.
546. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K et al. Lymph node metastases of gastric cancer. *Ann Surg*, 1989; 210: 596.
547. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-425.
548. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19(4): 532-6.
549. Maruyama M, Baba Y. Gastric carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1994; 21:1233.

550. Mason MK. Surface carcinoma of the stomach. *Gut*, 1965; 6: 185.
551. Mathias JR, Fernandez A, Sninsky CA et al. Nausea, vomiting, and abdominal pain after Roux-en-Y anastomosis: motility of the jejuna limb. *Gastroenterology* 1985; 88: 101-107.
552. Matley PJ, Dent DM, Madden MV, Price SK. Gastric carcinoma in young adults. *Ann Surg*, 1988; 208: 593.
553. Matsui K, Jin XM, Kitagawa M, Miwa A. Clinicopathologic features of neuroendocrine carcinomas of the stomach. *Arch Pathol Lab Med*, 1998; 122: 1010.
554. Matsui K, Kitagawa M, Miwa A et al. Small cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological study of 17 cases. *Am J Gastroenterol*, 1991; 86: 1167.
555. Mattioli E, Vogiatzi P, Sun A, Abbadessa G, Angeloni G, D'Ugo D, Trani D, Gaughan JP, Vecchio FM, Cevenini G, Persiani R, Giordano A, Claudio PP. Immunohistochemical analysis of pRb2/p130, VEGF, EZH2, p53, p16(INK4A), p27(KIP1), p21(WAF1), Ki-67 expression patterns in gastric cancer. *J Cell Physiol* 2007; 210: 183-191.
556. McAlhany JC Jr, Hanover TM, Taylor SM et al. Long-term follow-up of patients with Roux-en-Y gastrojejunostomy for gastric disease. *Ann Surg* 1994; 219: 451-457.
557. McClelland RN, Horton JW. Relief of acute, persistent post-vagotomy atony by metoclopramide. *Ann Surg* 1978; 188: 439.
558. McCorkle R, Young K. Development of a symptom distress scale. *Cancer Nurs*. 1978; 1(5): 373-8.
559. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 596.
560. McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr.. Smoking and cancer mortality among U.S. veterans: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1995; 60: 190-193.
561. McLoughlin GA, Cave-Bigley DJ, Tagore V, Kirkham N. Cyclophosphamide and pure squamous cell carcinoma of the stomach. *Br Med J*, 1980; 280: 524.
562. McNeer G, Bowden L, Booher RJ, McPeak JC. Elective total gastrectomy for cancer of the stomach: End results. *Ann Surg* 1974; 180: 252-256.
563. Mecklin JP, Nordling S, Saario I. Carcinoma of the stomach and its heredity in young patients. *Scand J Gastroenterol*. 1988; 23(3): 307-11.
564. Meijer S, De Bakker OJ, Hoitsma HF. Palliative resection in gastric cancer. *J Surg Oncol* 1983; 23: 77-80.
565. Mellstrom D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K, et al. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif. Tissue Int*. 1993; 53: 370-7.
566. Mellström D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K, Schöön IM, Toss G, Ytterberg BO. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 370-377.
567. Menuck LS, Amberg JR. Metastatic disease involving the stomach. *Am J Dig Dis*, 1975; 20: 903.
568. Metzger J, Harder F, von Flüe M: *Gastric Substitutes*. Berlin, Heiderberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Springer-Verlang, 2002.
569. Meyer HJ, Jähne J, Pichlmayer. Surgical treatment of gastric carcinoma: Approach according to tumor stage or total gastrectomy as the operation of choice. In: Holz J, Meyer HJ, Schmoll HJ. *Gastric Carcinoma. Classification, diagnosis and therapy*. Berlin: Springer-Verlag; 1989: 49-59.
570. Middleton G, Cunningham D. Current options in the management of gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 1): 17-25; discussion 25-26.
571. Miedema BW, Kelly KA. The Roux operation for postgastrectomy syndromes. *Am J Surg* 1991; 161: 256.

572. Miholic J, Meyer HJ, Balks J, Kotzerke J. Effect of reconstruction method on nutritional status after gastrectomy. Comparison of Roux-Y esophagojejunostomy and jejunum interposition. *Chirurg.* 1991; 62(4): 300-5.
573. Miholic J, Meyer HJ, Kotzerke J, Balks J, Aebert H, Jähne J, Weimann A, Pihlmayer R. Emptying of gastric substitute after total gastrectomy. Jejunal interposition versus Roux-Y esophagojejunostomy. *Ann Surg* 1989; 210: 165-172.
574. Miholic J, Meyer HJ, Muller MJ, Weimann A, Pihlmayer R. Nutritional consequences of total gastrectomy: the relationship between mode of reconstruction, postprandial symptoms, and body composition. *Surgery* 1990; 108: 488-494.
575. Miholic J, Orskov C, Holst JJ et al. Emptying of the gastric substitute, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and reactive hypoglycemia after total gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1361-1370.
576. Miholic J, Reilmann L, Meyer HJ et al. Extracellular space, blood volume, and the early dumping syndrome after total gastrectomy. *Gastroenterology* 1990; 99: 923-929.
577. Milas L, Raju U, Liao Z, and Ajani J. Targeting molecular determinants of tumor chemoradioresistance. *Semin Oncol* 2005; 32(6 Suppl 9): S78-S81.
578. Miller AB. Trends in cancer mortality and epidemiology. *Cancer* 1983; 51(12 Suppl): 2413.
579. Miller TA, Mercer DW. Derangements in gastric function secondary to previous surgery. In: Miller TA, ed. *Modern Surgical Care: Physiologic Foundations and Clinical Applications*, St Louis: Quality Medical, 1998: 398.
580. Minamoto T, Mai M, Watanabe K et al. Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. *Cancer*, 1990; 66: 945.
581. Ming PL, Yuan ZA, Baffa R et al. Molecular and cytogenetic characteristics of two cell lines derived from biologically distinct gastric carcinomas. *Am J Hum Genet*, 1992; 51A: 278.
582. Ming SC. Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer*, 1977; 39: 2475.
583. Misumi A, Harada K, Murakami A et al. Postoperative results of distal partial gastrectomy, selective vagotomy plus antrectomy, and selective proximal vagotomy for duodenal ulcer. *Jpn J Surg* 1989; 19: 708-717.
584. Mitchell B, Sharma R. *Embryology, an illustrated colour text*. New York, NY: Churchill Livingstone, 2004.
585. Mitty Jr WE, Grossi C, Nealon Jr TF. Chronic afferent loop syndrome. *Ann Surg* 1970; 172: 996.
586. Miwa K, Kamata T, Miyazaki I, Hattori T. Kinetic changes and experimental carcinogenesis after Billroth I and II gastrectomy. *Br J Surg*, 1993; 80: 893.
587. Mix CL. „Dumping stomach” following gastrojejunostomy. *Surg Clin north Am* 1922; 2: 617-622.
588. Miyoshi K, Fuchimoto S, Ohsaki T et al. Long-term effects of jejunal pouch added to Roux-en-Y reconstruction after total gastrectomy. *Gastric Cancer* 2001; 4: 156-161.
589. Modlin IM, Sandor A, Tang LH et al. A forty year analysis of 265 gastric carcinoids. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92: 633.
590. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumour. *Cancer*, 1997; 79: 813.
591. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-1254.
592. Monack DM, Mueller A, Falkow S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nature Reviews Microbiology* 2004, 747-765.
593. Monig S, Zirbes T, Schroder W, et al. Staging of gastric cancer: Correlation of lymph node size and metastatic infiltration. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 365.

594. Montecucco C, Rappuoli R. Living dangerously: how helicobacter pylori survives in the human stomach. *Reviews Molecular Cell Biology* 2001; 2, 457-466.
595. Montei A, Graziani L, Pesaresi A, et al. Radiological diagnosis of early gastric cancer by routine double-contrast examination. *Gastrointest Radio* 1982; 7:205.
596. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007.
597. Morales TG, Bhattacharyya A, Johnson C, et al. Is Barrett's esophagus associated with intestinal metaplasia of the gastric cardia?. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1818-1822.
598. Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A. Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 414-418.
599. Morales TG. Adenocarcinoma of the gastric cardia. *Dig Dis* 1997; 15: 346-356.
600. Moreno-Gonzales E, Carboni M. A safe and rapid esophagojejunosodenostomy after total gastrectomy. *Surg Gyn Obstet* 1988; 167: 73-74.
601. Mori M, Enjoji M, Sugimachi K. Histopathological features of minute and small human gastric adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med*, 1989; 113: 926.
602. Mori M, Fukuda T, Enjoji M. Adenosquamous carcinoma of the stomach. Histogenetic and ultrastructural studies. *Gastroenterology*, 1987; 92: 1078.
603. Mori M, Iwashita A, Enjoji M. Squamous cell carcinoma of the stomach: Report of three cases. *Am J Gastroenterol*, 1986; 81: 339.
604. Mori M, Sakaguchi H, Akazawa K et al. Correlation between metastatic site, histological type and serum tumour markers of gastric carcinoma. *Hum Pathol*, 1995; 26: 504.
605. Mori T, Iwashita A, Enjoji M. Adenosquamous carcinoma of the stomach. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer*, 1986; 57: 333.
606. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V et al. Activation of b-catenin- Tcf signalling in colon cancer by mutations in b-catenin or APC. *Science*, 1997; 275: 1787.
607. Morrison P, Miedema BW, Kohler L et al. Electrical dysrhythmias in the Roux jejuna limb: cause and treatment. *Am J Surg* 1990; 160: 252-256.
608. Mosbech J, Videbaek A. Mortality and risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anaemia. *Br Med J*, 1950; 2: 390.
609. Motomura K, Nishisho I, Takai SI et al. Loss of alleles at loci on chromosome 13 in human primary gastric cancers. *Genomics*, 1988; 2: 180.
610. Mulholland MW, Doherty GM. *Complications in Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
611. Mulligan RM. Histogenesis and biologic behaviour of gastric carcinoma. In: Sommers SC, ed. *Gastrointestinal and Hepatic Pathology Decennial 1966-75*. New York: Appleton-Century- Crofts, 1975: 31.
612. Munoz N, Correa P, Cuello C, et al. Histologic types of gastric carcinoma in high and low risk areas. *Int J Cancer* 1968; 3: 809.
613. Munoz N, Matko I. Histological types of gastric cancer and its relationship with intestinal metaplasia. *Cancer Res* 1972; 39: 99.
614. Murakami T. Pathomorphological diagnosis: definition and growth classification of early gastric cancer. In: Murakami T. *Early Cancer*. Gann Monograph on Cancer Research 11. Tokyo: University of Tokyo Press, 1971: 53.
615. Murawa D, Murawa P, Oszkinis G, Biczysko W. Long-term consequences of total gastrectomy: quality of life, nutritional status, bacterial overgrowth and adaptive changes in esophagojejunosostomic mucosa. *Tumori*. 2006; 92(1): 26-33.
616. Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Cancer*, 1993; 72: 1827.
617. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999; 85(9): 1894-902.

618. Nakamura T, Nakano G-I. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol*, 1985; 38: 754.
619. Nakane Y, Michiura T, Inoue K, et al. A randomized clinical trial of pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer: Which is the better technique, roux-en-y or interposition? *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 903-907.
620. Nakane Y, Okumura S, Akehira K, Okamura S, Boku T, Okusa T, Tanaka K, Hioki K. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer. A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 1995; 222(1): 27-35.
621. Nakatsura S, Yanagisawa A, Ichii S et al. Somatic mutation of the APC gene in gastric cancer: frequent mutations in very well differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma. *Hum Mol Genet*, 1992; 1: 559.
622. Nanus DM, Kelsen DP, Niedzwiecki D et al. Flow cytometry as a predictive indicator in patients with operable gastric cancer. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 1105.
623. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, fluorouracil, and cytosine arabinoside followed by oral fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2282-2287.
624. Natori T, Sata M, Washida M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth. *Mol Cells* 2003; 16: 143-146.
625. Netter FH. *Atlas anatomije čoveka*. Beograd: Data status, 2003.
626. Netter FH. *Atlas of human anatomy, professional edition*, 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2006.
627. Neugut A, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 281.
628. Nguyen-Tu BL, Kelly KA. Elimination of the Roux stasis syndrome using a new type of „uncut Roux” limb. *Am J Surg* 1995; 170: 381-386.
629. Nicholson D, Shorvon P. Endoscopic ultrasound of the stomach. *Br J Radiol* 1993; 66: 487.
630. Nilas L, Christiansen C, Christiansen J. Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy. *Gut* 1985; 26: 252-257.
631. Nilas L, Christiansen C. Influence of PTH and 1,25-(OH)₂ D on calcium homeostasis and bone mineral content after gastric surgery. *Calcif. Tissue Int.* 1985; 37: 461-6.
632. Nishi M, Takao S, Aiko T. Clinical and genetic study on human cancer-gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1982; 9(5): 790-8.
633. Nishikawa A, Furukawa F, Mitsui M, Enami T, Kawanishi T, Hasegawa T, Takahashi M. Inhibitory effect of calcium chloride on gastric carcinogenesis in rats after treatment with N-methyl-N⁷-nitro-N-nitrosoguanidine and sodium chloride. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1155-1158.
634. Nishikura K, Watanabe H. Gastric microcarcinoma. Its histopathological characteristics. In: Siewert JR, Roder JD (eds). *Progress in Gastric Cancer Research* 1997. Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1997.
635. Nock NL. Obesity and Gastrointestinal Cancers: Epidemiology. In: Markowitz SD, Berger NA. *Energy Balance and Cancer*. New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Springer, 2012: 1-22.
636. Noda M, Kodama T, Atsumi M, et al. Possibilities and limitations of endoscopic resection for early gastric cancer. *Endoscopy*, 1997; 29: 361-365.
637. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A et al. Radical surgery for gastric cancer. *Cancer*, 1989; 64: 2053.
638. Nomura A, Grove JS, Stemmermann GN, Severson RK. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, alcohol consumption. *Cancer Res* 1990; 50: 627-631.
639. Nomura A. Stomach. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds.) *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: WB Saunders; 1982.

640. O'Harte FB, Abdel-Wahab ZH, Conlon JM et al. Glycation of glucagon-like peptide-1(7-36)amide: characterization and impaired action on rat insulin secreting cells. *Diabetologia* 1998; 41: 1187-1193.
641. Ochi H, Douglass J, Sandberg AA. Cytogenetic studies in primary gastric cancer. *Cancer Genet Cytogenet*, 1986; 22: 295.
642. Offerhaus GJA, Tersemette AC, Huibregste K et al. Mortality caused by stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign condition: 40 years of follow-up of an Amsterdam cohort of 2633 post-gastrectomy patients. *Gut*, 1988; 29: 1588.
643. Ogoshi K, Okamoto Y, Nabeshima K, Morita M, Nakamura K, Iwata K, Soeda J, Kondoh Y, Makuuchi H. Focus on the conditions of resection and reconstruction in gastric cancer. What extent of resection and what kind of reconstruction provide the best outcomes for gastric cancer patients? *Digestion*. 2005; 71(4): 213-24.
644. Ogura K, Maeda S, Nakao M, et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori* responsible for gastric diseases in Mongolian gerbil. *J Exp Med* 2000; 192: 1601.
645. Ohta H, Noguchi Y, Takagi K et al. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer*, 1987; 60: 1099.
646. Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43(4): 256-64.
647. Oida T, Mimatsu K, Kano H, Kawasaki A, Kuboi Y, Fukino N, Kida K, Amano S. Advantages of jejunal pouch in Roux-en-Y reconstruction. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59(117): 1647-50.
648. Oiwa T, Mori M, Sugimachi K, et al. Diagnostics of small gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1986; 33: 170.
649. Ojima H, Fukuda T, Nakajima T, Nagamachi Y. Infrequent overexpression of p53 protein in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 262-266.
650. Okabayashi T, Gotoda T, Kondo H, et al. Early carcinoma of the gastric cardia in Japan: Is it different from that in the West? *Cancer* 2000; 89: 2555-2559.
651. Okai T, Yamakawa O, Matsuda N, et al. Analysis of gastric carcinoma growth by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1991; 23: 121
652. Olbe L, Lundell L. Intestinal function after total gastrectomy and possible consequences of gastric replacement. *World J Surg*. 1987; 11(6): 713-9.
653. Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AM, Oliveira CA, Cabral MM, Nogueira AM, Queiroz DM. babA2- and cagA-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with duodenal ulcer and gastric carcinoma in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(8): 3964-6.
654. Ono H, Kondo H, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut*, 2001; 48: 225.
655. Oohara T, Tohma H, Takezoe K et al. Minute gastric cancers less than 5 mm in diameter. *Cancer*, 1982; 50: 801.
656. Orłowska J, Jarosz B, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90: 2152.
657. Orr TG. A modified technique for total gastrectomy. *Arch Surg* 1947; 54: 279-286.
658. Otani Y, Kubota T, Kumai K, Ohgami M, Hayashi N, Ishikawa Y, Wada N, Kitajima M. Gastric carcinoma in elderly patients: Surgery for gastric carcinoma in patients more than 85 years of age. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15(5): 507-11.
659. Otsuji E, Fujiyama J, Takagi T, et al. Results of total gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 2005; 91: 232-236.
660. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, et al. Long-term benefit of extended lymphadenectomy with gastrectomy in distally located early gastric carcinoma. *Am J Surg* 2000; 180: 127-132.

661. Ottemann KM, Lowenthal AC. *Helicobacter pylori* uses motility for initial colonization and to attain robust infection. *Infect Immun* 2002; 70 (4): 1984-90.
662. Oue N, Hamai Y, Mitani Y, Matsumura S, Oshimo Y, Aung PP, Kuraoka K, Nakayama H, Yasui W. Gene expression profile of gastric carcinoma: identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, carcinogenesis by serial analysis of gene expression. *Cancer Res* 2004; 64: 2397-2405.
663. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S et al. Survival in early gastric cancer: multivariate analysis in 72 consecutive cases. *Hepatogastroenterology*, 1999; 46: 1223.
664. Pagnini CA, Rugge M. Gastric cancer: problems in histological diagnosis. *Histopathology*, 1982; 6: 391.
665. Pan Y, Li Q, Wang DC, Wang JC, Liang H, Liu JZ, Cui QH, Sun T, Zhang RP, Kong DL, Hao XS. Beneficial effects of jejunal continuity and duodenal food passage after total gastrectomy: a retrospective study of 704 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34(1): 17-22.
666. Panani AD, Ferti A, Malliaros S, Raptis S. Cytogenetic study of 11 gastric adenocarcinomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 1995; 81: 169.
667. Panieri E, Dent DM. Implications of anastomotic leakage after total gastrectomy for gastric carcinoma. *S Afr J Surg*. 2003; 41(3): 66-9.
668. Pankin GJ, Smith RB, Johnston D. Gallbladder volume and contractibility after truncal, selective and highly selective vagotomy in man. *Ann Surg* 1973; 178: 581.
669. Paolini A, Tosato F, Cassese M, et al. Total gastrectomy in the treatment of adenocarcinoma of the cardia. Review of the results in 73 resected patients. *Am J Surg* 1986; 151: 238-243.
670. Papachristou DN, Agnanti N, D'Agostino H, Fortner JG. Histologically positive esophageal margin in the surgical treatment of gastric cancer. *Am J Surg* 1980; 139: 711-713.
671. Paramo J, Gomez G. Dynamic CT in the preoperative evaluation of patients with gastric cancer: Correlation with surgical findings and pathology. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 379.
672. Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L. Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiol* 1998; 9: 48-55.
673. Parikh AA, Mansfield P. Gastric adenocarcinoma. In: Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy*, 8th ed. St. Louis: Mosby-Yearbook; 2004: 95-100.
674. Park WS, Oh RR, Park JY, Lee SH, Shin MS, Kim YS, Kim SY, Lee HK, Kim PJ, Oh ST, Yoo NJ, Lee JY. Frequent somatic mutations of the beta-catenin gene in intestinal-type gastric cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 4257-4260.
675. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA: *Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
676. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of 16 major cancers in 1980. *Int J Cancer*, 1988; 41: 184.
677. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297.
678. Patton KT, Thibodeau GA. *Mosby's handbook of anatomy & physiology*. Chicago, Ill: Mosby, 2000.
679. Peek Jr RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:28.
680. Peek Jr RM, Miller GG, Tham KT, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995; 73:760.
681. Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 28-37.
682. Pellegirini CA, Deveney CW, Patti MG, Lewin M, Way LW. Intestinal transit of food after total gastrectomy and Roux-Y esophagojejunostomy. *Am J Surg* 1986; 151: 117-124.
683. Perino LE, Adcock KA, Goff JS. Gastrointestinal symptoms, motility, and transit after the Roux-en-Y operation. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 380-385.

684. Petersson F, Borch K, Franzen LE. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 262-266.
685. Petrella T, Montagnon J, Roignot P et al. Alpha-fetoproteinproducing gastric adenocarcinoma. *Histopathology*, 1995; 26: 171.
686. Phan A, Yao J. Gastric Cancer Defined by Stage. www.cancermetrix.com.
687. Piessen G, Triboulet JP, Mariette C. Reconstruction after gastrectomy: which technique is best? *J Visc Surg*. 2010; 147(5): 273-83.
688. Pinto C, Di Fabio F, Siena S et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18(3): 510-17.
689. Pinto M, Oliveira C, Cirnes L, Carlos MJ, Ramires M, Nogueira A, Carneiro F, Seruca R. Promoter methylation of TGFbeta receptor I and mutation of TGFbeta receptor II are frequent events in MSI sporadic gastric carcinomas. *J Pathol* 2003; 200: 32-38.
690. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
691. Polkowski M, Palucki J, Wronska E, et al. Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 617.
692. Ponzetto C, Giordano S, Peverali F et al. c-met is amplified but not mutated in a cell line with an activated met tyrosine kinase. *Oncogene*, 1991; 6: 553.
693. Poth EJ, Smith LB. Digestion and absorption following gastrectomy using reversed jejunal segments: follow up of 50 cases. *Ann Surg* 1966; 163(6): 957-60.
694. Poth EJ, Smith LB. Gastric pouches: their evaluation. *Am J Surg*. 1966; 112(5): 721-7. Kieninger G, Koslowski L, Durst J, Kummer D, Wolf KJ. Clinical experience with a new method of gastric replacement following total gastrectomy. *World J Surg*. 1979; 3(6): 737-43.
695. Pozzo C, Barone C, Szanto J, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: Results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1773-1781.
696. Preusser P, Achterrath W, Wilke H, et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 257.
697. Pryor JP, O'Shea MJ, Brooks PL et al. The long/term metabolic consequences of partial gastrectomy. *Am J Med* 1971; 51: 5-10.
698. Radigan AE. Post-Gastrectomy: Managing the Nutrition Fall-Out. *Practical Gastroenterology*, 2004; 18: 63-72.
699. Raghavan S, Nystrom J, Fredriksson M, et al. Orally administered CpG oligodeoxynucleotide induces production of CXC and CC chemokines in the gastric mucosa and suppresses bacterial colonization in a mouse model of *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2003; 71: 7014.
700. Ramon JM, Serra L, Cerdo C, Oromi J. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993; 71: 1731-1735.
701. Ranzani GN, Pellegata NS, Previderz C et al. Heterogenous proto-oncogene amplification correlates with tumour progression and presence of metastases in gastric cancer patients. *Cancer Res*, 1990; 50: 7811.
702. Ranzani GN, Renault B, Pellegata NS et al. Loss of heterozygosity and K-ras gene mutations in gastric cancer. *Hum Genet*, 1993; 92: 244.
703. Rathbone BJ, Heatley RV. *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Disease, 2nd ed. London: Blackwell Scientific; 1992.
704. Rau B, Koop H. Mechanismen der Mangelernährung nach Gastrectomie. *Chir Gastroenterol* 2000; 16(Suppl 2): 1-7.

705. Reichle FA, Brigham MP, Reichle RM, Rosemond GP. The effect of gastrectomy on serotonin metabolism in the human portal vein. *Ann Surg* 1970; 172: 585.
706. Reid MR. Total gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1925; 41: 667-672.
707. Reid-Lombardo KM, Gay G, Patel-Parekh L, et al. Treatment of gastric adenocarcinoma may differ among hospital types in the United States: A report from the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 410-419, discussion 419-420.
708. Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de BC, Garcia E, Mandel U, Clausen H, Sobrinho-Simoes M. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59: 1003-1007.
709. ReMine WH, Priestley JT. Late results after total gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1952; 94: 519-525.
710. Ren J, Chen Z, Juan S, et al. Detection of circulating gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immuno-polymerase chain reaction technique. *Cancer* 2000; 88: 280.
711. Rhoades RA, Bell DR. *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine*. 3rd ed. Baltimore, USA: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
712. Ribeiro Jr U, Gama-Rodrigues JJ, Safatle-Ribeiro AV, et al. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 244-249.
713. Richards WO, Geer R, O'Dorisio TM, et al. Octreotide acetate induces fasting small bowel motility in patients with dumping syndrome. *J Surg Res* 1990; 49: 483.
714. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol*, 1983; 14: 931.
715. Ries L, Kosary C, Hawkey B, et al. *SEER Cancer Statistics Review 1973-1996*, Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999.
716. Rindi G, Bordi C, Rappel S et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behaviour. *World J Surg*, 1996; 20: 168.
717. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*, 1993; 104: 994.
718. Rindi G. Clinicopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumours. *Am J Surg Pathol*, 1995; Suppl 1: S20.
719. Rino Y, Yamamoto Y, Wada N, Yukawa N, Murakami H, Tamagawa H, Yamada T, Ohshima T, Masuda M, Imada T. Changes in vitamin D after gastrectomy. *Gastric Cancer* 2007; 10(4): 228-33.
720. Ritchie Jr WP. Alkaline reflux gastritis: A diagnosis in search of a disease. *J Clin Surg* 1982; 1: 414.
721. Ritchie Jr WP. Alkaline reflux gastritis: An objective assessment of its diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1980; 192: 288.
722. Roberts KE, Randall HT, Farr HW. Cardiovascular and blood volume alterations resulting from intrajejunal administration of hypertonic solutions to gastrectomized patients: the relationship of these changes to the dumping syndrome. *Ann Surg* 1954; 140: 631-640.
723. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 176-182.
724. Röcken C, Lendeckel U, Dierkes J, Westphal S, Carl-McGrath S, Peters B, Kruger S, Malfertheiner P, Roessner A, Ebert MP. The number of lymph node metastases in gastric cancer correlates with the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2526-2530.

725. Rohde H, Gebbensleben B, Bauer P, Stutser H, Zieschnag J. Has there been any improvement in the staging of gastric cancer? *Cancer* 1989; 64: 2465-2481.
726. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol*. 2001; 12 Suppl 3: S3-6.
727. Rokkas T, Felipe M, Sladen G. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110.
728. Rollag A, Jacobson CD. Gastric ulcer and risk of cancer. *Acta Med Scand*, 1984; 206: 105.
729. Rosen HR, Jatzko G, Repse S, et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: Results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2733-2738.
730. Ross MH. *Histology: A Text and Atlas*. 4th ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
731. Rossi JA, Sollenberger LL, Rege RV, Glenn J, Joehl RJ. External duodenal fistulas. *Arch Surg* 1986; 121: 908-912.
732. Roth KA, Kapadia SB, Martin SM, et al. Cellular immune responses are essential for the development of *Helicobacter felis*-associated gastric pathology. *J Immunol* 1999; 63:1490.
733. Roukos DH, Lorenz M, Encke A: Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in Western patients with gastric cancer based on a new concept: a prospective long-term follow-up study. *Surgery* 1998; 123: 573.
734. Roukos DH. Extended (D2) lymph node dissection for gastric cancer: Do patients benefit? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 253-255.
735. Roy P, Piard F, Dusserre-Guion L et al. Prognostic comparison of the pathological classification of gastric cancer: a population based study. *Histopathology*, 1998; 33: 304.
736. Ruddell WS, Bone ES, Hill MJ, Walters CL. Pathogenesis of gastric cancer in pernicious anaemia. *Lancet* 1978; 1: 521-523.
737. Rugge M, Busatto G, Cassaro M et al. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma. *Cancer*, 1999; 85: 2506.
738. Rugge M, Correa P, Dixon M, et al. Gastric dysplasia: The Padova International Classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 167.
739. Rugge M, Farinati F, Baffa R et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicentre prospective follow-up study. *Gastroenterology*, 1994; 107: 1288.
740. Rugge M, Farinati F, DiMario F, et al. Gastric epithelial dysplasia: A prospective multi-center study from the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Hum Pathol* 1991; 22: 1002.
741. Rugge M, Leandro G, Farinati F et al. Gastric epithelial dysplasia. *Cancer*, 1995; 76: 376.
742. Rugge M, Sonogo F, Panozzo M et al. Pathology and ploidy in the prognosis of gastric cancer with no extranodal metastases. *Cancer*, 1994; 73: 1127.
743. Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, et al. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Cancer* 2000; 88: 2520-2528.
744. Rutledge RH. Retroanastomotic hernias after gastrojejunal anastomoses. *Ann Surg* 1973; 177: 547.
745. Saario I, Schröder T, Lempinen M, Kivilaakso E and Nordling S. Analysis of 58 patients surviving more than ten years after operative treatment of gastric cancer. *Arch Surg* 1987; 122: 1052-1054.
746. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 11th ed. International Edition. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

747. Saegusa M, Takano Y, Okayasu I. Bcl-2 expression and its associated cell kinetics in human gastric carcinomas and intestinal metaplasia. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995; 121: 357.
748. Sagor GR, Bryant MG, Ghatei MA et al. Release of vasoactive intestinal peptide in the dumping syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 507-510.
749. Sagor GR, Bryant MG, Ghatei MA, et al. Release of VIP in the dumping syndrome. *BMJ* 1981; 282: 507.
750. Saigo PE, Sternberg SS, Brigati DJ et al. Primary gastric choriocarcinoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol*, 1981; 5: 333.
751. Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H, Wakiyama H, Hase K. Plasma vitamin B12, folate and homocysteine levels in gastrectomized men. *Clin Nutr*. 2005; 24(2): 244-9.
752. Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H, Wakiyama H, Hase K. Plasma vitamin B₁₂, folate and homocysteine levels in gastrectomized men. *Clin Nutr*. 2005; 24(2): 244-9.
753. Sandström B, Davidsson L, Lundell L & Olbe L. Zinc status and dark adaptation in patients subjected to total gastrectomy: effect of zinc supplementation. *Hum Nutr-Clin Nutr* 1987; 41: 235-242.
754. Sano T, Okuyama Y, Kobeori O, et al. Early gastric cancer endoscopic diagnosis of depth of invasion. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1340.
755. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767-2773.
756. Sano T, Tsujino P, Yoshida K et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 1q, 5q and 17p in human gastric carcinomas. *Cancer Res*, 1991; 51: 2926.
757. Santamaria C, Bianci A, Ravetto C, Arnaboldi A, Santogati G, Andreoni L. Prevention of gastric cancer induced by MNNG in rats fed supplemental carotenoids. *J Nutr Growth Cancer* 1987; 4: 175-181.
758. Sasako M, Sano T, Katai H, Maruyama K. Radical surgery. In: Sugimura T and Sasako M. *Gastric Cancer*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1997; 223-248.
759. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 1997; 84: 567-571.
760. Sasako M. Surgical Management of gastric cancer: The Japanese experience. In: Daly JM, Hennesy TPH, Reynolds JV (eds). *Management of upper gastrointestinal cancer*. London: WB Saunders, 1999, pp 107-122.
761. Sasako M. Treatment of early gastric cancer. *Chir Ital* 1997; 49: 9-13.
762. Sategna-Guidetti C, Bianco L. Malnutrition and malabsorption after total gastrectomy. A pathophysiologic approach. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 518-524.
763. Sato T, Fukuyama T, Suzuki T, Takayanagi J. Studies of the causation of gastric cancer 2. The relation between gastric cancer mortality rate and salted food intake in: several places in Japan. *Bull Inst Public Health* 1959; 8: 187-193.
764. Schaefer D, Jürgensmeier JM, Bauer G. Catechol interferes with TGF-beta-induced elimination of transformed cells by normal cells: implications for the survival of transformed cells during carcinogenesis. *Int J Cancer* 1995; 60: 520-526.
765. Schafer L, Larson D, Melton L, et al. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 444.
766. Schardey HM, Joosten U, Finke U, Staubach KH, Schauer R, Heiss A, Kooistra A, Rau HG, Nibler R, Lüdeling S, Unertl K, Ruckdeschel G, Exner H, Schildberg F. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective,

- randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Ann Surg* 1997; 225: 172-180.
767. Schipper H, Clinch J, Olweny LM. Definitions and conceptual issues. In: Spilker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; pp 11-24.
768. Schippers E, Willis S, Ruckdeschl G et al. Small intestinal myoelectrical activity and bacterial flora after Roux-en-Y reconstruction. *Br J Surg* 1996; 83: 1271-1272.
769. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1.
770. Schlag P, Bockler R, Ulrich H, Peter M, Merkle P, Herfarth C. Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach? *Lancet* 1980; 1: 727-729.
771. Schlatter CA. A unique case of complete removal of the stomach - successful esophagoenterostomy recovery. *Med Res* 1897; 52: 909-914.
772. Schlatter CA. Über Ernährung und Verdauung nach vollständiger Entfernung des Magens-Oesophagoenterostomie-biem Menschen. *Beitr Klin Chir.* 1897; 19: 757.
773. Schneider BG, Pulitzer DR, Brown RD et al. Allelic imbalance in gastric cancer: an affected site on chromosome arm 3p. *Genes Chromosomes Cancer*, 1995; 13: 263.
774. Schölmerich J, Becher MS, Köttgen E, Rauch N, Häussinger D, Löhle E, Vuilleumier JP, Gerok W. The influence of portosystemic shunting on zinc and vitamin A metabolism in liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 1983; 30(4): 143-147.
775. Schölmerich J, Holstege A. Micronutrients: deficiency and treatment after total gastrectomy. *Nutrition* 1988; 4: 317-319.
776. Schölmerich J. Postgastrectomy syndromes-diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004; 18(5): 917-33.
777. Schölmerich J. Zytotoxizität von Gallensäuren und Lysolecithin-ein Faktor in der Pathogenese des Ulcus ventriculi? *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1987; 25(supplement 3): 22-32.
778. Schreiber HW. Magen und Duodenum. In: Baumgartl F, Kremer K, Schreiber HW (eds). *Speciale Chirurgie für Praxis, Vol II*. Stuttgart, New York; 1969, pp 1ff.
779. Schuchert MJ, Abbas G, Nason KS, Pennathur A, Awais O, Santana M, Pereira R, Oostdyk A, Luketich JD, Landreneau RJ. Impact of anastomotic leak on outcomes after transhiatal esophagectomy. *Surgery* 2010; 148: 831-838.
780. Schuman B, Waldaum J, Hiltz S. Carcinoma of the gastric remnant in a U.S. population. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 71.
781. Schwartz M, Bodansky O, Randall HT. Metabolism in surgical patients. H. Fat and mineral metabolism in totally gastrectomized patients. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:51-60.
782. Schwartz SI, Schires TG, Spencer CF, Husser C W. *Principles of Surgery*. 6th ed. New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokio, Toronto: McGraw - Hill. Inc. Health Professions Division, 1994.
783. Schwarz A, Beger HG. Veränderungen im gastrointestinalen Hormonhaushalt nach Gastrektomie: Was ist klinisch relevant? *Chir Gastroenterol* 2000; 16(Suppl 2): 25-30.
784. Schwarz A, Büchler M, Usinger K, Rieger H, Glasbrenner B, Friess H, Kunz R, Beger HG. Importance of the duodenal passage and pouch volume after total gastrectomy and reconstruction with the Ulm pouch: prospective randomized clinical study. *World J Surg.* 1996; 20(1): 60-6; discussion 66-7.
785. Schwarz RE, Klimstra DS, Turnbull AD. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 111.
786. Seo S. Stomach resection transplanting jejunum. *J Jpn Clin Surg Soc* 1941; 42: 1004.

787. Seruca R, Castedo S, Correia C et al. Cytogenetic findings in 11 gastric carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 1993; 68: 42.
788. Seruca R, Santos NR, David L et al. Sporadic gastric carcinomas with microsatellite instability display a particular clinicopathologic profile. *Int J Cancer*, 1995; 64: 32.
789. Seufert RM, Schidt-Matthiesen A, Beyer A. Total gastrectomy and oesophagojejunostomy - prospective randomized trial of handsutured versus mechanically stapled anastomoses. *Br J Surg* 1990; 77: 50-52.
790. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5201-6.
791. Shang J, Pena AS. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4131-9.
792. Sharma D. Choice of digestive tract reconstructive procedure following total gastrectomy: A critical reappraisal. *Ind J Surg* 2004; 66(5): 270.276.
793. Sharma P, Weston AP, Morales T, et al. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46: 9-13.
794. Sharma SA, Tummuru MK, Miller GG, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation in vitro. *Infect Immun* 1995; 63: 1681.
795. Shchepotin IG, Evans ST, Chorny VA, Shabahang M, Buras RR, Nauta R. Postoperative complication requiring relaparotomies after 700 gastrectomies performed for gastric cancer. *Am J Surg* 1996; 171: 270-273.
796. Shiao Y-H, Rugge M, Correa P et al. p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol*, 1994; 144: 511.
797. Shibata D, Tokunaga M, Uemura Yet al. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. *Am J Pathol*, 1991; 139: 469.
798. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140: 769-774.
799. Shibuya M, Yokota J, Ueyami Y. Amplification and expression of a cellular oncogene (c-myc) in human gastric adenocarcinoma cells. *Mol Cell Biol*, 1985; 5: 414.
800. Shim YH, Kang GH, Ro JY. Correlation of p16 hypermethylation with p16 protein loss in sporadic gastric carcinomas. *Lab Invest* 2000; 80: 689-695.
801. Shimada S, Yagi Y, Honmyo U, et al. Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2001; 4: 54-59.
802. Shimada Y, Yamasaki S, Hashimoto Y, Ito T, Kawamura J, Soma T, Ino Y, Nakanishi Y, Sakamoto M, Hirohashi S, Imamura M. Clinical significance of dysadherin expression in gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2818-2823.
803. Shin VY, Cho CH. Nicotine and gastric cancer. *Alcohol* 2005; 35: 259-264.
804. Shin VY, Liu ES, Ye YN, Koo MW, Chu KM, Cho CH. A mechanistic study of cigarette smoke and cyclooxygenase-2 on proliferation of gastric cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004a; 195: 103-112.
805. Shin VY, Wu WK, Ye YN, So WH, Koo MW, Liu ES, Luo JC, Cho CH. Nicotine promotes gastric tumor growth and neovascularization by activating extracellular signal-regulated kinase and cyclooxygenase-2. *Carcinogenesis* 2004b; 25: 2487-2495.
806. Shui MN, Papacristou DN, Kosloff C, Eliopoulos G: Selection of operative procedure for adenocarcinoma of the midstomach. *Ann Surg* 1980, 192: 730-737.
807. Shultz KT, Neelon FA, Nilsen LB et al. Mechanism of postgastrectomy hypoglycemia. *Arch Intern Med* 1971; 128: 240-246.

808. Shun CT, Wu MS, Lin JT et al. An immunohistochemical study of E-cadherin expression with correlations to clinicopathological features in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 1998; 45: 944.
809. Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Polish Gastric Cancer Study Group. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 2010; 97: 1035-1042.
810. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-461.
811. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: Relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90: 139-146; discussion 146.
812. Siewert JR, Fink U, Sendler A, Becker K, et al. Gastric cancer. *Curr Probl Surg* 1997; 43: 837.
813. Siewert JR, Sendler A. Preoperative staging for gastric cancer. In: Holzheimer RG, Mannick JA. *Surgical Treatment. Evidence-Based and Problem-Oriented*. München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2001.
814. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459.
815. Sipponen P. Gastric dysplasia. *Curr Top Pathol* 1990; 81:61.
816. Sipponen P. Gastric dysplasia. In: Williams GT, ed. *Current Topics in Pathology, Vol. 81. Gastrointestinal Pathology*. New York: Springer-Verlag, 1990: 61.
817. Sipponen P. Intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Ann Clin Res* 1981; 13: 139.
818. Sjöblom SM, Sipponen P, Järvinen HJ. Gastroscopic follow-up of pernicious anaemia patients. *Gut*, 1993; 34: 28.
819. Sjöblom SM, Sipponen P, Karonen SL, Järvinen HJ. Mucosal argyrophil cells in pernicious anaemia and upper gastrointestinal carcinoid tumours. *J Clin Pathol*, 1989; 42: 371.
820. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster Jr. RS, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS. *Skandalakis' surgical anatomy: the embryologic and anatomic basis of modern surgery*. London : McGraw-Hill. 2004.
821. Skandalakis JE, Gray SW, Ricketts R. The stomach. In: Skandalakis JE, Gray SW, ed. *Embryology for Surgeons*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
822. Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS, Titova LN. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 773-779.
823. Sloan JM, Allen DC, Hamilton PW, Watt PCH. The place of quantitation in diagnostic gastrointestinal pathology. In: Williams GT, ed. *Current Topics in Pathology, Vol. 81. Gastrointestinal Pathology*. New York: Springer-Verlag, 1990: 192.
824. Smith FR, Barkin JS, Hensley G. Choriocarcinoma of the stomach. *Am J Gastroenterol*, 1980; 73: 45.
825. Smith Jr MF, Mitchell A, Li G, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 32552.
826. Smoot DT. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Direct mechanisms. *Gastroenterology* 1997; 113 (6 Suppl): S31-4; discussion S50.
827. Smouth AJPM, Akkermans LMA, Roelofs JMM. Gastric emptying and postprandial symptoms after Billroth II resection. *Surgery* 1987; 101: 27-34.
828. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, et al. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4 but not IFN-gamma, gene-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165: 1022.
829. Snook JA, Wells AD, Prytherch DR, et al. Studies on the pathogenesis of the early dumping syndrome by intraduodenal instillation of hypertonic glucose. *Gut* 1989; 30: 1716.

830. Sobala G, Schorah C, Sanderson M, et al. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97: 357.
831. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol*, 1993; 46: 235.
832. Sobin L, Wittekind C. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors, New York: John Wiley, 1997.
833. Sobotta. *Gray's anatomy & Atlas of human anatomy*. New York, NY: Churchill Livingstone, 2006.
834. Sohn K, Lee J, Lee S, et al. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1551.
835. Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W et al. Histopathological classification of non antral gastric endocrine growths in man. *Digestion*, 1988; 41: 185.
836. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20 (Suppl 1): S8.
837. Songun I, van d, V, Arends JW, Blok P, Grond AJ, Offerhaus GJ, Hermans J, van Krieken JH. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer* 1999; 85: 2114-2118.
838. Spencer GM, Thorpe SM, Blackman GM, et al. Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: A randomised study. *Gut* 2002; 50: 224-227.
839. Speth PAJ, Jansen JBMJ, Lammers CBHW. Effect of acarbose, pectin, or a combination of acarbose with pectin, and placebo on post-prandial reactive hypoglycemia after gastric surgery. *Gut* 1983; 24: 798.
840. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis*. 1981; 34(12): 585-97.
841. Stadtländer CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2195-2208.
842. Standring S. *Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice*. 39th ed. London, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2008.
843. Steffes C, Fromm D. Postgastrectomy syndromes. In: Ritchie WD, ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
844. Stell DA, Carter CR, Stewart I, Anderson JR. Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1260-1262.
845. Stemmermann GN, Hayashi T. Hyperplastic polyps of the gastric mucosa adjacent to gastroenterostomy stomas. *Am J Clin Pathol*, 1979; 71: 341.
846. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press; 2003.
847. Stockbrügger RW, Menon GG, Beilby JOW et al. Gastroscopic screening in 80 patients with pernicious anaemia. *Gut*, 1983; 24: 1141.
848. Storer EH, Postvagotomy diarrhea. *Surg Clin North Am* 1976; 72: 467-486.
849. Stout AP. Pathology of carcinoma of the stomach. *Arch Surg*, 1943; 46: 807.
850. Stout AP. Superficial spreading type of carcinoma of the stomach. *Arch Surg*, 1942; 44: 651.
851. Strickler JG, Zheng J, Shu Q et al. p53 mutations and microsatellite instability in sporadic gastric cancer: When guardians fail. *Cancer Res*, 1994; 54: 4750.
852. Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *Br Med J*, 1993; 307: 591.
853. Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J et al. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut*, 1992; 33: 1318.

854. Suerbaum S, Josenhans C. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nature Reviews Microbiology* 2007; 5: 441-452.
855. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
856. Sukanuma M. *Helicobacter pylori* membrane protein 1: A new carcinogenic factor of *Helicobacter pylori*. *Cancer Res* 2000; 61:6356.
857. Sugimura T, Fujimura S. Tumour production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature* 1967; 216(118): 943-4
858. Sugimura T, Wakabayashi K. Gastric carcinogenesis: diet as a causative factor. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990; 7: 87.
859. Sugimura T. New environmental carcinogens in daily life. *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9: 205.
860. Summers RM. Road maps for advancement of radiologic computer-aided detection in the 21st century. *Radiology* 2003; 229: 11-13.
861. Sun YS, Ye ZY, Zhang Q, Zhang W, Wang YY, Lü ZY, Xu J. Beneficial effects of continual jejunal interposition after subtotal gastrectomy. *Med J* 2012; 125(16): 2846-2852.
862. Sutton P, Kolesnikov T, Danon S, et al. Dominant nonresponsiveness to *Helicobacter pylori* infection is associated with production of interleukin 10 but not gamma interferon. *Infect Immun* 2000; 68: 4802.
863. Sweeney EC, McDonnell L. Atypical gastric carcinoids. *Histopathology*, 1980; 4: 215.
864. Szabó M, Kalmár K, Horváth OP. Postgastrectomy symptoms following total gastrectomy with or without preservation of the duodenal passage. *Magy Seb.* 2011; 64(6): 277-82.
865. Tack J, Arts J, Caenepeel Ph, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6, 583-590.
866. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103: 72.
867. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004, 327-349.
868. Tahara E. Mechanisms of carcinogenesis: contributions of molecular epidemiology. In: Boffler PA, editor. *Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004;327-49.
869. Takahashi T, Yamamura T, Utsunomiya J. Pathogenesis of acute cholecystitis after gastrectomy. *Br J Surg* 1990; 77: 536-539.
870. Takahashi T, Yamamura T, Yokoyama E et al. Impaired contractile motility of the gallbladder after gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 672-677.
871. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: Results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994; 26: 352-358.
872. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, et al: Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery* 2003; 134: 720.
873. Tamburini M. Health-related quality of life measures in cancer. *Ann Oncol.* 2001; 12 Suppl 3: S7-10.
874. Tamura G, Yin J, Wang S, Fleisher AS, Zou T, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Wilson KT, James SP, Silverberg SG, Nishizuka S, Terashima M, Motoyama T, Meltzer SJ. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 569-573.
875. Tamura PY, Curtis C. Carcinoma of the stomach in the young adult. *Cancer*, 1960; 13: 379.
876. Tanaka H, Hirose M, Hagiwara A, Imaida K, Shirai T, Ito N. Rat strain differences in catechol carcinogenicity to the stomach. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 93-98.
877. Tanaka K, Kiyohara Y, Kato I, Matsumoto T, Yamagata H, Kubo M, Tanizaki Y, Okubo K, Nakamura H, Iwamoto H, Nakayama K, Iida M. Incidence and prognosis of gastric

- cancer in a population-based cohort survey: the Hisayama study. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 459-463.
878. Tank PW, Gest TR. *Atlas of Anatomy*. Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
879. Tarazi R, Coutsofides T, Steiger E, Fazio VW. Gastric and duodenal cutaneous fistulas. *World J Surg* 1983; 7: 463-473.
880. Tatsuta M, Iishi H, Nazaizumi A, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J Cancer* 1993; 53: 70.
881. Tersmette AC, Offerhaus JA, Tersmette KWF et al. Metaanalysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res*, 1990; 50: 6486.
882. Thomas H, Heimbucher J, Fuchs KH et al. The mode of Roux-en-Y reconstruction affects motility in the efferent limb. *Arch Surg* 1996; 131: 63-66.
883. Thybusch-Bernhardt A, Schmidt C, K uchler T, Schmid A, Henne-Bruns D, Kremer B. Quality of life following radical surgical treatment of gastric carcinoma. *World J Surg*. 1999; 23(5): 503-8.
884. Tio T, Schouwink M, Cikot R, et al. Preoperative TNM classification of gastric carcinoma by endosonography in comparison with the pathological TNM system: A prospective study of 172 cases. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 51.
885. Toh B-H, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anaemia. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1441.
886. Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250-1254.
887. Tomasulo J. Gastric polyps: Histological types and their relationship to gastric carcinoma. *Cancer* 1971; 63: 644.
888. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388:539.
889. Tominaga S. Cancer incidence in Japanese in Japan, Hawaii, and western United States. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 69: 83.
890. Tomita R, Fujisaki S, Tanjoh K, Fukuzawa M. Studies on gastrointestinal hormone and jejunal interdigestive migrating motor complex in patients with or without early dumping syndrome after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction for early gastric cancer. *Am J Surg*. 2003; 185(4): 354-9.
891. Tono C, Terashima M, Takagane A, Abe K. Ideal reconstruction after total gastrectomy by the interposition of a jejunal pouch considered by emptying time. *World J Surg*. 2003; 27(10): 1113-8.
892. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 639.
893. Tovey FI, Karamanolis DG, Godfrey J, Clark CG. Postgastrectomy nutrition: methods of outpatient screening for early osteomalacia, *Hum Nutr*. 1985; 39: 439-446.
894. Tovey FI, Hall ML, Eli PJ, Hobsley M. A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 639-645.
895. Traverso LW. The Longmire I, II, and III operations. *Am J Surg*. 2003; 185(5): 399-406.
896. Tredaniel 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.
897. Trudgill NJ, Suvarna SK, Kapur KC, et al. Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. *Gut* 1997; 41: 585-589.
898. Tso PL, Bringaze WL, Dauterive AH et al. Gastric carcinoma in the young. *Cancer*, 1987; 59: 1362.
899. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci* 2005; 96: 1-6.

900. Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent longterm follow-up study. *Gut*, 2000; 47: 618.
901. Tu NB, Kelly KA. Elimination of the Roux stasis syndrome using a new type of „uncut Roux” limb. *Am J Surg* 1995; 170: 381-386.
902. Tucker H, Snape W, Cohen S. Achalasia secondary to carcinoma: Manometric and clinical features. *Ann Intern Med* 1978; 89: 315.
903. Tulassy Z, Tulassay T, Gupta R, Rascher W. Decreased activity of atrial natriuretic peptide in dumping syndrome after gastric surgery. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1177.
904. Tummuru MK, Sharma SA, Blaser MJ. Helicobacter pylori picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 1995; 18: 867.
905. Tyrväinen T, Sand J, Sintonen H, Nordback I. Quality of life in the long-term survivors after total gastrectomy for gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008; 97(2): 121-4.
906. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997; 6: 639-642.
907. Van der Mijle HC, Beekhuis H, Bleichrodt RP et al. Transit disorders of the gastric remnant and Roux limb after Roux-en-Y gastrojejunostomy: relation to symptomatology and vagotomy. *Br J Surg* 1993; 80: 60-64.
908. Van der Mijle HC, Kleibeuker JH, Limburg AJ et al. Manometric and scintigraphic studies of the relation between motility disturbances in the Roux limb and the Roux-en-Y syndrome. *Am J Surg* 1993; 166: 11-17.
909. Van Stiegmann G, Goff JS. An alternative to Roux-en-Y for treatment of bile gastritis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166: 69.
910. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 85-92.
911. Vaughan WP, Straus FH, Paloyan D. Squamous carcinoma of the stomach after luetic linitis plastica. *Gastroenterology*, 1977; 72: 945.
912. Vecht J, Masclee AA, Lamers CB. The dumping syndrome. Current insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1997; Suppl 223: 21-27.
913. Verlato G, Di Leo A, Rossi GM, de Manzoni G. Epidemiology of Gastric Cancer and Screening Programs. In: de Manzoni G, Roviello F, Siquini W. *Surgery in the Multimodal Management of Gastric Cancer*. Milan, Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer-Verlag Italiy; 2012: 1-7.
914. Vermeer IT, Gerrits MM, Moonen EJ, Engels LG, Dallinga JW, Kleinjans JC, van Maanen JM, Kuipers EJ, Kusters JG. Helicobacter pylori does not mediate the formation of carcinogenic N-nitrosamines. *Helicobacter* 2002; 7: 163-169.
915. Vickery CW, Blazeby JM, Conroy T, Arraras J, Sezer O, Koller M, Rosemeyer D, Johnson CD, Alderson D; EORTC Quality of Life Group. Development of an EORTC disease-specific quality of life module for use in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(8): 966-971.
916. Vickery CW, Blazeby JM, Conroy T, Johnson CD, Alderson D. Development of an EORTC module to improve quality of life assessment in patients with gastric cancer. *Br J Surg*. 2000; 87(3): 362-73.
917. Viljakka M, Saali K, Koskinen M, Karhumäki L, Kössi J, Luostarinen M, Teerenhovi O, Isolauri J. Antireflux surgery enhances gastric emptying. *Arch Surg* 1999; 134: 18-21.
918. Visick AH. A study of the failures after gastrectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 1948; 3(5): 266-84.

919. Viste A, Bjornestad E, Opheim P, et al. Risk of gastric carcinoma following gastric operations for benign disease: A historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* 1986; 2(8505): 502.
920. Viste A, Eide GE, Søreide O. Stomach cancer: A prospective study of anastomotic failure following total gastrectomy. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 303-306.
921. Vogel SB, Drane WE, Woodward ER. Clinical and radionuclide evaluation of bile diversion by Braun enteroenterostomy: Prevention and treatment of alkaline reflux gastritis: An alternative to Roux-en-Y diversion. *Ann Surg* 1994; 219: 458.
922. Vogel SB, Hocking MP, Woodward ER. Clinical and radionuclide evaluation of Roux-Y diversion for postgastrectomy dumping. *Am J Surg* 1988; 155(1): 57-62.
923. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532.
924. von Lilienfeld-Toal H, Mackes KG, Kodrat G, Ochs H, Sonnenberg A. Plasma 25-hydroxyvitamin D and urinary cyclic AMP in German patients with subtotal gastrectomy (Billroth II). *Am J Digest Dis.* 1977; 22: 633-6.
925. Voutilainen M, Mantynen T, Kunnamo I, et al. Impact of clinical symptoms and referral volume on endoscopy for detecting peptic ulcer and gastric neoplasms. *Scand J Gastroenterol* 2000; 38:109.
926. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome: An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749.
927. Walther BS, Zilling T, von Holstein CS, Joelsson B. Total gastrectomy and oesophagojejunostomy with linear stapling devices. *Br J Surg* 1989; 76: 909-912.
928. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele GJr. et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583.
929. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, et al. Gastric carcinoma: does lymph node dissection alter survival? *J Am Coll Surg* 1996; 183: 616.
930. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, et al. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 177.
931. Wang HH, Antonioli DA, Goldman H. Comparative features of oesophageal and gastric adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 1986; 17: 482.
932. Wang HH, Wu MS, Shun CT et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and a high prevalence of Epstein Barr virus infection. *Hepatogastroenterology*, 1999; 46: 214.
933. Wang J, Hsieh J, Huang Y, et al. Endoscopic ultrasonography for preoperative locoregional staging and assessment of resectability in gastric cancer. *Clin Imaging* 1998; 22: 355.
934. Wang T, Dangler C, Chen D, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 36.
935. Wang TC, Goldenring JR, Dangler C, et al. Mice lacking secretory phospholipase A2 show altered apoptosis and differentiation with Helicobacter felis infection. *Gastroenterology* 1998; 14: 675.
936. Warren J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5
937. Wastell C, Nyhus LM, Donahue PE. Surgery of the esophagus, stomach and small intestine. 5th ed. Boston, New York, Toronto, London: Little, Braun and Co., 1995.
938. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 1976; 38: 232-243.

939. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH et al. Histological typing of oesophageal and gastric tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1990.
940. Watanabe S, Tsugane S, Yamaguchi N. Etiology. In: Sugimura T, Sasako M (eds.) Gastric Cancer. Oxford: Oxford University Press; 1997.
941. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:677-85
942. Watson RGP, Johnston CF, Sloan JM et al. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a well defined population—Northern Ireland 1970-1985. *Q J Med New Series*, 1989; 72: 647.
943. Watt PCH, Sloan JM, Kennedy TL. Changes in gastric mucosa after vagotomy and gastrojejunostomy for duodenal ulcer. *Br Med J*, 1983; 287: 1407.
944. Waugh JM, Hood RT Jr.. Gastric operations: a historical review I. *Q. Rev Surg Obstet Gynecol* 1953; 10: 201-214.
945. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet*, 1989; 44: 388.
946. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(4): 530-541
947. Wei HB, Wei B, Zheng ZH, Zheng F, Qiu WS, Guo WP, Wang TB, Xu J, Chen TF. Comparative study on three types of alimentary reconstruction after total gastrectomy. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(8): 1376-82.
948. Weil PH, Buchberger R. From Billroth to PCV: a century of gastric surgery. *World J Surg*. 1999; 23(7): 736-42.
949. Weinstein WM, Goldstein NS. Gastric dysplasia and its management. *Gastroenterology*, 1994; 107: 1543.
950. Weisbrodt NW, Green GM, Levan VH et al. Effect of pancreatic secretion on transit in bypassed loops of intestine in rats. *Dig Dis Sci* 1985; 31: 78-81.
951. Weisburger JH, Barnes WS, Czerniak R. Mutagens and carcinogens in food. In: Reddy BS and Cohen LA (eds.) *Micronutrients, Nonnutritive Dietary Factors, Cancer*. Boca Raton; CRC Press: 1986.
952. Wells C, Johnston JH. Revision to the Roux-en-Y anastomosis for post-gastrectomy syndromes. *Lancet* 1956; 2: 479-481.
953. Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 207-216.
954. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, et al. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity: Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *Br J Surg* 1999; 86: 529-535.
955. Wijnhoven BPL, Pignatelli M. E-cadherin-catenin: more than a sticky molecular complex. *Lancet*, 1999; 354: 356.
956. Williams CS, Smalley W, DuBois RN. Aspirin use and potential mechanism for colorectal cancer prevention. *J Clin Invest* 1997; 100: 1325.
957. Willems G, Bleiberg H. Proliferative changes in the gastric mucosa of patients with pernicious anemia. *Eur J Cancer* 1978; 23: 39
958. Williams NS, Bulstrode CJK, O'Connell PR. *Bailey & Love's Short Practice of Surgery*. 25th ed. United Kingdom, London: Edward Arnold Ltd, 2008; 1045-1079.
959. Wojtyczka A, Bergé B, Rümenapf G, Schwille PO, Ballanti P, Schreiber M, Fries W, Hohenberger W. Gastrectomy osteopenia in the rat: the role of vitamin B₁₂ deficiency and the type of reconstruction of the digestive tract. *Division of Experimental Surgery and Endocrine Research Laboratory, University of Clinical Science London*, 1998; 95: 735-744.
960. Wood G, Bates C, Brown R, et al. Intramucosal carcinoma of the gastric antrum complicating Ménétrier's disease. *J Clin Pathol* 1983; 36: 1071.

961. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology: Basic science. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Corazziari E, eds. *The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment: A Multinational Consensus*. McLean, VA: Degnon Associates, 2000; 31-90.
962. Woodward ER, Hocking MP. Postgastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am* 1987; 67:509-520.
963. World Cancer RF, American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC: The Institute; 1997.
964. World Health Organization. *Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation*. Geneva: World Health Organization; 2003.
965. Wu CY, Yeh HZ, Shih RTP, Chen GH. Aclinicopathologic study of mucinous gastric carcinoma including multivariate analysis. *Cancer*, 1998; 83: 1312.
966. Wyatt JL, Quirke P, Ward DC et al. Comparison of histological and flow cytometric parameters in prediction of prognosis in gastric cancer. *J Pathol*, 1989; 158: 195.
967. Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 88-94.
968. Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y, Endo K, Ikeda Y, Toh Y, Kohnoe S, Okamura T, Maehara Y. Postoperative morbidity/mortality and survival rates after total gastrectomy, with splenectomy/pancreaticosplenectomy for patients with advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(55): 298-302.
969. Yamao T, Shirao K, Ono H, et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 602-606.
970. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 110: 1744.
971. Yamashina M. A variant of early gastric carcinoma. Histologic and histochemical studies of early signet ring cell carcinomas discovered beneath preserved surface epithelium. *Cancer*, 1986; 58: 1333.
972. Yamashita Y, Toge T, Adrian TE. Gastrointestinal hormones in dumping syndrome and reflux esophagitis after gastric surgery. *J Smooth Muscle Res* 1997; 33: 37.
973. Yanai H, Noguchi T, Mizumachi S, et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut* 1999; 44:361.
974. Yang GCH, Rotterdam H. Mixed (composite) glandularendocrine cell carcinoma of the stomach. *Am J Surg Pathol*, 1991; 15: 592.
975. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
976. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T et al. Rate of detection of lymph node metastases is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer*, 1999; 85: 2119.
977. Yasui W, Oue N, Aung PP, Matsumura S, Shutoh M, Nakayama H. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 86-94.
978. Yeh J, Munn S, Plunkett T, et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: A case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 357.
979. Yeh K, Cheng A. Gastric cancer associated with acute disseminated intravascular coagulation: Successful initial treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin. *Br J Haematol* 1998; 100:769.
980. Yeo CJ, Peters JH, Dempsey DT, Klein AS, Pemberton JH. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
981. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Narushima Y, Murata K, Iwamoto K, Yashima R, Yamauchi H, Kikuchi S. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in

- gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 380-384.
982. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 370-375.
983. Yoon KA, Ku JL, Yang HK et al. Germ-line mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients. *J Hum Genet*, 1999; 44: 177.
984. Yoshida K, Manabe T, Tsunoda T et al. Early gastric cancer of adenosquamous carcinoma type: Report of a case and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*, 1996; 26: 252.
985. Yoshida MC, Wada M, Satoh H et al. Human HST-1 (HSTF-1) gene maps to chromosome band 11q13 and co-amplifies with the INT2 gene in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85: 4861.
986. Yoshida T, Sakamoto H, Terada M. Amplified genes in cancer in upper digestive tract. *Semin Cancer Biol* 1993; 4: 33-40.
987. Yoshikawa K, Maruyama K. Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J Clin Oncol* 1985; 15: 499-503.
988. Zea-Iriarte W, Sekine I, Itsuno M, et al. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps: A phenotypic study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 377.
989. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) - report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934.
990. Zherlov G, Koshel A, Orlova Y et al. New type of jejunalinterposition method after gastrectomy. *World J Surg* 2006; 30: 1475-1480.
991. Zininger MM, Collins WT. Extension of carcinoma of the stomach into the duodenum and oesophagus. *Ann Surg*, 1949; 130: 557.
992. Zittel TT, Zeeb B, Maier GW, Kaiser GW, Zwirner M, Liebich H, Starlinger M, Becker HD. High prevalence of bone disorders after gastrectomy. *Am J Surg* 1997; 174: 431-438.

IZBOR REKONSTRUKTIVNE PROCEDURE NAKON TOTALNE GASTREKTOMIJE ZBOG KARCINOMA ŽELUCA

SAŽETAK

Karcinom želuca je najčešća neoplazma gastrointestinalnog trakta. Iako se incidenca karcinoma želuca tokom proteklih decenija stalno smanjuje, još uvek je on drugi po veličini uzroka mortaliteta u svetu. Stopa preživljavanja nakon totalne gastrektomije kod karcinoma želuca je poboljšana zahvaljujući ranoj dijagnostici i naprednijim operativnim tehnikama. Nakon totalne gastrektomije i sistemske limfadenektomije, mnoge rekonstruktivne tehnike su razvijene u naporima da se maksimalno smanje simptomi koji nastaju gubitkom želudačne funkcije, poboljša fiziološko nutritivni status i obezbedi pacijentu brzo vraćanje u normalne svakodnevne aktivnosti. Istovremeno, metod gastrične rekonstrukcije bi trebao da bude tehnički lako izvodljiv sa minimalnim mogućim postoperativnim komplikacijama. Većina pacijenta nakon totalne gastrektomije razvija simptome postgastrektomijskog sindroma, u vidu disfagije, gorušice, refluks ezofagitisa, dijareje i gubitka telesne težine. Smanjeno vreme tranzita himusa kroz intestinum se okrivljuje kao glavni uzrok malasimilacije hranjivih nutrijenata. Deficijencije nutrijenata mogu nastati kao posledica narušene digestije i apsorpcije, a naročito proteina, masti i liposolubilnih vitamina na koje može uticati pankreatokocibalna asinhronija i nedostatak žučnih kiselina. Naročito je zapažena smanjena apsorpcija mikroelemenata koji se uglavnom apsorbuju u duodenumu, kao što su kalcijum i gvožđa. Ubrzani tranzit hrane kroz intestinum, takođe, smanjuje vreme apsorpcije kalcijuma, dok prisustvo steatoreje vodi formiranju nerastvorljivih kalcijumskih sapuna što može doprineti kalcijumskoj malapsorpciji. Nakon totalne gastrektomije često se razvija postgastrektomijska bolest kostiju u vidu osteomalacije ili osteoporoze zbog sniženog nivoa kalcijuma i 25-(OH) vitamina D u serumu. Deficit gvožđa, vitamina B₁₂ (cijanokobalamin) i folne kiseline u postoperativnom periodu nakon totalne gastrektomije uzrokuje pojavu različitih formi anemija. Kod većine pacijenata nakon totalne gastrektomije razvija se prekomerna bakterijska kolonizacija zbog nedostatka želudačne „kiseline barijere” i stagnacije himusa u aferentnoj jejunolnoj vijuzi, dovodeći do sindroma bakterijskog rasta: malapsorpcija masti, ugljenih hidrata, proteina i mikroelemenata. Prezervacija duodenalne pasaže hrane rekonstruktivnim procedurama bi trebalo da poboljša apsorpciju ovih nutrijenata, čak i u drugim segmentima intestinuma. Stoga, da bi se ublažili simptomi postgastrektomijskog sindroma i poboljšao postoperativni kvalitet života, pristupa se različitim rekonstruktivnim procedurama. Obzirom da je relativno jednostavna za izvođenje, respaja se ezofagus i jejunum, a može sprečiti refluks ezofagitis, Roux-en-Y rekonstrukcija je najčešća rekonstruktivna procedura koja se izvodi nakon totalne gastrektomije. Međutim, mnogi istraživači su ukazali na značaj rezervoarske funkcije želuca i prolaska hrane kroz duodenum, odnosno na postojanje duodenalne pasaže. Samim tim, razvile su se i rekonstruktivne procedure sa prezervacijom duodenalne pasaže interpozicijom između ezofagusa i duodenuma, odnosno, rekonstrukcija ezofagojejunostomom Roux-en-Y konfiguracija „double tract” i interpozicija izoperistaltičkim slobodnim jejunalnim segmentom po metodi Longmire-a. Procena kvaliteta života nakon totalne gastrektomije je važna činjenica ishoda postoperativnog toka. Prezervacija duodenalne pasaže kod rekonstrukcija nakon totalne gastrektomije rezultira boljom fiziološkom miksturom himusa sa žuči i pankreasnim sokom, normalizacijom fiziološke regulacije gastrointestinalnih hormona i adekvatnom nishodnom regulacijom crevne peristaltike, odnosno smanjenjem incidence nastanka postgastrektomijskog sindroma. Rekonstrukcije nakon totalne gastrektomije zbog karcinoma želuca sa prezervacijom duodenalne pasaže predstavljaju optimalni izbor u uspostavljanju ezofagointestinalnog kontinuiteta i poboljšanju postoperativnog kvaliteta života pacijenata.

THE CHOICE OF RECONSTRUCTIVE PROCEDURES AFTER TOTAL GASTRECTOMY FOR GASTRIC CANCER

SUMMARY

Stomach cancer is the most common neoplasm of the gastrointestinal tract. Although the incidence of gastric cancer in recent decades been steadily decreasing, it is still the second largest cause of mortality in the world. The survival rate after total gastrectomy for gastric cancer has been improved thanks to early diagnosis and improved operational techniques. After total gastrectomy and systemic lymphadenectomy, many reconstructive techniques have been developed in an effort to minimize the symptoms resulting loss of gastric function, improve physiological and nutritional status of the patient's rapid return to normal daily activities. At the same time, gastric reconstruction method should be technically easy to perform with minimal postoperative complications. Most patients after total gastrectomy develop symptoms postgastrectomy syndrome, dysphagia, heartburn, reflux esophagitis, diarrhea and weight loss. Reduced transit time through the intestine chyme is blamed as the main cause of malassimilation nutrient nutrients. Nutrient deficiencies may occur as a consequence of disturbed digestion and absorption of protein, fat and liposoluble vitamins that can affect pancreatico-cibal asynchrony and lack of bile acids. Especially notable is the decreased absorption of micronutrients, which are mainly absorbed in the duodenum, such as calcium and iron. The rapid transit of food through the intestine, also reduces the absorption of calcium, while the presence of steatorrhea leads to the formation of insoluble calcium soaps which can contribute calcium malabsorption. After total gastrectomy postgastrektomijska often develop bone disease in the form of osteomalacia or osteoporosis because of lower level of calcium and 25-(OH) vitamin D levels. Iron deficiency, vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) deficiency and folic acid deficiency in the postoperative period after total gastrectomy causes the emergence of different forms of anemia. In most patients after total gastrectomy developed excessive bacterial colonization due to lack of stomach „acid barrier,, and chyme stagnation in the afferent jejunum limb, leading to the syndrome of bacterial growth: malabsorption of fats, carbohydrates, protein and micronutrients. Preservation of duodenal passage of food reconstructive procedures should improve the absorption of these nutrients, even in other intestinal segments. Therefore, in order to alleviate the symptoms of postgastrectomy syndromes and improved postoperative quality of life, access to a variety of reconstructive procedures. Since it is relatively simple to perform, it switches the esophagus and jejunum, and may prevent reflux esophagitis, Roux-en-Y reconstruction is the most common reconstructive procedure that is performed after total gastrectomy. However, many researchers have pointed to the importance of the reservoir function of the stomach and duodenum through the passage of food, and the presence of duodenal passage. Therefore, have been developed and reconstructive procedures with preservation of duodenal passage interposition between the esophagus and duodenum, respectively, reconstruction esophagojejunostomy Roux-en-Y configuration „double tract,, isoperistaltic interposition and free jejunal segment by the method of Longmire's. Quality of life after total gastrectomy is an important fact outcomes postoperative course. Preservation of duodenal passage of reconstruction after total gastrectomy results in better physiological mixture chyme with bile and pancreatic juice, normalization of physiological regulation of gastrointestinal hormones and adequate intestinal motility by down regulating or decrease the incidence of occurrence postgastrectomy syndrome. Reconstruction after total gastrectomy for gastric cancer with duodenal passage preservation of an optimal choice in establishing esophagus-intestinal continuity and improvement of postoperative quality of life of patients.

BIOGRAFIJA

Osnovni podaci:

Ignjatović Nebojša

Datum i mesto rođenja:

02.08.1967. godine, Leskovac

Naučna oblast i doktorska disertacija:

Medicina

Digestivna hirurgija

Obrazovanje:

Naziv specijalizacije:

Opšta hirurgija

Godina i mesto polaganja:

novembar 2000. godine

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Naziv uže specijalizacije:

Digestivna hirurgija

Godina i mesto polaganja:

jun 2011. godine

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Naziv završenog fakulteta:

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Studijska grupa - medicina

maj 1994. godine

Magistarijum:

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Hirurgija, Vaskularna hirurgija

februar 2003. godine

PRILOG 1. SPECIMEN UPITNIKA EORTC QLQ-C30



EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

--	--	--	--	--

Your birthdate (Day, Month, Year):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Today's date (Day, Month, Year):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble <u>doing</u> strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4

Please go on to the next page

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
16. Have you been constipated?	1	2	3	4
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

PRILOG 2. SPECIMEN UPITNIKA EORTC QLQ-STO22



EORTC QLQ – STO22

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31. Have you had problems eating solid foods?	1	2	3	4
32. Have you had problems eating liquidised or soft foods?	1	2	3	4
33. Have you had problems drinking liquids?	1	2	3	4
34. Have you had discomfort when eating?	1	2	3	4
35. Have you had pain in your stomach area?	1	2	3	4
36. Have you had discomfort in your stomach area?	1	2	3	4
37. Did you have a bloated feeling in your abdomen?	1	2	3	4
38. Have you had trouble with acid or bile coming into your mouth?	1	2	3	4
39. Have you had acid indigestion or heartburn?	1	2	3	4
40. Have you had trouble with belching?	1	2	3	4
41. Have you felt full up too quickly after beginning to eat?	1	2	3	4
42. Have you had trouble enjoying your meals?	1	2	3	4
43. Has it taken you a long time to complete your meals?	1	2	3	4
44. Have you had a dry mouth?	1	2	3	4
45. Did food and drink taste different from usual?	1	2	3	4
46. Have you had trouble with eating in front of other people?	1	2	3	4
47. Have you been thinking about your illness?	1	2	3	4
48. Have you worried about your weight being too low?	1	2	3	4
49. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
50. Have you worried about your health in the future?	1	2	3	4
51. Have you lost any hair?	1	2	3	4
52. Answer this question only if you lost any hair: If so, were you upset by the loss of your hair?	1	2	3	4