

Lek. med. Arkadiusz Spychała

Ocena poprawy diagnostyki i wyników leczenia chirurgicznego
raka żołądka w okresie 25 lat

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Prof. zw. dr hab. Paweł Murawa

Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Jan Bręborowicz

I Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej
Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu
Ordynator oddziału: Prof. zw. dr hab. Paweł Murawa

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na
podstawie decyzji numer DEC-2011/01/N/NAZ4/01727

Poznań 2013

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem rozprawy doktorskiej pt.: **”Ocena poprawy diagnostyki i wyników leczenia chirurgicznego raka żołądka w okresie 25 lat”**

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną nie naruszając praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych, a założona przeze mnie płyta CD zawiera elektroniczny zapis przedstawionej przeze mnie pracy.

Jednocześnie oświadczam, że nieodpłatnie udzielam Uniwersytetowi Medycznemu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu licencji do korzystania z wyżej wymienionej pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych w zakresie obrotu nośnikami, na których pracę utrwalono przez: wprowadzenie do obrotu, użyczenie lub najem egzemplarzy w postaci elektronicznej a nadto upoważniam Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do przechowywania i archiwizowania pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz do jej zwielokrotniania i udostępniania w formie elektronicznej oraz drukowanej.

Arkadiusz Sychała

Data, podpis.....

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi Panu Prof. zw. dr hab. Pawłowi Murawie za cierpliwość, systematyczną motywację, poświęcony czas, cenne uwagi oraz okazaną życzliwość.

Szczególne wyrazy wdzięczności składam mojej Żonie i Rodzicom za ich wiarę, miłość i wsparcie.

Spis treści

1. Wstęp.....	6
1.1 Wprowadzenie.....	6
1.2 Historia leczenia raka żołądka.....	7
1.3 Epidemiologia i etiopatogeneza.....	8
1.4 Genetyka.....	11
1.5 Objawy raka żołądka.....	13
1.6 Diagnostyka raka żołądka.....	14
1.7 Patomorfologia.....	15
1.8 Układ chłonny i jego znaczenie w leczeniu raka żołądka.....	22
1.9 Leczenie chirurgiczne raka żołądka.....	25
1.10 Limfadenektomia w leczeniu raka żołądka.....	27
1.11 Rekonstrukcja przewodu pokarmowego w resekcjach żołądka.....	30
1.12 Leczenie systemowe raka żołądka – przed i pooperacyjne	32
2. Cel pracy	34
3. Materiał i metoda.....	35
3.1 Charakterystyka ogólna grupy badawczej.....	35
3.2 Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego.....	36
3.3 Zabieg operacyjny.....	36
3.4 Ocena histopatologiczna.....	38
3.5 Chemioterapia i Radioterapia.....	39
3.6 Analiza statystyczna.....	40
4. Wyniki.....	41

4.1 Porównanie resekcyjności i stopnia zaawansowania raka żołądka w latach 1986-1997 oraz 1998-2010.	41
4.2 Wyniki leczenia pacjentów z rakiem żołądka operowanych w latach 1986-1997 oraz 1998-2010.....	43
4.3 Analiza niekorzystnych czynników prognostycznych u pacjentów z rakiem żołądka operowanych w latach 1998-2010 ze szczególnym uwzględnieniem układu chłonnego.....	44
4.4 Wyniki wtórnej oceny regionalnego układu chłonnego u chorych operowanych w latach 1998-2010 z powodu raka żołądka.....	48
5. Dyskusja.....	57
5.1 Wstęp.....	57
5.2 Ocena resekcyjności, stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia raka żołądka.....	57
5.3 Analiza czynników prognostycznych w raku żołądka ze szczególnym uwzględnieniem stanu układu chłonnego.....	64
5.4 Mikroprzerzuty i izolowane komórki nowotworowe	68
6. Wnioski	74
7. Streszczenie.....	75
8. Abstract.....	77
9. Piśmiennictwo.....	79
10. Wykaz skrótów.....	94
11. Spis tabel i rycin.....	96

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Rak żołądka stanowi ogóln światowy problem medyczny, pomimo iż od początku lat osiemdziesiątych dwudziestego wieku na całym świecie obserwuje się spadek zachorowalności na ten nowotwór. Rocznie na całym świecie raka żołądka diagnozuje się u 1 miliona pacjentów. Jednak to nie zachorowalność, ale złe rokowanie i w konsekwencji wysoki wskaźnik śmiertelności decyduje, iż nowotwór ten stanowi istotny problem kliniczny.

Rak żołądka charakteryzuje się brakiem wczesnych objawów, które nawet jeżeli wystąpią, kojarzone są często z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. W momencie, gdy pojawiają się typowe objawy, świadczą one o zaawansowanym stadium choroby. Pomimo szerokiego panelu możliwości diagnostycznych, które stały się powszechnie dostępne w ostatnich latach w Polsce i Europie, odsetek wykrywanych wczesnych stadiów raka żołądka jest nadal niski.

Podstawową metodą leczenia tego nowotworu jest leczenie chirurgiczne, choć w ostatnich latach podkreśla się coraz większą rolę uzupełniającej chemioterapii i radioterapii. Wyniki leczenia raka żołądka pozostają niezadowolające. Stąd właściwa diagnostyka, określenie stopnia zaawansowania i wybór optymalnej metody terapeutycznej odgrywają kluczowe znaczenie dla osiągnięcia najlepszych wyników leczenia.

1.2 Historia leczenia raka żołądka

Pierwsze wzmianki dotyczące raka żołądka pochodzą z Papirusa Eberyisa, który powstał 1600 lat przed naszą erą oraz prac Galena datowanych na drugi wiek naszej ery. Następnie, z uwagi na obowiązujący w średniowieczu zakaz wykonywania badania pośmiertnego, cała wiedza medyczna była oparta głównie na dziełach Hipokratesa. Dopiero z nastaniem renesansu medycyna zaczęła przeżywać swój prawdziwy rozwój. Jednak historia leczenia chirurgicznego raka żołądka rozpoczyna się dopiero w roku 1879 we Francji, gdzie Jules Emile Pean dokonuje pierwszej częściowej resekcji tego narządu, jednak pacjent umiera w 5 dobie po operacji (104). Rok później w Chełmnie w utworzonym przez siebie szpitalu Ludwik Rydygier podejmuje kolejną próbę usunięcia odźwiernika wraz z guzem, również zakończoną niepowodzeniem. Pacjent umiera dwanaście godzin po operacji (116). Pierwszą zakończoną sukcesem próbę częściowej resekcji żołądka wykonał Theodor Billroth w Wiedniu 22 stycznia 1881 roku. Pacjentką była 43-letnia kobieta z objawami wysokiej niedrożności przewodu pokarmowego oraz wyczuwalnym w nadbrzuszu guzem. Dzień przed operacją żołądek pacjentki został wypłukany 14 litrami wody. Po znieczuleniu pacjentki mieszaniną chloroformu, alkoholu i eteru Billroth przez 11 centymetrowe cięcie w powłokach usunął odźwiernik wraz z guzem. Ciągłość przewodu pokarmowego została odtworzona poprzez zespolenie żołądka z dwunastnicą przy użyciu 54 jedwabnych szwów. Guz został opisany jako pęcherzykowy, galaretowaty, z zajętymi węzłami chłonnyymi, dzisiaj na podstawie opisu makroskopowego zostałby określony jako T3 N+. Chora została wypisana do domu w 26 dobie po operacji, jednak zmarła 4 miesiące później z powodu wznowy procesu nowotworowego (7). Szesnaście lat później Karl Schlatter wykonał w Zurychu pierwszą całkowitą resekcję żołądka z powodu raka. Pacjentką była 56-letnia chora Anna Zandis z rakiem żołądka, u której wykonano zespolenie przełykowo-jelitowe. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, niestety po roku chora zmarła z powodu wznowy węzłowej oraz przerzutów do opłucnej (122). Od czasu tych pionierskich zabiegów w literaturze opisano wiele technik i modyfikacji całkowitej resekcji żołądka. Na początku lat dwudziestych XX w. całkowita resekcja żołądka obarczona była wysokim odsetkiem powikłań oraz śmiertelnością sięgającą prawie 90%. Dzięki znacznemu postępowi w zakresie chirurgii, anestezjologii i aseptyki na początku lat sześćdziesiątych XX w. udało się obniżyć ilość powikłań oraz śmiertelność do poziomu 10-30%. Obecnie śmiertelność okołoperacyjna oraz powikłania pooperacyjne dotyczą jedynie kilku procent pacjentów.

W Polsce zwolennikiem całkowitej resekcji żołądka był docent Jerzy Borszewski, kierownik III Kliniki Chirurgii w Szpitalu Miejskim im. J. Strusia w Poznaniu. W publikacji z 1956 roku na materiale własnym podaje śmiertelność pooperacyjną na poziomie 33% (12). Jednak dopiero w latach osiemdziesiątych XX w. na szeroką skalę zaczęto stosować całkowitą resekcję żołądka. Jako pierwsi szeroko wdrożyli tę metodę profesor Tadeusz Popiela z Krakowa oraz profesor Paweł Murawa z Poznania. W ciągu ostatnich stu lat dokonał się ogromny postęp w technice całkowitej resekcji żołądka. Obecnie zabieg ten uważany jest za bezpieczny, a stosunkowo niewielka ilość powikłań oraz niska śmiertelność związana z operacją sprawiły, iż stał on się złotym standardem w leczeniu raka żołądka.

Od początku w historii leczenia raka żołądka powiększone węzły chłonne związane były ze znacznym zaawansowaniem choroby i złym rokowaniem. Jako pierwszy asystent dr Williama Mayo opisał wyczuwalną masę w okolicy pępka, którą mylnie uważano za węzeł chłonny – Sister Mary Joseph nodule (111). Następnie powiększone nieregionalne węzły chłonne związane ze znacznym zaawansowaniem raka żołądka opisano jako: węzeł Virchowa - powiększony węzeł chłonny nadobojczykowy po stronie lewej oraz Irisch node - przerzutowy węzeł chłonny w obrębie dołu pachowego (6). Idea usuwania układu chłonnego miała swój początek wraz z ogłoszeniem przez Williama Handleya teorii, iż guz pierwotny poprzez swój wzrost nacieka układ chłonny co powoduje powstanie przerzutów w obrębie węzłów chłonnych. Jako pierwsi wykorzystali tę teorię Halstead i Mayer w raku piersi do wykonania radykalnej mastektomii wraz z układem chłonnym. Jan Mikulicz Radecki jako pierwszy w 1889 roku zaproponował ideę rozszerzonej limfadenektomii w raka żołądka z usunięciem dystalnego odcinka trzustki (44,87). Jednak dopiero w 1951 Mcnear opisał gastrektomię z wykonaną en-block limfadenektomią a Logan w 1963 resekcję przełyku en-block z limfadenektomią (139). Od czasu wykonanych pierwszych historycznych zabiegów idea usuwania układu chłonnego nie zmieniła się. Obecnie dyskutowany jest zakres jej wykonywania w aspekcie wpływu na przeżycie i rokowanie pacjenta.

1.3 Epidemiologia i etiopatogeneza

Rak żołądka jest czwartym co do częstości nowotworem złośliwym na świecie, a drugim co do częstości zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe (35). W Polsce na podstawie danych z GLOBOCAN w 2008 roku na raka żołądka zachorowało 5929 osób, natomiast zmarło 5573 chorych (50). W Wielkopolsce na raka żołądka w 2010 roku zachorowało 327 mężczyzn oraz 180 kobiety (98).

Największa zachorowalność na raka żołądka występuje w krajach azjatyckich, zwłaszcza w Japonii oraz Ameryce Południowej i Europie Wschodniej. W ciągu ostatnich 50 lat obserwuje się spadek zachorowalności na raka żołądka zarówno w Polsce jak i w Europie. Powyższy fakt można tłumaczyć w dwojaki sposób, po pierwsze skuteczną eradykacją infekcji *Helicobacter pylori*, a po drugie zmianą sposobu odżywiania. W roku 1994 uznano infekcję *H. pylori* za czynnik rakotwórczy, predysponujący do rozwoju raka żołądka u ludzi (57). *H. pylori* kolonizuje śluzówkę żołądka u 50% populacji na całym świecie, a poziom infekcji sięga nawet 70% w krajach rozwijających się (106,107,131,132,133,140,148,150). W Polsce, podobnie jak w krajach Europy wschodniej, poziom infekcji szacowany jest na około 73%, a u chorych powyżej 25 roku życia sięga 85-95% (86). Według niektórych badaczy aż 75% wszystkich raków żołądka powstaje na podłożu tej infekcji (103). Obecność bakterii jest konieczna, jednak niewystarczająca do zapoczątkowania procesu kancerogenezy, co tłumaczy fakt, iż nie u każdej osoby, która ma infekcję dojdzie do powstania nowotworu. Dzieje się tak z uwagi na zróżnicowaną zjadliwość bakterii uwarunkowaną obecnością różnych genów/genotypów. Udowodniono, iż szczepy posiadające gen *vacA* składający się z regionów *s1* i *m1* są bardziej wirulentne niż szczepy *vacA s2* i *m2*. Większa zjadliwość pierwszych szczepów związana jest z produkcją większej ilości toksyn wywołujących stan zapalny, a w konsekwencji zniszczenie nabłonka ściany żołądka, co skutkuje zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka tego narządu. Również obecność genu *cagA* w genomie *H. pylori* związana jest ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia raka żołądka niż infekcja szczepami *cagA* ujemnymi (41). Ponad 90% szczepów *H. pylori* występujących w Azji wschodniej zawiera gen *cagA*, natomiast w krajach zachodnich aż 40% nie zawiera powyższego genu (148,149).

Infekcja *H. pylori* związana jest nie tylko z występowaniem raka żołądka, ale również z powstawaniem chłoniaka typu MALT, zaliczanego do grupy chłoniaków B-komórkowych. Hussell i wsp. udowodnili, iż klonalna proliferacja limfocytów B powstaje pod wpływem limfocytów T stymulowanych przez antygeny *H. pylori* (56). Powyższą tezę potwierdza obserwacja kliniczna regresji chłoniaka typu MALT po przeprowadzonej eradykacji *H. pylori*. We wczesnych stadiach zaawansowania chłoniaków typu MALT o niskim stopniu złośliwości w leczeniu uważa się za wystarczającą antybiotykoterapię mającą na celu eliminację *H. pylori*. Analiza 30 badań wykazała, iż to postępowanie pozwoliło uzyskać remisję u 78% pacjentów, a ryzyko wznowy w okresie roku wyniosło jedynie 2% (158). Eradykacja *H. pylori* mająca zasadnicze znaczenie w leczeniu chłoniaka typu MALT, w przypadku raka żołądka efekty przynosi tylko, kiedy nie doszło do zapoczątkowania procesu kancerogenezy. Już

u chorych ze zmianami przednowotworowymi w żołądku wyeliminowanie infekcji H. pylori nie miało wpływu na przebieg choroby (145). Konieczne są dalsze badania w celu określenia grupy chorych, u których eradykacja H. pylori przyniesie korzyści. Analogiczna sytuacja występuje w przypadku raka szyjki macicy, do powstania którego przyczynia się infekcja wirusami brodawczaka ludzkiego. Udało się opracować szczepionkę, która zapobiega infekcji, a w konsekwencji może przyczynić się do zmniejszenia ilości występowania raków szyjki macicy. Podobnie, poszukuje się szczepionki przeciwko Helicobacter pylori. Jeżeli udałoby się ograniczyć ilość infekcji, mogłoby to w konsekwencji spowodować zmniejszenie skali problemu, którym jest obecnie rak żołądka.

W procesie powstawania raka żołądka duże znaczenie ma także dieta (37). Poznane są nawyki żywieniowe, których przestrzeganie ma ochronny wpływ na rozwój nowotworów żołądka. Zalicza się do nich spożywanie dużej ilości warzyw i owoców (wysoka podaż witaminy C, tokoferolu oraz beta-karotenu), ograniczenie spożycia soli oraz pokarmów wędzonych i smażonych, zawierających duże stężenia nitrozoamin. Zdecydowana poprawa jakości przechowywania pokarmów w XX wieku, dzięki upowszechnieniu lodówek oraz zamrażarek spowodowała spadek zużycia soli oraz ograniczenie spożycia wędzonych pokarmów. Z kolei wzrost spożycia warzyw i owoców wynika z coraz większej świadomości społeczeństwa oraz licznych kampanii promujących zdrowy styl życia (4,37,40,63,79,105).

Do innych czynników ryzyka rozwoju raka żołądka należą: palenie tytoniu, spożywanie dużych ilości alkoholu, otyłość oraz brak aktywności fizycznej (17,77,89,127,135). Wszystkie te nawyki i zachowania stanowią wyzwanie dla profilaktyki chorób w XXI wieku.

Wyróżnia się dwa zasadnicze typy raka żołądka, postać epidemiczną i endemiczną, które korelują z klasyfikacją histopatologiczną wg Laurena:

- postać epidemiczna – to według klasyfikacji Laurena typ jelitowy, którego występowanie uzależnione jest od czynników środowiskowych oraz nawyków żywieniowych; zlokalizowany jest zazwyczaj w dystalnej części żołądka, a spadek zachorowalności na raka żołądka związany jest głównie z tą postacią nowotworu, występuje częściej u ludzi starszych;
- postać endemiczna – to według klasyfikacji Laurena typ rozlany, który wykazuje mniejszą zależność od czynników środowiskowych, na co wskazuje częstsze występowanie tej postaci raka u ludzi w młodszym wieku, częstotliwość

występowania tej postaci raka nie ulega zmniejszeniu pomimo ogólnej tendencji spadkowej zachorowalności na raka żołądka, częściej spotykamy tę formę raka u kobiet i osób z grupą krwi A;

1.4 Genetyka

Najbardziej znanym przykładem rodzinnego występowania raka żołądka była rodzina cesarza Napoleona Bonaparte. Zarówno ojciec jak i dziadek Napoleona zmarli z powodu raka żołądka, a dziedziczona w ten sposób mutacja spowodowała śmierć nie tylko samego cesarza, ale również czwórki jego rodzeństwa. Dnia 27 kwietnia 1821 roku ciężko chory Napoleon zwrócił się z prośbą do swojego osobistego lekarza Francesco Antommarchiego, aby ten po śmierci otworzył jego ciało, zbadał żołądek, a szczegółowy opis badania przekazał jego synowi. W zachowanym opisie sekcji zwłok przeprowadzonej po śmierci Napoleona, Antommarchi opisuje zmianę wielkości 10 centymetrów w obrębie żołądka oraz liczne powiększone węzły chłonne w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej (36,48).

Obecnie coraz większą uwagę zwraca się na genetyczne podłoże choroby nowotworowej żołądka oraz jego implikacje kliniczne. Około 10% pacjentów z rozpoznaniem rakiem żołądka ma potwierdzone rodzinne występowanie tego nowotworu (58,76). Zaproponowano następujące kryteria rozpoznania dziedzicznego raka żołądka:

- w rodzinie występują przynajmniej dwa zweryfikowane histopatologicznie zachorowania na raka żołądka u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia i chociaż jeden z raków żołądka został rozpoznany u osoby przed 50. rokiem życia
- w rodzinie wystąpiły przynajmniej trzy zweryfikowane histopatologicznie zachorowania na rozlanego raka żołądka wśród krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, niezależnie od wieku osób u których je rozpoznano.

Nadal nie są znane mechanizmy genetyczne odpowiadające za powstanie raka żołądka. Najlepiej poznaną i zbadaną mutacją, która odpowiada za rozwój dziedzicznego rozlanego raka żołądka (*HDGC – Hereditary Diffuse Gastric Cancer*) jest mutacja genu *CDH1*, który koduje białko E-kadherynę, niezbędną do utrzymania właściwej architektury nabłonka wyściełającego żołądek. Mutacja ta odpowiada za powstanie 1-3% wszystkich raków

żołądka (130). Wykrywana jest w 50% rodzin, które spełniają powyższe kryteria rozpoznania dziedzicznego raka żołądka (99). Zarówno u kobiet jak i mężczyzn ze stwierdzoną mutacją CDH1 istnieje takie samo ryzyko rozwoju raka żołądka. Ponadto kobiety ze stwierdzoną mutacją mają 60% ryzyko rozwoju zrazikowego raka piersi (36). Obecnie jedyną opcją dla pacjentów ze stwierdzoną mutacją CDH1 jest usunięcie żołądka. W ośrodku Genetyki Medycznej w Szczecinie, gdzie zebrano w bazie 100 rodzin z agregacją rozlanego raka żołądka, wśród żadnej nie wykryto mutacji genu CDH1 (69). W literaturze opisywane są przypadki wykonywania profilaktycznej gastrektomii u pacjentów z potwierdzoną mutacją z uwagi na fakt, iż u ponad 80% chorych z tą mutacją dojdzie do rozwoju raka żołądka (42). Przeżycie 5-letnie pacjentów, u których doszło do powstania raka żołądka na bazie mutacji CDH1, pomimo ścisłego programu kontroli, wynosi poniżej 20% (97). Obecnie nie ma określonego optymalnego wieku wykonania gastrektomii w tej grupie pacjentów, jednak większość autorów uważa, iż zabieg powinien być wykonany po ukończeniu osiemnastego roku życia.

Zwiększone ryzyko występowania raka żołądka zostało stwierdzone w wielu zespołach zaburzeń genetycznych predysponujących do powstania nowotworów takich jak: zespół Lyncha II, zespół Peutz-Jeghersa, zespół Li-Fraumeni, dziedziczny rak piersi i jajnika, rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP), polipowatość młodzieńcza i zespół Cowdena (69). W pozostałych przypadkach nie zidentyfikowano dotąd genów odpowiadających za rodzinne występowanie raka żołądka, trwają badania mające na celu identyfikację zmian odpowiadających za powstanie tego nowotworu.

Na powstanie raka żołądka może mieć wpływ również określona predyspozycja organizmu do odpowiedzi na infekcję H. Pylori, która jest pierwszym etapem kancerogenezy. W następstwie organizm generuje określoną odpowiedź, uzależnioną od ekspresji wielu genów. Geny mogące wpływać na interakcje między bakterią a nabłonkiem żołądka to między innymi TLR4, CD14, NOD2 (49). Po wystąpieniu infekcji rozwój nowotworu uzależniony jest od nasilenia reakcji zapalnej modelowanej przez liczne interleukiny i inne cytokiny prozapalne. Ważne na tym etapie są czynniki ochronne nabłonka, takie jak regulacja produkcji śluzu czy transdukcja sygnału kodowana przez geny MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, TFF1, TFF2, TFF3 oraz wiele innych (117). Na każdym etapie większa lub mniejsza ekspresja określonego genu może być związana z podwyższonym lub obniżonym ryzykiem powstawania nowotworu żołądka.

Ponadto badania molekularne dostarczyły dowodów, iż rak żołądka nie jest tylko wynikiem oddziaływania czynników środowiskowych i określonych wariantów genetycznych, ale jest

również efektem nagromadzenia zmian genetycznych i epigenetycznych, które odgrywają zasadniczą rolę w niszczeniu komórek nabłonka i powstawaniu guza.

1.5 Objawy raka żołądka

Z uwagi na różnorodną i niecharakterystyczną symptomatologię rak żołądka sprawia duże trudności diagnostyczne. Objawy raka żołądka są niespecyficzne, a we wczesnych stadiach choroby często niezauważalne przez pacjentów. Nawet w zaawansowanych stadiach choroby objawy mogą mieć niewielkie nasilenie (8). We wczesnym stadium raka objawy są często identyczne z objawami choroby wrzodowej, zapalenia błony śluzowej żołądka czy refluksu żołądkowo-przełykowego, dlatego przez większość chorych są lekceważone. Dopiero stopniowe nasilenie się dolegliwości oraz brak poprawy po leczeniu zachowawczym skłania lekarzy pierwszego kontaktu do poszerzenia diagnostyki lub skierowaniu chorego do specjalisty. Opóźnienie w wykonywaniu badań endoskopowych prowadzi do wykrywania zaawansowanych postaci tego nowotworu. Najbardziej typowe objawy raka żołądka w momencie rozpoznania to ból charakterystyczny dla choroby wrzodowej zgłaszany przez 80% pacjentów oraz spadek masy ciała obserwowany u 56% chorych (69). W przypadku zaawansowanego raka żołądka mogą pojawiać się dolegliwości bólowe w nadbrzuszu, osłabienie, niedokrwistość, smoliste stolce oraz okresowo wymioty treścią fusowatą. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić wyczuwalny guz w nadbrzuszu, powiększony przerzutowy węzeł chłonny w lewym dole nadobojczykowym, zwany węzłem Virchowa, zmiany przerzutowe w okolicy pępka, wodobrzusze, a u kobiet w badaniu ginekologicznym guz Krukenberga. Wszystkie wymienione objawy świadczą o zaawansowanym stadium choroby (8,69). Rak żołądka może być również przyczyną stanów nagłych wymagających pilnej interwencji chirurgicznej, takich jak krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego czy perforacja guza. Z uwagi na duże rozmiary żołądka oraz jego możliwości adaptacji niedrożność przewodu pokarmowego, jako efekt zamknięcia jego światła przez guz, występuje stosunkowo późno. Jednak w przypadku lokalizacji w obrębie wpustu bądź odźwiernika, gdzie światło żołądka jest mniejsze niż w pozostałych częściach, znacznie wcześniej mogą pojawić się trudności z pasażem pokarmów.

1.6 Diagnostyka raka żołądka

Metodą z wyboru w rozpoznaniu raka żołądka jest wykonanie badania endoskopowego z pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej. W każdym przypadku,

gdy chory zgłasza dolegliwości ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, konieczne jest wykonanie badania endoskopowego wraz z biopsją. Jedynie 10-15% gastrokopii wraz z biopsją daje wynik fałszywie ujemny. W przypadku wątpliwości należy powtórzyć badanie i ponownie pobrać wycinki. Badanie radiologiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego z użyciem podwójnego kontrastu również pozwala na wykrycie zmian w obrębie błony śluzowej żołądka. Czułość diagnostyczna tej metody wynosi ponad 90% (69). Należy podkreślić, iż jest to badanie obowiązkowe przy podejrzeniu linitis plastica. Rozpoznanie histopatologiczne zmiany w obrębie żołądka jest podstawą dalszej diagnostyki i leczenia.

Po uzyskaniu rozpoznania raka żołądka określenie stopnia zaawansowania choroby pozwala na zaplanowanie i wdrożenie optymalnego sposobu leczenia, co ma wpływ na odległe wyniki leczenia raka żołądka. Dostępny jest szeroki panel badań diagnostycznych pozwalających na określenie stadium choroby. Jednym z najważniejszych elementów oceny jest ocena stopnia nacieku guza na kolejne warstwy ściany żołądka – cecha T klasyfikacji TNM oraz stan regionalnego układu chłonnego – cecha N tej samej klasyfikacji. W trakcie diagnostyki przedoperacyjnej należy również wykluczyć obecność przerzutów odległych (cecha M klasyfikacji TNM).

Endoskopowa ultrasonografia (EUS) jest badaniem, które osiąga dokładność do 92% w ocenie stopnia zaawansowania guza oraz do 95% w ocenie regionalnego układu chłonnego (14,136). W Polsce badanie to nie jest powszechnie dostępne. Tomografia komputerowa w ocenie stopnia zaawansowania guza osiąga nieco niższą dokładność niż EUS, wynoszącą od 43% do 82%, jednak jej użycie pozwala na dokładną ocenę obecności przerzutów odległych (101,129). Kolejną opcją diagnostyczną jest wykonanie badania emisyjnej pozytronowej tomografii komputerowej (PET-CT). W raku żołądka badanie to ma ograniczone zastosowanie, szczególnie u chorych z rozpoznaniem rozlanym i/lub śluzowym typem nowotworu z uwagi na niski wychwyty znacznika. W ocenie stanu układu chłonnego badanie PET-CT ma w porównaniu do tomografii komputerowej wyższą specyficzność, odpowiednio 92% i 62%, jednak niższą czułość, odpowiednio 56% i 78%. Również w ocenie rozsiewu wewnątrz jamy brzusznej badanie PET-CT wykazuje niższą czułość niż badanie tomografii komputerowej (21). Z kolei wykonanie diagnostycznej laparoskopii pozwala na identyfikację przerzutów u 30% pacjentów, u których przerzuty nie były widoczne w badaniach obrazowych (72). Do głównych ograniczeń diagnostycznej laparoskopii należy dwuwymiarowy obraz, ograniczona ocena wątroby pod kątem przerzutów oraz brak możliwości dokładnej oceny układu chłonnego.

Natomiast diagnostyczna laparoscopia w porównaniu z laparotomią w zaawansowanym nieoperacyjnym raku żołądka wiąże się z krótszym pobytem pacjenta w szpitalu oraz niższą śmiertelnością okołoperacyjną. Pomimo korzyści płynących z wykonania diagnostycznej laparoskopii, dane literaturowe pokazują, iż jest ona stosowana tylko u około 8% pacjentów z rakiem żołądka (16,120).

1.7 Patomorfologia

Nowotwory złośliwe żołądka zgodnie z obowiązującą klasyfikacją WHO 2010 możemy podzielić na nowotwory: nabłonkowe, neuroendokrynne, mezenchymalne, chłoniaki oraz guzy przerzutowe do żołądka. Najczęściej występującym nowotworem złośliwym w obrębie żołądka jest rak żołądka. Zgodnie z klasyfikacją wyróżniamy następujące postacie raka żołądka: *adenocarcinoma: papillary adenocarcinoma, tubular adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, poorly cohesive carcinoma, mixed adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma, carcinoma with lymphoid stroma, hepatoid adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, undifferentiated carcinoma*. Drugą największą grupą nowotworów złośliwych występujących w żołądku są chłoniaki, które odpowiadają za 5-10% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. Wśród chłoniaków żołądka wyróżnia się: *Diffuse large B-cell lymphoma, Mantle cell lymphoma, Marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)*. Najczęściej występującą postacią jest MALT lymphoma, który odpowiada za 30-60% rozpoznań chłoniaków żołądka i jest związany z infekcją *Helicobacter pylori*. Kolejną grupą nowotworów złośliwych występujących w obrębie żołądka są nowotwory neuroendokrynne. Wśród tej grupy wyróżniamy: *Neuroendocrine tumor (NET): NET G1 (carcinoid), NET G2; Neuroendocrine carcinoma (NEC): Large cell NEC, Small cell NEC; Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC); EC cell serotonin-producing NET; Gastrin-producing NET (gastrinoma)*. W przeszłości guzy neuroendokrynne występowały z częstością 0,002-0,1 na 100 000 pacjentów na rok i odpowiadały za 0,3% wszystkich nowotworów złośliwych żołądka. Obecnie uważa się, iż guzy neuroendokrynne żołądka stanowią 11-41% wszystkich guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Ostatnie badania ich występowania pokazują częstość 0,18-0,24 na 100 000 pacjentów na rok. W ciągu ostatnich kilku lat częstość występowania guzów neuroendokrynnych żołądka wykazuje tendencje wzrostowe. Ostatnią grupą nienabłonkowych nowotworów żołądka są nowotwory mezenchymalne. Wyróżnić możemy następujące postacie: *Glomous tumour;*

Granular cell tumour; Leiomyoma; Plexiform fibromyxoma; Schwannoma; Inflammatory myofibroblastic tumour; Gastrointestinal stromal tumour: benign, uncertain malignant potential, malignant; Kaposi sarcoma; Leiomyosarcoma; Synovial sarcoma. Najczęstszym nowotworem mezenchymalnym w obrębie żołądka jest Gastrointestinal stromal tumour (GIST). Odpowiada on za 2,2% wszystkich nowotworów złośliwych żołądka. Występuje najczęściej u starszych osób pomiędzy 60-65 rokiem życia, bez wyraźnej predylekcji co do płci. Ostatnią grupą nowotworów złośliwych w żołądka są przerzuty z innych narządów. W badaniach autopsyjnych przerzuty w żołądka z innych lokalizacji dotyczyły 0,2-1,4% wszystkich guzów żołądka. Przerzuty w żołądka mogą powstawać drogą krwionośną i limfatyczną np.: czerniak, rak piersi lub płuc, poprzez bezpośredni naciek: rak trzustki lub przełyku lub poprzez rozsiew wewnątrztrzewnowy np. rak jajnika. Przerzuty do żołądka występują najczęściej w bardzo zaawansowanych postaciach wymienionych powyżej nowotworów i wiążą się ze złym rokowaniem (13).

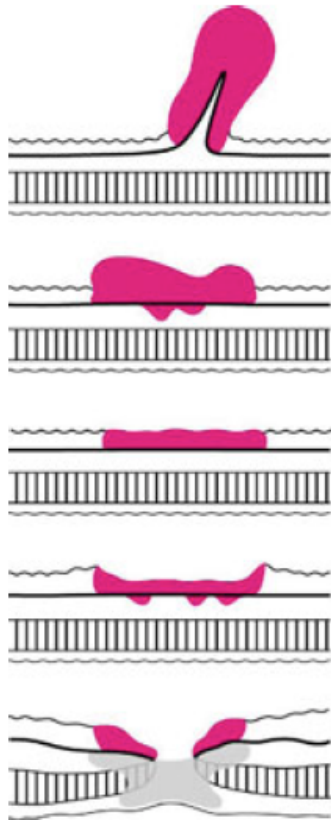
Obecnie znanych jest kilka klasyfikacji histopatologicznych raka żołądka. Podstawowym podziałem jest zaproponowana w 1951 roku, a następnie zmodyfikowana w 1965 roku klasyfikacja według Laurena. Wyróżnia się następujące postacie: Lauren I - rak typu jelitowego, Lauren II - rak typu rozlanego oraz Lauren III - rak typu mieszanego. Charakterystykę poszczególnych typów przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Charakterystyka typów raka żołądka wg Laurena

Typ jelitowy	Typ rozlany	Typ mieszany
<ul style="list-style-type: none">- dobrze ograniczony, najczęściej lity guz- w utkaniu histopatologicznym duża liczba cylindrycznych komórek gruczołowych przypominających komórki jelitowe- występuje na podłożu metaplastji jelitowej, która towarzyszy zmianie- częściej występuje w dystalnej części żołądka	<ul style="list-style-type: none">- cechuje się rozproszonym naciekiem, granice guza trudne do oznaczenia- szeroko rozrasta się we wszystkich warstwach ściany żołądka- występuje niezależnie od zmian w błonie śluzowej i od wieku chorego- w powstaniu większy udział czynników genetycznych, niż środowiskowych	<ul style="list-style-type: none">- w około 18 % nie można zmiany przyporządkować do podanych obok typów- postać ta zawiera cechy obu postaci jelitowej oraz rozlanej

Z uwagi na stopień zaawansowania nowotwory żołądka możemy podzielić na raka wczesnego oraz raka zaawansowanego. Wczesny rak żołądka jest rakiem naciekającym, ograniczonym do błony śluzowej i ewentualnie podśluzowej. Prowadzone w Japonii badania przesiewowe polegające na corocznym wykonywaniu badania endoskopowego w całej populacji powyżej 40 roku życia, spowodowały, iż około 50-60% rozpoznań stanowi wczesny rak żołądka (43). W Europie oraz Stanach Zjednoczonych, gdzie nie wykonuje się standardowo takich badań, rak żołądka ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej stanowi około 10-20% rozpoznań. W Polsce rozpoznanie wczesnego raka żołądka dotyczy jedynie 6-10% chorych (66,110)

Japońska klasyfikacja endoskopowa wczesnego raka żołądka z uwagi na rodzaj wzrostu nowotworu wyróżnia następujące podtypy: typ I – wypukły, typ II – powierzchniowy, do którego zaliczamy podtyp wyniosły (IIa), podtyp płaski (IIb), podtyp zagłębiony (IIc), oraz typ III - wydrążony. Powyższe podtypy przedstawia Ryc. 1.

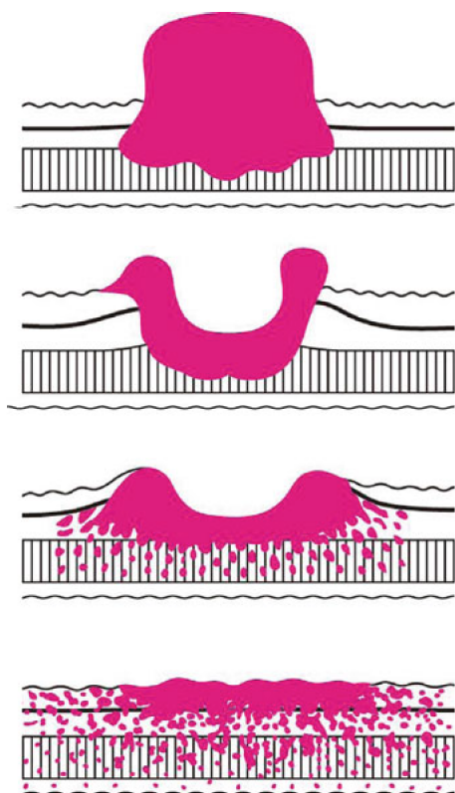


Rycina 1. Klasyfikacja endoskopowa wczesnego raka żołądka.

W 1926 roku Borrmann zaproponował makroskopową klasyfikację zaawansowanego raka żołądka, która jest tożsama z japońskim systemem oceny zaawansowanego raka żołądka:

- typ I – ograniczony, pojedynczy, polipowaty guz bez owrzodzenia, nazywany też rakiem grzybiastym;
- typ II – owrzodziały naciek o uniesionych brzegach i ostrym odgraniczeniu;
- typ III – owrzodziały naciek o uniesionych brzegach i/lub rozlanym wzroście;
- typ IV – rak rozlany, często na dużej przestrzeni, płasko naciekający ścianę żołądka (odpowiednik postaci linitis plastica);

Podział Borrmanna został przedstawiony na Ryc. 2.



Rycina 2. Klasyfikacja makroskopowa zaawansowanego raka żołądka według Borrmanna.

Obecnie największe znaczenie w określaniu stopnia zaawansowania raka żołądka ma klasyfikacja TNM opracowana przez UICC (International Union Against Cancer). Klasyfikacja TNM opiera się na ocenie trzech elementów:

- cecha T – określa stopień nacieku guza na poszczególne warstwy ściany żołądka;
- cecha N – ocenia występowanie przerzutów w obrębie układu chłonnego;
- cecha M – określa występowanie przerzutów odległych.

W zależności od sposobu oceny powyższych elementów i etapu diagnostyki wyróżniamy: cTNM – klasyfikację kliniczną przedoperacyjną, sTNM – klasyfikację chirurgiczną na podstawie obrazu śródoperacyjnego, pTNM – klasyfikację patologiczną na podstawie badania patologicznego preparatu operacyjnego, fTNM – klasyfikację końcową stanowiącą ostateczną klasyfikację oraz rTNM – klasyfikację służącą do oceny wznowy raka żołądka.

Poniżej przedstawiona jest 6 edycja klasyfikacji TNM, która była podstawą oceny stopnia zaawansowania raka żołądka u pacjentów analizowanych w niniejszej pracy.

Cecha T – głębokość naciekania nowotworu:

- Tx – brak możliwości oceny;
- T0 – brak guza pierwotnego;
- Tis (ca in situ) - brak przekraczania błony podstawnej;
- T1 – naciekanie błony śluzowej lub podśluzowej;
- T2 – naciekania mięśniówki właściwej lub warstwy podsurowiczej;
 - T2a – mięśniówka właściwa;
 - T2b – warstwa podsurowiczkowa;
- T3 – naciekanie z przekraczaniem surowicówki;
- T4 – naciekanie innych narządów (z wyłączeniem przełyku i dwunastnicy);

Cecha N – przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych:

- NX - brak możliwości oceny węzłów;
- N0 – brak przerzutów w węzłach;
- N1 – obecność przerzutów w 1-6 węzłach;
- N2 – obecność przerzutów w 7-15 węzłach;
- N3 – obecność przerzutów w więcej niż 15 węzłach;

Cecha M – przerzuty do narządów odległych:

- Mx – brak możliwości oceny przerzutów;
- M0 – brak przerzutów w narządach odległych;
- M1 – obecność przerzutów w narządach odległych;

Stopień zaawansowania raka żołądka określa się następująco (Tablela2):

Tabela 2. Stopnie zaawansowania raka żołądka

	T	N	M
Stopień IA:	T1	N0	M0
Stopień IB:	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stopień II:	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIA:	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Stopień IIIB:	T4	N0	M0
	T3	N2	M0
	T4	N1	M0
Stopień IV:	T4	N2	M0
	Kaźde T, N przy M1		

Podczas analizy przeżyć pacjentów z rakiem żołądka zauważono, iż zlokalizowanie guza w obrębie żołądka ma wpływ na rokowanie pacjentów. Lepiej rokują nowotwory w obrębie dystalnej części żołądka niż te zlokalizowane we wpuście (22,45,52,53,55,73,115,121). Według 6 edycji klasyfikacji TNM zmiany zlokalizowane we wpuście mogły zostać sklasyfikowane jako rak przełyku lub rak żołądka. Pojawiła się potrzeba wprowadzenia uniwersalnej klasyfikacji, która we właściwy sposób definiuje i ocenia guzy połączenia przełykowo-żołądkowego (32). W styczniu 2010 roku wprowadzona została 7 edycja klasyfikacji TNM, według której do oceny zmian połączenia przełykowo-żołądkowego oraz guzów zlokalizowanych do 5 cm proksymalnej części żołądka z naciekaniem przełyku stosowana jest klasyfikacja dotycząca raka przełyku, a nie raka żołądka. Kolejnym założeniem 7 edycji klasyfikacji TNM było ujednoczenie cechy T w obrębie całego przewodu pokarmowego zaczynając od przełyku, a kończąc na odbytnicy. Cecha T2b, czyli naciek warstwy podsukowicówkowej według nowej klasyfikacji odpowiada T3. Jeżeli guz nacieka

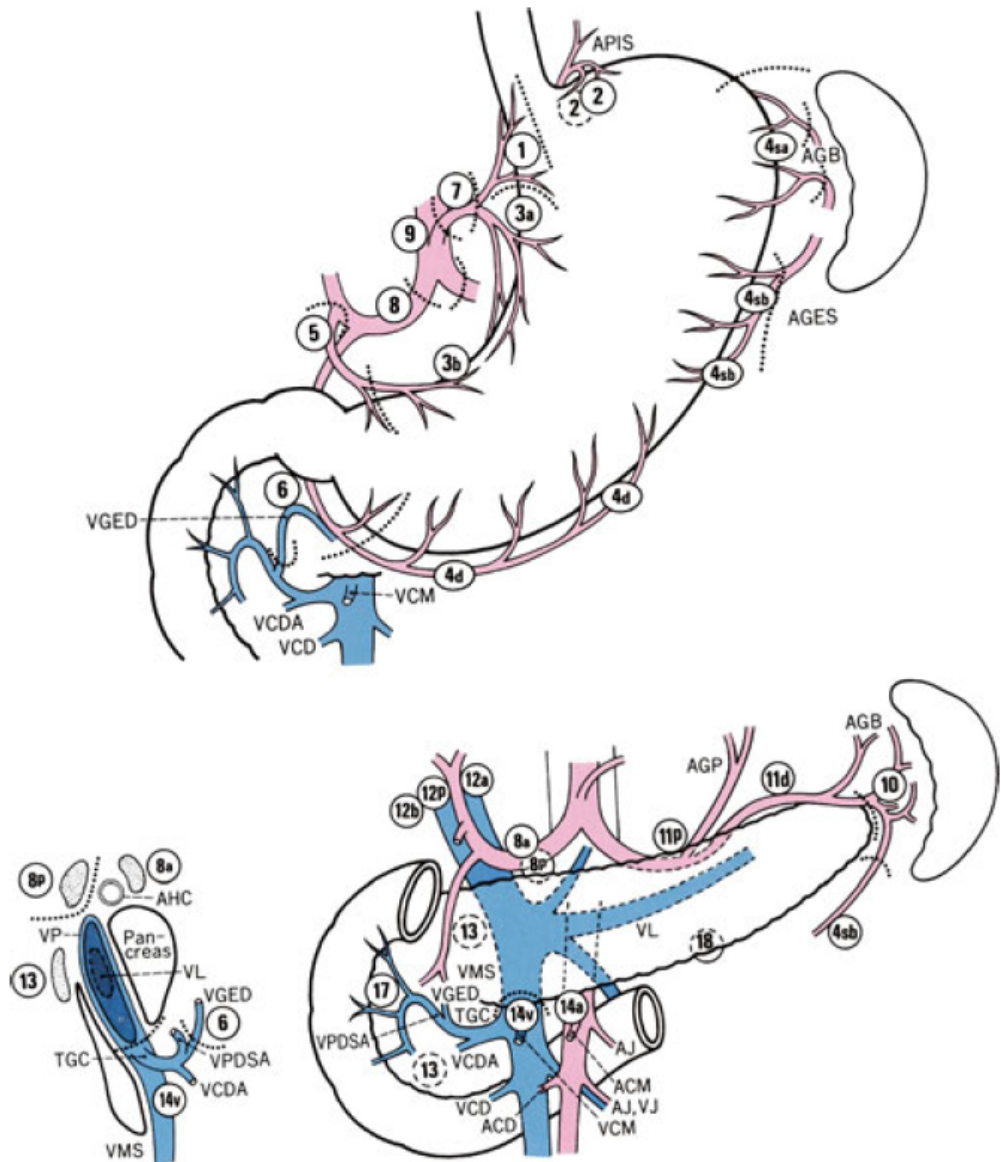
błonę surowiczą (wcześniej cecha T3), otrzewną ścienną lub inne narządy jamy brzusznej wtedy oznaczamy go jako T4. Z uwagi na fakt, iż nie u wszystkich pacjentów udaje się zawsze ocenić przynajmniej 15 węzłów chłonnych, zmianie uległy również kryteria oceny cechy N. Obecnie przerzut w 1 lub 2 węzłach oznacza się jako N1, jeżeli przerzuty zajmują 3 do 6 węzłów – N2, w przypadku zajęcia 7 lub więcej węzłów – N3. Dodatni wynik badania cytologicznego płynu z jamy otrzewnej według 7 edycji klasyfikacji TNM oznacza cechę M1. Jednak nie wszystkie wytyczne zalecają rutynowe płukanie otrzewnej celem wykonania badania cytologicznego płynu (143).

1.8 Układ chłonny żołądka i jego znaczenie w leczeniu raka żołądka

Skomplikowany spływ chłonki z różnych części żołądka oraz różna częstość występowania przerzutów w układzie chłonnym ma swoje źródło w rozwoju embrionalnym żołądka. Złożona budowa układu chłonnego żołądka związana jest z etapami rozwoju poszczególnych części żołądka: trzonu, dna oraz wpustu. W procesie powstawania i formowania narządów żołądek dokonuje rotacji wzdłuż osi długiej oraz grzbietowo-brzusznej (91,112,141). Jak pokazują badania Borghi i wsp. dno żołądka oraz przyległe węzły chłonne okołowpustowe nie biorą udziału w wykonywanym w życiu płodowym obrocie, co ma swoje konsekwencje w tworzeniu kierunków spływu chłonki z tej okolicy żołądka (11). Raki żołądka zlokalizowane w obrębie wpustu najczęściej dają przerzuty do węzłów chłonnych okołowpustowych. Spływ chłonki z pozostałych części żołądka jest bardziej skomplikowany z uwagi na wykonywane w życiu płodowym obroty. Przerzuty do określonych grup węzłów chłonnych zależą od lokalizacji guza w obrębie żołądka. Powyższy fakt możemy wytłumaczyć biorąc pod uwagę wiedzę o rozwoju poszczególnych części tego narządu. Dokładne poznanie etapów rozwoju żołądka oraz jego połączeń ze strukturami sąsiednimi ma zasadnicze znaczenie dla zrozumienia i właściwego postępowania terapeutycznego u chorych z rakiem żołądka.

Celem dokładnego określenia i identyfikacji kolejnych stacji węzłów chłonnych, do których spływa chłonka z żołądka wprowadzono różne klasyfikacje układu chłonnego. Najdokładniejszą jest japońska klasyfikacja raka żołądka, która podzieliła układ chłonny żołądka na 16 stacji węzłów chłonnych, do których spływa chłonka z określonych części tego narządu (Ryc. 3). W Europie oraz Stanach Zjednoczonych stosuje się podział układu chłonnego na trzy przedziały:

- do pierwszego przedziału zaliczamy następujące grupy węzłów chłonnych: okołowypustowe (stacja 1 i 2 według klasyfikacji Japońskiej), węzły wzdłuż krzywizny mniejszej (stacja 3) oraz krzywizny większej (stacja 4), węzły chłonne okołodźwiernikowe (stacja 5 i 6);
- do drugiego przedziału zaliczamy następujące grupy węzłów chłonnych: węzły chłonne wzdłuż brzegu trzustki (stacja 11), węzły wnęki śledziony (stacja 10), węzły chłonne wzdłuż pnia trzewnego oraz jego gałęzi: węzły wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej (stacja 7), węzły wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej węzły (stacja 8), węzły chłonne położone wokół pnia trzewnego (stacja 9), węzły chłonne wzdłuż więzadła wątrobowo-dwunastniczego (stacja 12);
- do trzeciego przedziału zaliczamy pozostałe grupy węzłów chłonnych, tj. węzły chłonne położone na tylnej powierzchni głowy trzustki (stacja 13), węzły chłonne położone wzdłuż naczyń kręzkowych górnych (stacja 14), węzły chłonne położone wzdłuż naczyń okrężniczych środkowych (stacja 15), węzły chłonne położone wzdłuż aorty brzusznej;



Rycina 3. Klasyfikacja japońska poszczególnych stacji węzłów chłonnych.

Stan regionalnego układu chłonnego jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z rakiem żołądka, ponieważ jest pierwszym miejscem występowania przerzutów. Właściwa ocena układu chłonnego ma zasadnicze znaczenie nie tylko dla określenia dalszego leczenia, ale przede wszystkim dla przeżycia pacjentów. Dokładna ocena układu chłonnego wymaga odpowiedniego postępowania na 3 etapach: po pierwsze wykonania dokładnej limfadenektomii oraz usunięcia wymaganej liczby węzłów chłonnych, po drugie identyfikacji w preparacie pooperacyjnym wszystkich węzłów,

trzecie dokładnej oceny histopatologicznej poprzez wykonanie kilku preparatów z węzła chłonnego, a w przypadku braku przerzutów wykonanie badania immunohistochemicznego.

1.9 Leczenie chirurgiczne raka żołądka

Pomimo ogromnego postępu w leczeniu uzupełniającym raka żołądka, jakim jest chemioterapia i radioterapia, resekcja chirurgiczna jako jedyna daje możliwość pełnego wyleczenia i pozostaje podstawową metodą leczenia tego nowotworu. Dostępnych jest wiele wytycznych leczenia raka żołądka w zależności od stopnia zaawansowania. W Polsce obowiązuje Polski Konsensus Leczenia Raka Żołądka, wytyczne Polskiej Unii Onkologii. W Unii Europejskiej aktualny jest konsensus ESMO (European Society for Medical Oncology). Niezależnie od przyjętych wytycznych schemat postępowania terapeutycznego uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Zasadniczo pacjentów z rozpoznaniem rakiem żołądka możemy podzielić na trzy grupy: chorych z rozpoznaniem wczesnym rakiem żołądka, chorych z zaawansowanym rakiem żołądka oraz chorych z rozsiałym procesem nowotworowym.

Leczenie wczesnego raka żołądka (stadium IA). W leczeniu wczesnego raka żołądka z chirurgicznego punktu widzenia możliwa jest procedura miniiwazyjna polegająca na usunięciu zmiany poprzez wykonanie mukozektomii technikami endoskopowymi. Do endoskopowej mukozektomii kwalifikowani są pacjenci ze zmianami spełniającymi określone kryteria. Są nimi zmiany dobrze zróżnicowane, nieowrzodziałe, których głębokość naciekania ograniczona jest do błony śluzowej lub błony podśluzowej, gdy głębokość nacieku nie przekracza 500 μm a średnica zmiany 2 cm. Zmiana ta musi być usunięta radykalnie, w przypadku wątpliwego marginesu lub identyfikacji w ostatecznym badaniu histopatologicznym niekorzystnych cech rokowniczych, konieczna jest reoperacja. Istotnym problemem przy resekcjach endoskopowych są przerzuty do układu chłonnego. Część autorów uważa, iż w przypadku zmian ograniczonych do błony śluzowej, wielkości do 2 cm, gdzie rozpoznany został dobrze zróżnicowany gruczolakorak nie obserwuje się przerzutów do układu chłonnego (65,118). Jednak około 3% pacjentów z rakiem żołądka ograniczonych jedynie do błony śluzowej w chwili rozpoznania ma przerzuty w obrębie układu chłonnego (69). W krajach Azjatyckich, gdzie obserwuje się najwyższy odsetek wczesnego raka żołądka do oceny układu chłonnego po endoskopowej mukozektomii wykorzystuje się biopsję węzła wartowniczego. Konieczne są dalsze badania potwierdzające bezpieczeństwo i efektywność tej metody zanim zostanie ona wprowadzona jako standard leczenia (134). W przypadku

raka naciekającego błonę podśluzową musimy liczyć się z obecnością przerzutów aż w 20% przypadków, bardzo istotne w tym przypadku jest wykonanie właściwej limfadenektomii (93). W każdym przypadku endoskopowej mukozektomii bardzo istotna jest właściwa kwalifikacja pacjentów do takiej procedury. W sytuacji kiedy nie jest możliwe jedynie miejscowe wycięcie zmiany należy wykonać zabieg częściowej lub całkowitej resekcji żołądka wraz z limfadenektomią w zakresie drugiego przedziału węzłów chłonnych. Ponadto w przypadku zmian wieloogniskowych lub zaawansowanych zmian histopatologicznych o charakterze metaplazji lub zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, bądź uwarunkowań genetycznych zalecana jest całkowita resekcja żołądka z limfadenektomią D2.

Leczenie zaawansowanego raka żołądka (stadium Ib - III). Zdecydowana większość pacjentów operowanych w Polsce z powodu raka żołądka zgłasza się w tym stadium zaawansowania. Najważniejszym elementem leczenia tej grupy chorych jest radykalne usunięcie zmiany z całym żołądkiem lub jego częścią oraz wykonanie limfadenektomii w zakresie pierwszego i drugiego przedziału węzłów chłonnych. Częściowe resekcje żołądka obejmują: prawie całkowitą resekcją żołądka czyli wycięcie 4/5 jego części; proksymalną resekcję żołądka usunięcie 1/3 bliższej części oraz dystalną resekcję żołądka czyli usunięcie 1/3 dalszej, obwodowej części żołądka. Z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo wstąpienia przerzutów do regionalnego układu chłonnego, które istotnie wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu, ważnym elementem leczenia chirurgicznego jest resekcja węzłów chłonnych. Właśnie ta grupa pacjentów może odnieść największe korzyści z wykonanej limfadenektomii. Resekcja śledziony bądź fragmentu trzustki oraz poprzecznicy ma uzasadnienie w sytuacji bezpośredniego nacieku na te narządy, w pozostałych sytuacjach ich usunięcie nie ma wpływu na przeżycie i rokowanie pacjentów. Zachowanie śledziony, gdy nie ma wskazań do jej usunięcia może wpływać na procent pięcioletnich przeżyć chorych (93). W przypadku wyraźnego bezpośredniego nacieku na inne narządy można wykonać ich resekcję, o ile pozwala na to stan ogólny pacjenta.

Postępowania w przypadku rozsianego raka żołądka (stadium IV). Pacjentów z rozsianym rakiem żołądka można podzielić na dwie grupy: chorych, u których technicznie możliwe jest wykonanie resekcji żołądka oraz chorych, u których nie ma możliwości nawet paliatywnego usunięcia guza wraz z żołądkiem. W tym stadium zaawansowania choroba nie dotyczy jedynie guza pierwotnego, ale obejmuje cały organizm, dlatego zasadniczą formą leczenia w tej grupie chorych jest z reguły chemioterapia.

Jak pokazują badania nawet paliatywna resekcja żołądka jest najlepszą metodą postępowania w tej grupie chorych. Wykonanie paliatywnej resekcji żołądka w sposób istotny statystycznie przedłuża przeżycie chorych w porównaniu z pacjentami: nie operowanymi, poddanymi jedynie laparotomii lub z założoną jejunostomią. Średni okres przeżycia u pacjentów po paliatywnej gastrektomii wyniósł 16,4 miesiący, natomiast odpowiednio w kolejnych grupach wymienionych powyżej 5,5 miesiąca, 4,7 miesiąca i 5,8 miesiąca. Powikłania po paliatywnej resekcji żołądka dotyczyły 24,3% pacjentów a śmiertelność okołoperacyjna wyniosła 3,0% pacjentów operowanych w latach 1991-2005. Autorzy zauważyli iż w ciągu ostatnich 4 lat śmiertelność okołoperacyjna spadła do poziomu 1,1% (157). Ponadto paliatywna resekcja zapewnia drożność przewodu pokarmowego oraz eliminuje ryzyko krwawienia. U pacjentów, u których nie ma możliwości usunięcia zmiany należy zapewnić drożność przewodu pokarmowego oraz umożliwić optymalny sposób odżywiania. W tej grupie, zależnie od możliwości, wykonuje się zespolenia omijające guz lub wyprowadza się zgłębniki do żywienia w postaci gastrostomii lub mikrojejunostomii. Chorzy z uwagi na rozsianą postać choroby poza leczeniem chirurgicznym powinni być zakwalifikowani do leczenia systemowego.

1.10 Limfadenektomia w leczeniu raka żołądka

W leczeniu chirurgicznym raka żołądka bardzo ważnym elementem, poza radykalną resekcją guza, jest usunięcie w odpowiednim zakresie regionalnego układu chłonnego. Zakres limfadenektomii określany jest na podstawie lokalizacji usuwanych węzłów chłonnych. W przypadku resekcji węzłów chłonnych pierwszego przedziału zabieg nazywamy limfadenektomią D1, odpowiednio dla przedziału drugiego - D2, a trzeciego - D3. Niezależnie od zakresu wykonywanej limfadenektomii aktualne wytyczne AJCC/UICC zalecają usunięcie oraz ocenę histopatologiczną przynajmniej 16 węzłów chłonnych podczas wykonywania resekcji żołądka (1). Jak wynika z badań autopsyjnych średnio przy wykonaniu limfadenektomii D1 możliwe jest uzyskanie oraz ocena około 15 węzłów chłonnych, gdy usuwamy drugi przedział węzłów chłonnych średnio można otrzymać 27 (od 17 do 44) węzłów chłonnych, a w przypadku trzeciego przedziału średnio 43 węzły (od 25 do 64) (140). Jeżeli usuniętych i zidentyfikowanych jest poniżej 15 węzłów chłonnych, wtedy możemy mieć do czynienia z nieadekwatną oceną stopnia zaawansowania. Nawet w 20% przypadków może dochodzić do zakwalifikowania chorego do niższego stopnia zaawansowania choroby niż faktyczny z uwagi na zbyt małą liczbę ocenionych węzłów

chłonnych (55). Do kategorii N3, według 6 edycji klasyfikacji TNM, kwalifikowani byli pacjenci, u których w ostatecznym preparacie histopatologicznym znaleziono przynajmniej 15 przerzutowych węzłów chłonnych. W przypadku kiedy oceniono mniej węzłów chłonnych, chory mógł zostać błędnie zakwalifikowany do kategorii N2. Pomijając kwestię klasyfikacji stopnia zaawansowania choroby na podstawie stanu regionalnego układu chłonnego, kontrowersyjny pozostaje zakres wykonywanej limfadenektomii z uwagi na ryzyko i potencjalne korzyści płynące z poszerzonego usuwania węzłów chłonnych. Wiadomo, iż prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów w obrębie układu chłonnego w sposób istotny wzrasta wraz z głębokością nacieku guza. W przypadku wczesnego raka żołądka ograniczonego jedynie do błony śluzowej T1a ryzyko przerzutów do układu chłonnego wynosi 3-5%, podczas gdy dla guzów T1b 11-25%, T2 50% a w przypadku zmian T3 aż 83% (28,100). Dlatego w przypadku wczesnego raka żołądka, ograniczonego jedynie do błony śluzowej, podejmuje się próby zastosowania biopsji węzła wartowniczego.

Węzeł wartowniczy to pierwszy węzeł chłonny na drodze spływu chłonki z guza. Jeżeli nie zawiera on przerzutów to pozostałe regionalne węzły chłonne, również nie są zajęte przez komórki nowotworowe. Metoda biopsji węzła wartowniczego jest obecnie stosowana jako standard w przypadku raka piersi i czerniaka skóry, natomiast w innych typach nowotworów złośliwych jest przedmiotem badań klinicznych. Podobnie jak w raku piersi i czerniaku, tak w raku żołądka, zakłada się iż, jeżeli węzeł chłonny wartowniczy nie zawiera przerzutów, wtedy nie ma uzasadnienia dla usuwania wszystkich węzłów chłonnych regionalnego spływu. Większość publikacji dotyczących biopsji węzła wartowniczego w raku żołądka pochodzi z krajów azjatyckich, gdzie obserwuje się najwyższy na świecie odsetek wczesnych postaci tego nowotworu. Autorzy z krajów azjatyckich podają wysoki procent identyfikacji węzła wartowniczego, prawie 100% czułość i specyficzność metody (46,96,134,138). Doświadczenie w krajach Europejskich jest znacznie mniejsze dlatego rola i znaczenie biopsji węzła wartowniczego we wczesnym raku żołądka wymaga dalszych badań (82). Obecnie biopsja węzła wartowniczego nie jest stosowana jako standard w leczeniu raka żołądka. W Polsce odsetek wczesnych raków żołądka jest bardzo niski, a u większości chorych obserwuje się przerzuty w obrębie układu chłonnego, dlatego wydaje się iż zastosowanie biopsji węzła wartowniczego w raku żołądka ma ograniczone znaczenie.

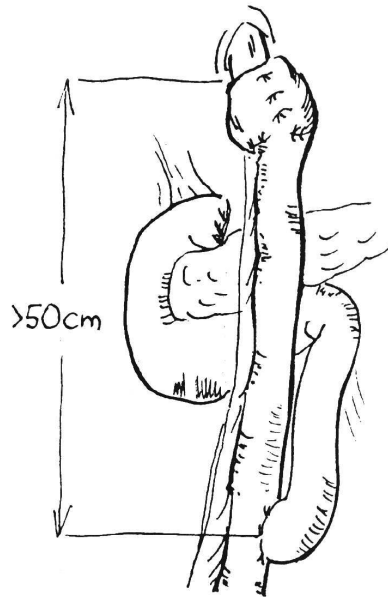
Bazując na założeniu, iż usunięcie wszystkich przerzutowych węzłów chłonnych zapobiega wznowie lokalnej nowotworu oraz pozwala na lepszą kontrolę miejscową choroby, uzasadnienie znajduje wykonywanie rozległych limfadenektomii. Według wytycznych aktualnie obowiązującym standardem w leczeniu raka żołądka jest wykonanie

limfadenektomii D2, to znaczy usunięcie węzłów chłonnych znajdujących się wokół żołądka oraz węzłów chłonnych leżących wokół naczyń podziału pnia trzewnego. Jednak wyniki wieloośrodkowych badań klinicznych są niejednoznaczne w tym zakresie. Jednym z najczęściej cytowanych i największych badań jest „Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients” (Dutch RTC), gdzie w grupie 711 chorych nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy w 5-letnim przeżyciu pacjentów, u których wykonano limfadenektomię D1 (5-letnie przeżycie wyniosło 45%) w porównaniu do grupy, gdzie wykonano limfadenektomię D2 (przeżycie 5-letnie wyniosło 47%). Zaobserwowano natomiast wyższy wskaźnik śmiertelności okołoperacyjnej, większą ilość powikłań oraz dłuższy czas hospitalizacji w grupie D2, z czego różnice w dwóch ostatnich były istotne statycznie (9). Podobne wyniki uzyskano w pozostałych europejskich randomizowanych badaniach (26,29,114). Ośrodki uczestniczące w Dutch RTC to niewielkie ośrodki, gdzie wykonuje się jedynie kilkanaście gastrektomii rocznie. W opinii niektórych autorów w takich ośrodkach z niewielkim doświadczeniem niemożliwe było uzyskanie dobrych wyników oraz niskiej ilości powikłań. Autorzy badania Dutch RTC opublikowali wyniki leczenia tej samej grupy pacjentów po 15 latach obserwacji, gdzie zwrócili uwagę na fakt, iż na uzyskane wcześniej wyniki duży wpływ miały powikłania związane z resekcją dystalnego odcinka trzustki i śledziony. Po 15 latach obserwacji pacjenci, u których wykonano limfadenektomię D2 mieli lepszą miejscową kontrolę nowotworu oraz dłuższe przeżycie wolne od choroby w porównaniu z grupą pacjentów, u których wykonano limfadenektomię D1 (128). Obecnie udowodniono, iż nie ma uzasadnienia resekcja części trzustki i śledziony u wszystkich chorych, choć u wszystkich powinna zostać wykonana limfadenektomia D2, gdyż zwiększa ona szansę na wyleczenie pacjentów. Ilość przerzutów identyfikowanych w węzłach chłonnych okołoaortalnych wynosi 20-30%, dlatego niektórzy autorzy sugerują wykonywanie jeszcze bardziej rozległych limfadenektomii z usuwaniem węzłów okołoaortalnych (3,62,84,123). W badaniu Japan Clinical Oncology Group Study 9501 (JCOG 9501), gdzie pacjentów z rakiem żołądka randomizowano do wykonania limfadenektomii D2 lub poszerzonej o węzły chłonne okołoaortalne, nie wykazano różnicy w 5-letnim przeżyciu obu grup pacjentów (119). Podobne wyniki pochodzą z pracy Yonemura i wsp., gdzie u pacjentów z poszerzoną limfadenektomią odnotowano dłuższy okres hospitalizacji oraz większą ilość powikłań, jednak bez wyraźnego wpływu na przeżycie (153). Nie wszyscy autorzy przy wykonywaniu poszerzonej o węzły chłonne okołoaortalne limfadenektomii obserwują większą ilość powikłań. Kulig i wsp. w badaniu dotyczącym bezpieczeństwa wykonywania poszerzonej o węzły okołoaortalne limfadenektomii, nie zaobserwowali większej ilości istotnych powikłań bądź dłuższego okresu hospitalizacji tej

grupy chorych. W badaniu autorzy zauważyli, iż w grupie gdzie wykonano poszerzoną limfadenektomię identyfikowano więcej węzłów chłonnych średnio 28 niż u pacjentów po usunięciu jedynie drugiego przedziału węzłów chłonnych średnio 23 ($p < 0.001$) (75). Obecnie uważa się, że zakres wykonywanej limfadenektomii nie powinien być większy niż D2, gdyż jak pokazują badania nie przynosi to wymiernych korzyści.

1.11 Rekonstrukcja przewodu pokarmowego w resekcjach żołądka

Resekcja całego żołądka lub jego części pociąga za sobą konsekwencje, które są istotne dla prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego człowieka. Po usunięciu żołądka pojawiają się zaburzenia, które można podzielić na zaburzenia mechaniczne i metaboliczne. Do pierwszej grupy należą alkaliczne zapalenie przełyku oraz zespół poposiłkowy. Do zaburzeń metabolicznych czy niedoborowo-metabolicznych należą utrata masy ciała, niedokrwistość oraz osteoporoza i/lub osteomalacja. Trudności w odżywianiu oraz zaburzenia funkcjonowania przewodu pokarmowego po całkowitej resekcji żołądka były argumentami przemawiającymi za wykonywaniem częściowych resekcji. Optymalna metoda rekonstrukcji przewodu pokarmowego ma zabezpieczyć pacjenta przed wystąpieniem opisanych powyżej zaburzeń bądź zminimalizować ich nasilenie. Ze względu na istotne powikłania związana z całkowitą resekcją żołądka, powstały liczne propozycje odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego. W literaturze opisanych jest ponad 60 różnych sposobów rekonstrukcji przewodu pokarmowego po resekcji żołądka (19). Wszystkie te metody możemy sklasyfikować ze względu na odcinek przewodu pokarmowego wykorzystany do rekonstrukcji, tj. techniki wykorzystujące jelito cienkie, jelito grube bądź odcinek krętniczo-okrężniczy. Inny podział uwzględnia stosunek pasażu pokarmu przez dwunastnicę. Wyróżniamy techniki z zachowaniem pasażu przez dwunastnicę, wyłączające pasaż przez dwunastnicę oraz techniki z tzw. podwójnym obiegiem. Kolejnym aspektem dzielącym wszystkie techniki jest podział na metody z wytworzeniem zbiornika jelitowego oraz bez zbiornika jelitowego. Większość opisywanych metod nie jest obecnie standardowo stosowana z uwagi na trudności techniczne w ich wykonaniu bądź z braku ewidentnych korzyści dla pacjenta. Najbardziej rozpowszechnioną techniką rekonstrukcji jest metoda opisana przez Cesara Roux, szwajcarskiego chirurga, który wykorzystuje jelito cienkie do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego. Jest to metoda bez zbiornikowa z ominięciem pasażu przez dwunastnicę (Rycina 4).



Rycina 4. Rekonstrukcja przewodu pokarmowego według Roux-Y.

Jak pokazują liczne badania w odległym okresie obserwacji nie ma przewagi metod z wytworzeniem zbiornika nad metodami bez zbiornika. Badania Murawy i wsp. potwierdzają dobrą i bardzo dobrą jakość życia po całkowitej resekcji żołądka niezależnie od zastosowanej metody rekonstrukcji. Ponadto autorzy w średnim okresie obserwacji 79,6 miesiąca w kontrolnych badaniach endoskopowych nie stwierdzili zmian w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego wykorzystanego do rekonstrukcji, która była skolonizowana prawidłową florą jelitową. Pacjenci podczas wizyt kontrolnych mieli prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (92,93). Podobne wnioski uzyskali Jivonen i wsp. porównując chorych po resekcji żołądka z wykonaną rekonstrukcją wg Roux-Y i zbiornikiem jelitowym. Po 3 latach od zabiegu u chorych ze zbiornikiem obserwowano mniej biegunek oraz bólów brzucha, po 8 latach obserwacji nie zauważono różnic funkcjonowaniu obu grup pacjentów (59,60). Po analizie literatury porównującej różne techniki rekonstrukcji Piessen G i wsp. stwierdzili, iż rekonstrukcja przewodu pokarmowego wg Roux-Y po całkowitej resekcji żołądka jest najszybszym i najprostszym rozwiązaniem pozwalającym na uzyskanie dobrych wyników w zakresie jakości życia. Ponadto badania potwierdzają bezpieczeństwo wykonywania całkowitej resekcji żołądka u pacjentów z rakiem żołądka (108).

1.12 Leczenie systemowe raka żołądka – przed i pooperacyjne

Wyniki leczenia raka żołądka są niezadowalające. Pomimo postępu jaki dokonał się w diagnostyce i leczeniu chirurgicznym nowotwór ten obciążony jest wysoką śmiertelnością spowodowaną nowotworem wynoszącą 75%, a średnie 5-letnie przeżycie wynosi zaledwie 20% (71). Całkowite usunięcie nowotworu wraz z regionalnym układem chłonnym daje szansę na wyleczenie, chociaż 5-letnie przeżycie w stadium I wynosi 60-90%, to już w II stadium spada do 30-50% (70,88). Potrzeba zatem skutecznego i efektywnego leczenia uzupełniającego, które dawałoby potencjalną szansę pacjentom z zaawansowaną chorobą lub/i przerzutami odległymi. W badaniu US IntergroupNT-116 porównano pacjentów operowanych z powodu raka żołądka, którzy następnie otrzymali adjuwantową chemioradioterapię z chorymi jedynie obserwowanymi po zabiegu. Autorzy tego badania udowodnili skuteczność pooperacyjnej chemioradioterapii w leczeniu pacjentów po resekcji żołądka. Średnie przeżycie pacjentów, którzy otrzymali leczenia adjuwantowe wyniosło 36 miesięcy w porównaniu do 27 miesięcy ($p=0.005$) w grupie, u której zastosowano samo leczenie chirurgiczne. Różnice zauważono również w okresie przeżycia wolnego od nawrotu który dla grupy z włączonym leczeniem adjuwantowym wyniósł 30 miesięcy w porównaniu z 19 miesiącami ($p<0.001$) u pacjentów poddanych jedynie operacji (83). Kolejnym krokiem było badanie MAGIC, gdzie pacjenci z rakiem żołądka byli randomizowani do dwóch grup. Pierwsza grupa chorych otrzymała przed operacją 3 kursy chemioterapii schematem ECF (epirubicyna, cisplatina, fluorouracil), następnie wykonano zabieg operacyjny i kontynuowano chemioterapię - kolejne 3 podania ECF. Druga grupa została poddana jedynie operacji a następnie obserwacji. Pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię mieli wyższy procent prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wynoszący 36% w porównaniu do grupy, która była poddana jedynie operacji 23% ($p=0.009$). Powikłania związane z leczeniem były porównywalne w obu grupach (24). Jak pokazują dwa powyżej zacytowane badania chemioterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu pacjentów z rakiem żołądka. Prowadzone obecnie badanie CRITICS ma określić rolę uzupełniającej radioterapii. Wszyscy pacjenci w tym badaniu otrzymują przedoperacyjną neoadjuwantową chemioterapię schematem ECC (epirubicyna, cisplatina, kapecytabina) a następnie po zabiegu są randomizowani do jednej z dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymuje uzupełniającą chemioterapię schematem ECC, a druga grupa - uzupełniającą chemioterapię schematem ECC oraz radioterapię do dawki 45 Gy w 25 frakcjach. Autorzy chcą zrandomizować grupę 788 pacjentów z rakiem żołądka, u których zostanie ocenione 5-letnie przeżycie w obu

grupach, powikłania, jakość życia obu grup oraz okres wolny od wznowy (31). Badanie to pomoże określić optymalny schemat leczenia chorych z rakiem żołądka.

Dostępnych jest wiele różnych schematów chemioterapii dla pacjentów z rakiem żołądka. Większość z nich oparta jest na fluorouracylu i leukoworynie oraz ich pochodnych. Pomimo, iż odpowiedź na leczenie wynosi 10-70% to średni okres przeżycia tych chorych wydłużył się jedynie o rok (154). Podczas gdy w leczeniu uzupełniającym innych nowotworów dokonał się ogromny postęp, w przypadku raka żołądka cały czas brakuje skutecznego, celowanego leczenia. Dokładne poznanie cyklu komórkowego, procesów oraz szlaków metabolicznych komórek raka żołądka pozwala na lepsze zrozumienie etapów podziału komórkowego oraz mechanizmów odpowiadających za jego regulację. Obecnie dostępnych jest coraz więcej leków, które poprzez inhibicję sygnałów wewnątrzkomórkowych ograniczają rozwój nowotworu. W leczeniu raka żołądka próbuje się wykorzystywać trzy główne grupy leków: działające poprzez grupę naskórkowych czynników wzrostu, działające poprzez śródbłonkowe czynniki wzrostu oraz pozostałe leki w I lub II fazie badań klinicznych mające różne mechanizmy działania. Opublikowane wyniki badania ToGA pokazują, iż zastosowanie transtuzumabu u pacjentów z rakiem żołądka wykazującym nadekspresję HER-2 w połączeniu z chemioterapią w sposób istotny statystycznie wydłużyło przeżycie pacjentów w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie standardową chemioterapię 17,1 miesiący vs 13,8 miesiący ($p=0.0046$). W obu grupach obserwowano taki sam poziom powikłań oraz działań niepożądanych (5). Stwarza to szansę na poprawę wyników leczenia pacjentów z rakiem żołądka poprzez zastosowanie terapii celowanych, które mogą w niedługiej przyszłości odgrywać istotną rolę w leczeniu uzupełniającym.

2 Cel pracy

Celem niniejszej pracy była analiza obrazu klinicznego i wyników leczenia chirurgicznego raka żołądka w latach 1986-2010, a w szczególności:

1. Ocena resekcyjności oraz stopnia zaawansowania choroby nowotworowej u pacjentów z rakiem żołądka leczonych w latach 1986-1997 oraz 1998-2010.
2. Analiza wyników leczenia pacjentów z rakiem żołądka leczonych w latach 1986-1997 oraz 1998-2010.
3. Określenie istotnych czynników rokowniczych u chorych z rakiem żołądka leczonych w latach 1998-2010 ze szczególnym uwzględnieniem różnych sposobów klasyfikacji regionalnego układu chłonnego.
4. Ocena znaczenia klinicznego mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych jako wskaźnika rokowniczego u pacjentów operowanych z powodu raka żołądka w latach 1998-2010.

3. Materiał i metody

3.1 Charakterystyka grupy badanej

W latach 1986-2010 w I Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii z powodu zmian nowotworowych w obrębie żołądka operowano grupę 1518 pacjentów. Najczęstszym nowotworem w analizowanej grupie były raki żołądka, tę grupę poddano dalszej analizie. Chorych tych podzielono na dwie podgrupy. Pierwszą grupę stanowiło 340 pacjentów operowanych z powodu raka żołądka w latach 1986-1997 w Oddziale Chirurgii Ogólnej Szpitala im. Franciszka Raszei w Poznaniu oraz w I Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Drugą grupę stanowiło 694 pacjentów operowanych w latach 1998-2010 w I Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Charakterystykę obu grup przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka ogólna analizowanej grupy

	Chorzy operowani w latach 1986-1997	Chorzy operowani w latach 1998-2010	Łącznie obie grupy
Liczba pacjentów	340	694	1034
Średni wiek pacjentów (lata)	60	63	61,5
Mężczyźni	217	438	655
Kobiety	123	256	379
Stosunek M/K	1.76	1.71	1.73
Wykonane resekcje żołądka	209	493	702
Całkowita resekcja żołądka	201	370	571
Częściowa resekcja żołądka	8	123	131

Dalszej analizie poddano podstawowe dane demograficzne (wiek, płeć) oraz dane zawarte w dokumentacji medycznej pacjentów (wykonana diagnostyka przedoperacyjna, data i rodzaj zabiegu operacyjnego, ostateczne rozpoznanie histopatologiczne oraz dalsze leczenie). Informacje dotyczące przeżycia pacjentów uzyskano z Wielkopolskiego Rejestru Nowotworów.

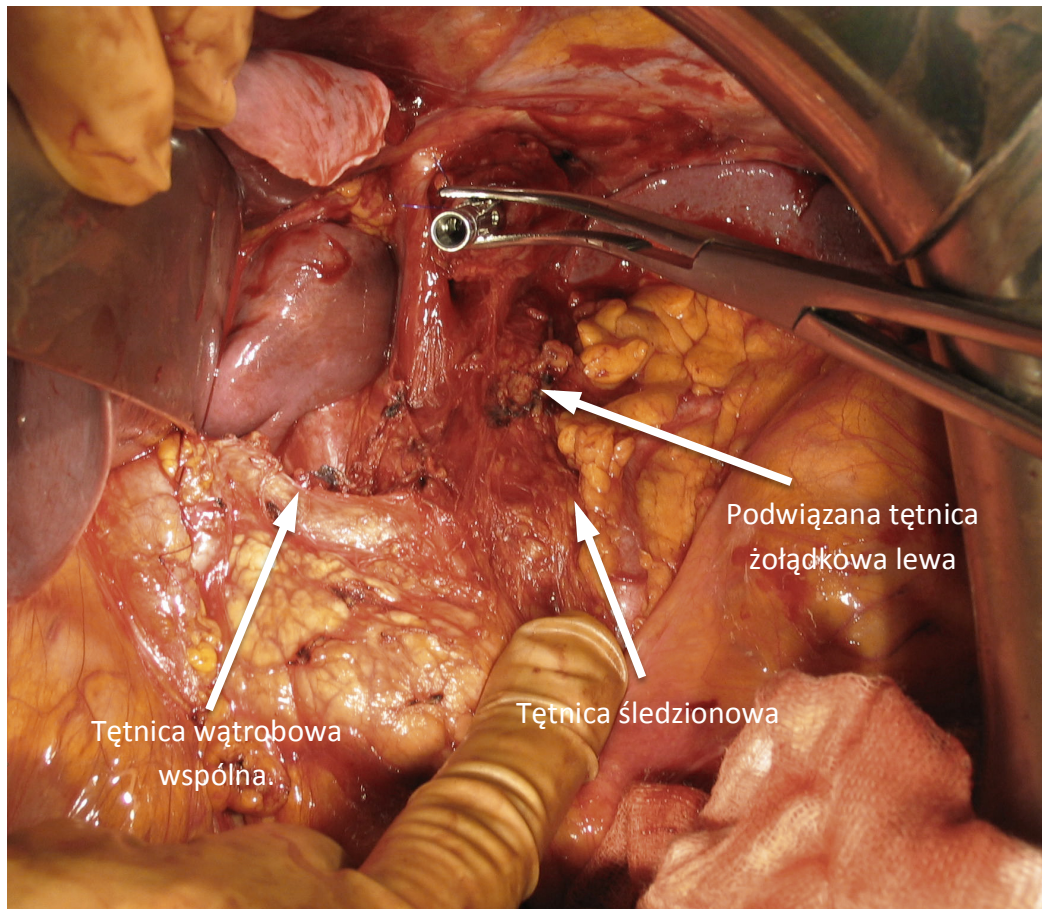
3.2 Kwalifikacja oraz przygotowanie do zabiegu operacyjnego

Pacjenci z rozpoznaniem rakiem żołądka przed decyzją o zabiegu mieli wykonane podstawowe badania obrazowe, tj. zdjęcie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej oraz badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej celem wykluczenia obecności przerzutów odległych. W przypadkach, gdy stopień zaawansowania choroby był niejednoznaczny oraz w przypadku guzów wpustu żołądka wykonywano dodatkowo badanie tomografii komputerowej (KT) jamy brzusznej. U chorych z guzami zlokalizowanymi w obrębie wpustu podejrzanymi o naciekanie przełyku wykonywano także KT klatki piersiowej. W analizowanej grupie chorych nie wykonywano rutynowo badania endoskopowej ultrasonografii. Wszystkie pacjentki przed zabiegiem zostały również poddane badaniu ginekologicznemu celem wykluczenia przerzutów do narządów rodnych. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu 6 miesięcy, stosowano w okresie przedoperacyjnym żywienie pozajelitowe. Ponadto u każdego pacjenta w okresie okołoperacyjnym stosowano profilaktykę antybiotykową i przeciwzakrzepową (zgodnie z wytycznymi w danym okresie). U tych pacjentów, u których ze względu na stopień zaawansowania choroby nie było możliwe wykonanie radykalnego zabiegu usunięcia guza stosowano paliatywne zabiegi zapewniające drożność przewodu pokarmowego.

3.3 Zabieg operacyjny

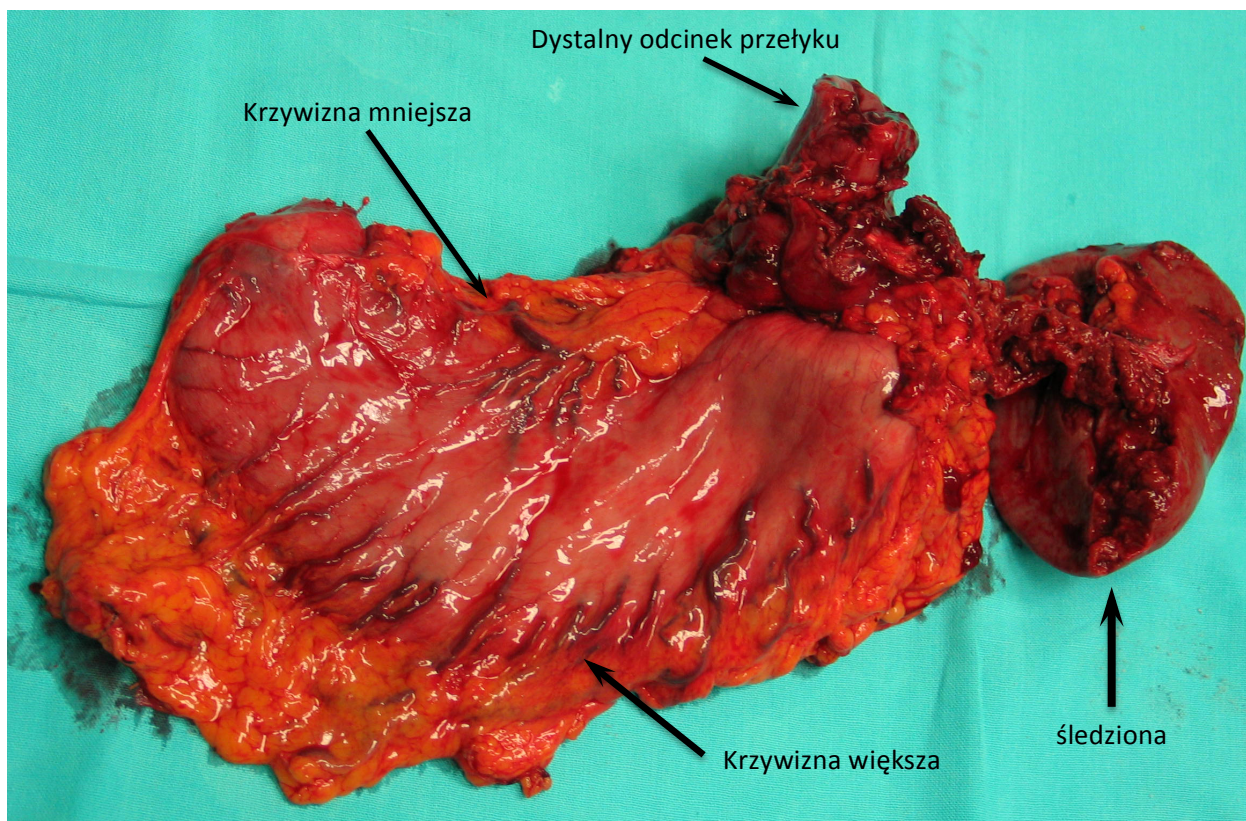
Po odpowiednim przygotowaniu i kwalifikacji chorego wykonywano laparotomię zwiadowczą. Ostateczną ocenę operacyjności zmiany i zakresu resekcji podejmowano dopiero po otwarciu jamy brzusznej, uwolnieniu lewego płata wątroby, wypreparowaniu okolicy rozworu przełykowego oraz otwarciu torby sieciowej. W przypadkach, gdy w czasie laparotomii stwierdzano rozsiew w obrębie jamy brzusznej lub przerzuty odległe niewidoczne w badaniach obrazowych, odstępowano od radykalnego zabiegu operacyjnego. Podobnie nie wykonywano radykalnego zabiegu w przypadku nacieku na duże naczynia jamy brzusznej lub masywnego nacieku na przylegające narządy. Resekcje paliatywne wykonywano w przypadku dobrego stanu ogólnego chorego oraz w przypadkach, gdy pacjent odczuwał znaczne dolegliwości spowodowane obecnością guza, takie jak krwawienie lub brak możliwości przyjmowania pokarmów. We wszystkich pozostałych sytuacjach wykonywano całkowitą bądź subtotalną resekcję żołądka wraz z limfadenektomią D2 (Ryc. 5). Nie wykonywano standardowo płukania jamy otrzewnej,

splenektomii i resekcji dystalnego odcinka trzustki. Po resekcji żołądka, kolejnym etapem zabiegu było wykonanie rekonstrukcji przewodu pokarmowego metodą Roux-Y.



Rycina 5. Stan po wykonanej limfadenektomii D2 (widoczny górny brzeg trzustki oraz naczynia podziału pnia trzewnego po usunięciu węzłów chłonnych).

U pacjentów powyżej 75 roku życia i/lub obciążonych innymi chorobami, a także w przypadku niewielkich zmian zlokalizowanych w dystalnej części żołądka oraz przy korzystnych czynnikach rokowniczych (G1, typ jelitowy) wykonywano jedynie częściową resekcję żołądka. W tych przypadkach również usuwano węzły chłonne w przedziale D2. Rekonstrukcję przewodu pokarmowego po częściowej resekcji żołądka wykonywano sposobem Billroth II.



Rycina 6. Preparat żołądka po całkowitej resekcji wraz ze śledzioną.

3.4 Ocena histopatologiczna

Po utrwaleniu materiału w 10% formalinie buforowanej w pierwszym etapie opisywano makroskopowo cały preparat (Ryc. 6). Następnie pobierano materiał do badania mikroskopowego z guza, jego marginesów oraz zidentyfikowanych palpacyjnie węzłów chłonnych. Materiał tkankowy utrwalono według klasycznych metod histopatologicznych do bloczków parafinowych. Uzyskane preparaty barwiono metodą H+E. Standardowo z każdego węzła chłonnego przygotowano dwa preparaty, które następnie oceniano mikroskopowo.

Z uwagi na dostępność bloczków parafinowych do dalszych badań immunohistochemicznych wyselekcjonowano grupę chorych operowanych w latach 1998-2010, u których wykonano całkowitą lub częściową resekcję żołądka. Spośród nich wybrano tych pacjentów, u których pierwotnie nie stwierdzono zajęcia regionalnego układu chłonnego. Następnie dokonano jego ponownej oceny przy użyciu metod immunohistochemicznych. W badaniu zastosowano metodę immunohistochemiczną z użyciem systemu DAKO En Vision™ FLEX. W celu oznaczenia markera nowotworowego

CKAE1/AE3 (Code: IR053 RTU, FLEX) użyto przeciwciała monoklonalnego firmy DAKO. Barwienia immunoperoksydazowe wykonano w aparacie Autostainer Link 48 firmy DAKO. Przygotowane w ten sposób preparaty zostały następnie ponownie ocenione pod kątem zajęcia regionalnego układu chłonnego. W przypadku stwierdzenia pozytywnej reakcji immunohistochemicznej dla markerów nowotworowych w skupisku komórek o wielkości powyżej 2mm w obrębie węzła chłonnego, uznawano powyższy obraz za zmianę przerzutową, zmiany o średnicy poniżej 2 mm, ale większe niż 0,2 mm uznawano za mikroprzerzuty w obrębie węzła chłonnego, natomiast zmiany mniejsze niż 0,2 mm uznawano za izolowane komórki nowotworowe. Powyższe kryteria zostały pierwotnie ustalone w klasyfikacji TNM raka piersi, a następnie ekstrapolowane do klasyfikacji w raka żołądka.

3.6 Chemioterapia i Radioterapia

W raku żołądka chemioterapia może być stosowane przed zabiegiem operacyjnym (chemioterapia okołoperacyjna), po radykalnej operacji jako leczenie adjuwantowe bądź jako postępowanie paliatywne. W analizowanej grupie nie było pacjentów operowanych po przedoperacyjnej chemioterapii. Standard ten został wprowadzony dopiero w 2011 roku. Leczenie uzupełniające raka żołądka schematem McDonalda (chemioterapia i radioterapia) zostało wprowadzone w 2005 roku. Wcześniejsze próby stosowania chemioterapii bądź immunoterapii nie przyniosły oczekiwanej poprawy wyników leczenia. W latach 1986-1997 u pacjentów po resekcji żołądka nie stosowano rutynowo chemioterapii i radioterapii w ramach leczenia uzupełniającego. Do obecnie stosowanego leczenia adjuwantowe kwalifikowani są pacjenci po radykalnej resekcji żołądka w stadium od IB do IV z przerzutami w obrębie układu chłonnego, bez przerzutów odległych, którzy jednocześnie spełniają pozostałe kryteria włączenia (dobry stan ogólny pacjenta). Leczenie to składa się z chemioterapii opartej na 5-fluorouracylu i leukoworynie oraz radioterapii 4500 cGy aplikowanej na łożę po usuniętym guzie i przerzutowych węzłach chłonnych. Pierwszym cykl chemioterapii składał się z fluorouracylu w dawce 425 mg/m² powierzchni ciała oraz leukoworyny w dawce 20 mg/m² powierzchni ciała. Następnie do chemioterapii dołączano radioterapię w dawce dobowej 180 cGy przez pięć tygodni. Miesiąc po zakończeniu radioterapii chory otrzymywali ostatni cykl chemioterapii.

W całym analizowanym okresie 25 lat leczenia raka żołądka paliatywna chemioterapia stosowana była u wszystkich pacjentów, u których nie wykonano radykalnej resekcji.

Zastosowanie chemioterapii w tej grupie chorych pozwala na przedłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia.

W pracy nie analizowano wpływu zastosowania uzupełniającego leczenia chemioterapią i radioterapią jako odrębnego czynnika, na wyniki leczenia raka żołądka.

3.5 Analiza statystyczna

Zebrane dane klinicznie poddano analizie statystycznej. Porównano poziom resekcyjności oraz stopień zaawansowania choroby nowotworowej wykorzystując test chi-kwadrat. Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia (pos.) obliczono stosując metodę Kaplana-Meiera oraz test log-rank. Wykorzystano model ryzyka proporcjonalnego Coxa dla oceny wartości prognostycznej poszczególnych uznanych czynników rokowniczych. W pierwszym etapie przeprowadzono analizę jednoczynnikową, a następnie wieloczynnikową analizę regresji logistycznej uwzględniającą istotne czynniki rokownicze. W dalszym etapie podjęto próbę porównania wartości prognostycznej poszczególnych klasyfikacji pacjentów na podstawie stopnia zajęcia układu chłonnego wykorzystując analizę martyngałową dla oceny istotnych przedziałów wskaźnika węzłowego, a następnie kryterium informacyjne Akaikiego. Analizując występowanie mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych użyto testu Fishera Freemana Haltona.

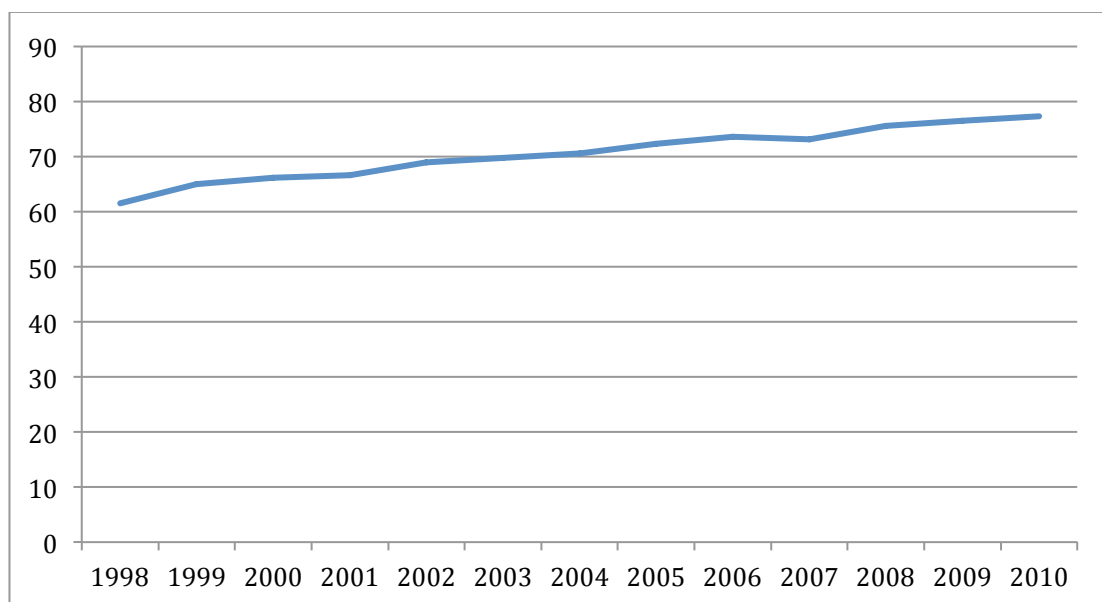
Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet Statistica 8.0 firmy StatSoft.

4.0 Wyniki

4.1 Porównanie resekcyjności i stopnia zaawansowania raka żołądka w latach 1986-1997 oraz 1998-2010.

W pierwszej części pracy dokonano porównania obrazu klinicznego i wyników leczenia pacjentów z rakiem żołądka leczonych w latach 1986-1997 oraz w latach 1998-2010 pod względem resekcyjności, stopnia zaawansowania choroby, śmiertelności okołoperacyjnej oraz prawdopodobieństwa 5-cio letniego przeżycia.

Pierwszym ocenianym kryterium była resekcyjność raka żołądka. Wyznaczony odsetek wykonanych resekcji w stosunku do liczby pacjentów operowanych w okresie 25 lat leczenia wyniósł 66,25%. W pierwszym analizowanym okresie (lata 1986-1997) procent resekowanych zmiany wynosił 61,47%, natomiast w latach 1998-2010 resekcyjność wyniosła 71,04%. Odnotowany wzrost resekcyjności w ostatnich 13 latach z 61,47% do poziomu 71,04% jest istotny statystycznie ($p=0.0021$). Wykreślono odsetek resekcyjności w poszczególnych latach od roku 1998 do 2010 (wykres 1). Zaznaczony trend resekcyjności jest istotny statystycznie ($p=0.0088$). W ciągu 13 lat z każdym rokiem wzrasta poziom resekcyjności raków żołądka w analizowanej grupie.



Wykres 1. Resekcyjność raków żołądka w poszczególnych latach.

Kolejnym analizowanym parametrem był stopień zaawansowania choroby u pacjentów operowanych z powodu raka żołądka oceniany według 6 edycji klasyfikacji TNM.

Uzyskane wyniki w poszczególnych okresach (1986-1997 vs 1998-2010) przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Stopnie zaawansowania raka żołądka u pacjentów w porównywanych okresach

Stopień zaawansowania	1986-1997	1998-2010	P	
IA	3 (1,4%)	43 (8,7%)	0.0003	Wzrost ilości wykrywanych przypadków
IB	11 (5,3%)	88 (17,8%)	<0.0001	
II	39 (18,7%)	179 (36,3%)	<0.0001	
IIIA	51 (24,4%)	72 (14,6%)	0.0018	Spadek ilości wykrywanych przypadków
IIIB	59 (28,2%)	63 (12,8%)	<0.0001	
IV	46 (22,0%)	48 (9,7%)	<0.0001	

Uzyskane różnice chorych rozpoznawanych w poszczególnych stopniach zaawansowania w porównywanych okresach (1986-1997 vs 1998-2010) są istotne statystycznie (Tabela 4). W ciągu ostatnich 13 lat wykrywanych jest coraz więcej wczesnych stadiów zaawansowania choroby nowotworowej, na co wskazuje istotny wzrost liczby chorych rozpoznawanych w I i II stopniu zaawansowania. Jednocześnie spada również liczba chorych rozpoznawanych w III, a w szczególności w IV stopniu zaawansowania. Z uwagi na wartość prognostyczną zajęcia regionalnego układu chłonnego w chwili rozpoznania choroby porównano stan układu chłonnego u pacjentów leczonych z powodu raka żołądka w całym okresie. W tym celu wykorzystano cechę N według 6 edycji klasyfikacji TNM oraz wartość wskaźnika węzłowego dla odcięcia <0,2 i >0,2. Wyniki porównania w porównywanych okresach przedstawione zostały w Tabeli 5.

Tabela 5. Stan układu chłonnego u pacjentów z rakiem żołądka w porównywanych okresach

	1986-1997	1998-2010	P
N0	24 (11,5%)	153 (31,0%)	<0.0001
N1	72 (34,4%)	188 (38,1%)	0,3532
N2	82 (39,2%)	95 (19,3%)	<0.0001
N3	31 (14,8%)	57 (11,6%)	0,2419
Wskaźnik węzłowy <0,2	67 (32,1%)	238 (48,3%)	0,0001
Wskaźnik węzłowy >0,2	142 (67,9%)	255 (51,7%)	0,0001

Z powyższego porównania wynika, iż coraz więcej pacjentów w chwili diagnozy nie ma stwierdzanych przerzutów do regionalnego układu chłonnego, jak również spada ilość

pacjentów z cechą N2, którzy mają zajęte przez przerzuty raka żołądka od 7 do 15 węzłów chłonnych. Różnice te były istotne statystycznie, natomiast nie było różnic istotnych statystycznie w grupie chorych z cechą N1 i N3. Porównując stan regionalnego układu chłonnego u pacjentów leczonych z powodu raka żołądka posługując się wskaźnikiem węzłowym, można zauważyć, iż w sposób istoty zwiększyła się ilość pacjentów ze wskaźnikiem węzłowym $<0,2$, a zmniejszyła się ilość chorych ze wskaźnikiem $>0,2$. Zmiany dotyczące wskaźnika węzłowego częściowo potwierdzają obserwacje wynikające z porównania opartego na klasyfikacji TNM, iż na przestrzeni 25 lat operowanych jest mniej pacjentów z licznymi przerzutami do układu chłonnego.

4.2 Wyniki leczenia pacjentów z rakiem żołądka operowanych w latach 1986-1997 oraz 1998-2010.

Podsumowując wyniki leczenia pacjentów z rakiem żołądka na przestrzeni 25 lat oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia pacjentów. W grupie chorych operowanych w latach 1986-1997, u których wykonano resekcję żołądka prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia wyniosło 28,9%. Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia pacjentów operowanych w latach 1998-2010 wyniosło 38,5%. Różnica w prawdopodobieństwie 5-letniego przeżycia wynosiła 9,6%, co oznacza, iż w ciągu ostatnich 13 lat szanse na przeżycie pacjentów zwiększyły się.

Śmiertelność okołoperacyjna została wyrażona w stosunku pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni od zabiegu operacyjnego do wszystkich chorych operowanych z powodu raka żołądka. W całym okresie śmiertelność okołoperacyjna wyniosła 2,7%. W latach 1986-1997 wyniosła 2,0%, zmarło 4 z 209 pacjentów operowanych z powodu raka żołądka. Główne przyczyny zgonu obejmowały: niewydolność krążeniowo-oddechową oraz zatorowość płucną. Natomiast w drugim analizowanym okresie w ciągu 30 dni od zabiegu operacyjnego zmarło 15 z 493 operowanych pacjentów, a śmiertelność okołoperacyjna wyniosła 3,0%. Głównymi przyczynami zgonów były również niewydolność krążeniowo-oddechowa oraz zatorowość płucna. Różnica śmiertelności okołoperacyjnej w porównywanych okresach nie była istotna statystycznie ($p=0.2271$).

4.3 Analiza niekorzystnych czynników prognostycznych u pacjentów z rakiem żołądka operowanych w latach 1998-2010 ze szczególnym uwzględnieniem układu chłonnego

Stan regionalnego układu chłonnego jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym w pacjentów z rakiem żołądka, dlatego w tej części pracy zwrócono szczególną uwagę na stan regionalnych węzłów chłonnych w chwili rozpoznania choroby. W tym celu przeanalizowano czynniki mogące mieć wpływ na przeżycie pacjentów, porównano systemy klasyfikacji chorych oparte na ocenie układu chłonnego oraz retrospektywnie oceniono znaczenie mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych.

Oceniając wpływ czynników rokowniczych na przeżycie pacjentów wykorzystano model ryzyka proporcjonalnego Coxa. W pierwszym etapie przeprowadzono analizę jednowymiarową, a następnie wszystkie czynniki, które okazały się istotne statystycznie włączono do analizy wielowymiarowej. Do czynników, które osiągnęły poziom istotności w analizie jednowymiarowej należały: stopień nacieku guza wg klasyfikacji TNM - cecha T ($p < 0.0001$), stopień zajęcia węzłów chłonnych wg klasyfikacji TNM - cecha N ($p < 0.0001$), stopień złośliwości nowotworu - G (grading, $p < 0.00354$), radykalność wykonanej resekcji ($p < 0.00001$), naciek na inne narządy stwierdzony w czasie operacji ($p < 0.00305$), typ raka żołądka według klasyfikacji Laurena ($p < 0.01013$). Po przeprowadzeniu analizy modelu łączonego (analizie wielowymiarowej) za istotne czynniki ($p < 0.05$) uznano stopień zaawansowania guza T, stan układu chłonnego N oraz radykalność przeprowadzonego zabiegu. Przy założeniu wartości $p < 0,01$ za istotne czynniki należy uznać jedynie stopień zaawansowania guza T oraz stan układu chłonnego. Stan regionalnego układu chłonnego w momencie rozpoznania choroby osiągnął najwyższą wartość współczynnika hazardu 1.719, tzn. ma największe znaczenie prognostyczne w analizowanej grupie (Tabela 6).

Tabela 6. Analiza modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa

	Beta	Błąd statystyczny	Wartość t	p	Współczynnik hazardu
Cecha T	0.309045	0.088708	3.483857	0.000495	1.362124
Cecha N	0.541743	0.071676	7.558180	0.000000	1.719000
Stopień złośliwości nowotworu	0.137487	0.117167	1.173425	0.240634	1.147386
Radykalność wykonanego zabiegu	0.301659	0.151194	1.995183	0.046031	1.352100
Obecność nacieku na inne narządu	0.303420	0.1739303	1.744764	0.081036	1.354484
Typ raka żołądka wg klasyfikacji Laurena	0.053677	0.087160	0.615845	0.538001	1.055143

Z przeprowadzonej analizy wynika, iż w grupie pacjentów operowanych w latach 1998-2010 najważniejszym czynnikiem wpływającym na przeżycie pacjentów był stan regionalnego układu chłonnego.

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę wpływu wskaźnika węzłowego na przeżycie pacjentów z rakiem żołądka porównując dwie edycje klasyfikacji TNM. Z całej badanej grupy chorych przerzuty w węzłach chłonnych stwierdzono u 340/493 (68,96%) pacjentów. Chorych, u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych przydzielono do poszczególnych grup z uwzględnieniem wartości wskaźnika węzłowego co 0,05 w przedziale od 0,05 do 0,95. Na podstawie przeprowadzonej analizy martyngałowej (ang. Martingale) wskazano dwa istotne punkty odcięcia dla wartości wskaźnika węzłowego, tj. 0.30 i 0.50. W dalszej kolejności wszystkich analizowanych pacjentów przydzielono do jednej z 4 podgrup, tj. WW0 – pacjenci bez przerzutów w węzłach chłonnych, WW1 – pacjenci ze wskaźnikiem węzłowym od 0,5% do 30%, WW2 – pacjenci ze wskaźnikiem węzłowym 31% do 50%, WW3 – pacjenci ze wskaźnikiem węzłowym 51% do 100%.

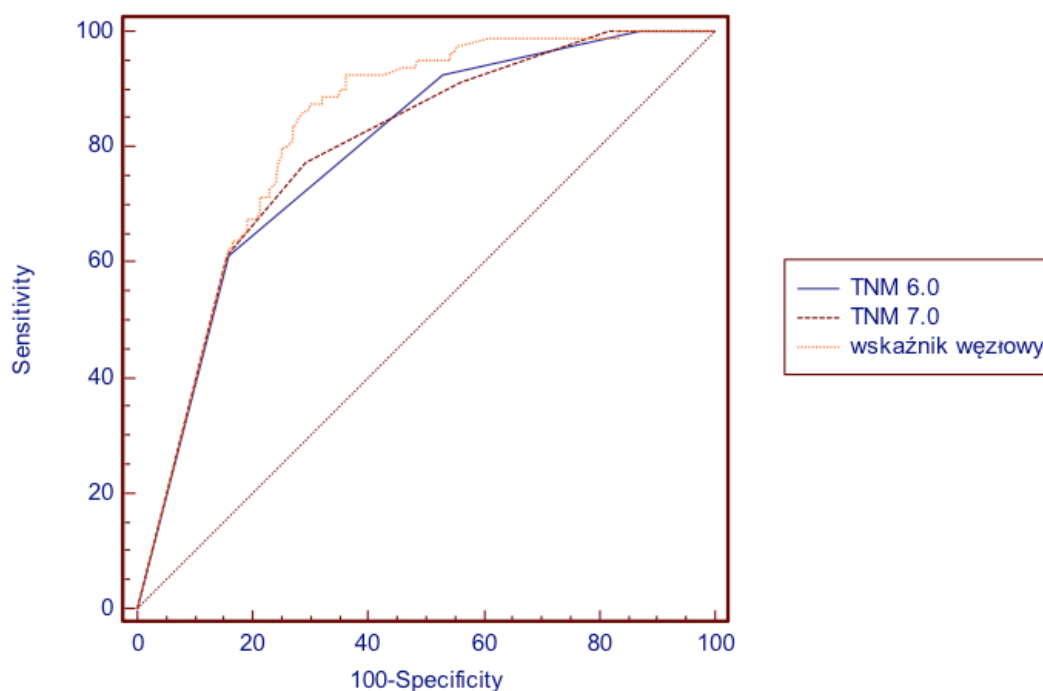
W celu porównania wartości predykcyjnej 6 i 7 edycji klasyfikacji TNM do klasyfikacji opartej na wartości wskaźnika węzłowego wykorzystano ocenę jednorodności (wskaźnik trendu liniowego chi kwadrat) oraz wartość predykcyjną poszczególnych klasyfikacji (kryterium informacyjne Akaikego). Uzyskane wyniki przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Porównanie wartości predykcyjnej 6 i 7 edycji klasyfikacji TNM

Klasyfikacja	Podgrupy	Trend liniowy chi kwadrat	Kryterium informacyjne Aikego (AIC)
UICC 6	N 0,1,2,3	41.347	2656.017
UICC 7	N 0,1,2,3	45.316	2639.705
Wskaźnik węzłowy	WW 0,1,2,3	48.481	2576.140

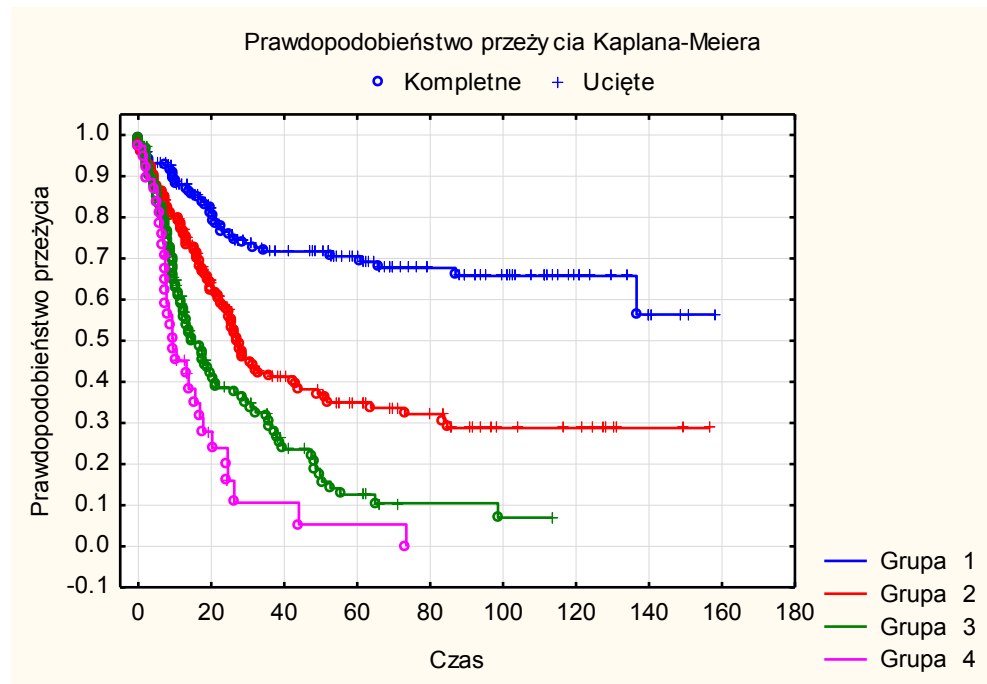
Analiza statystyczna wykazała, iż klasyfikacja oparta na wskaźniku węzłowym ma najwyższą moc dyskryminacyjną w porównaniu do klasyfikacji TNM (wyższy wskaźnik trendu liniowego). Co więcej klasyfikacja WW uzyskała mniejszą wartość kryterium informacyjnego Akaikego, co oznacza iż ma większą wartość prognostyczną od pozostałych klasyfikacji.

W dalszym etapie analizy wykorzystano krzywe ROC i powierzchnię pola pod krzywą (ang. area under curve, AUC) dla oceny wartości predykcyjnej poszczególnych klasyfikacji u pacjentów z rakiem żołądka (Wykres 2).

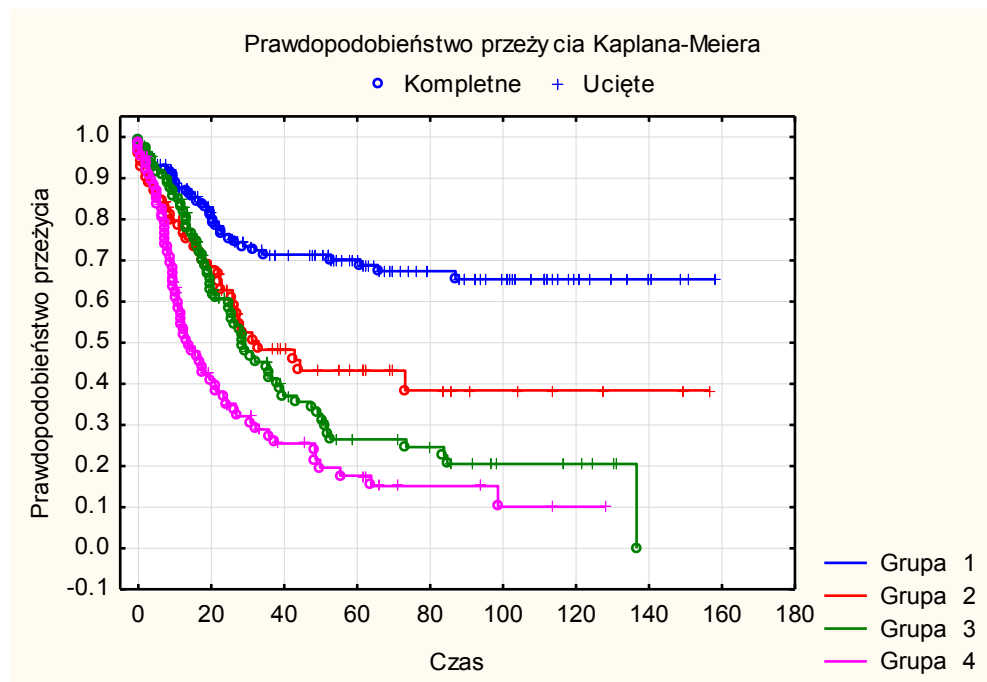


Wykres 2. Analiza pola pod krzywą (AUC) dla oceny predykcyjnej klasyfikacji TNM.

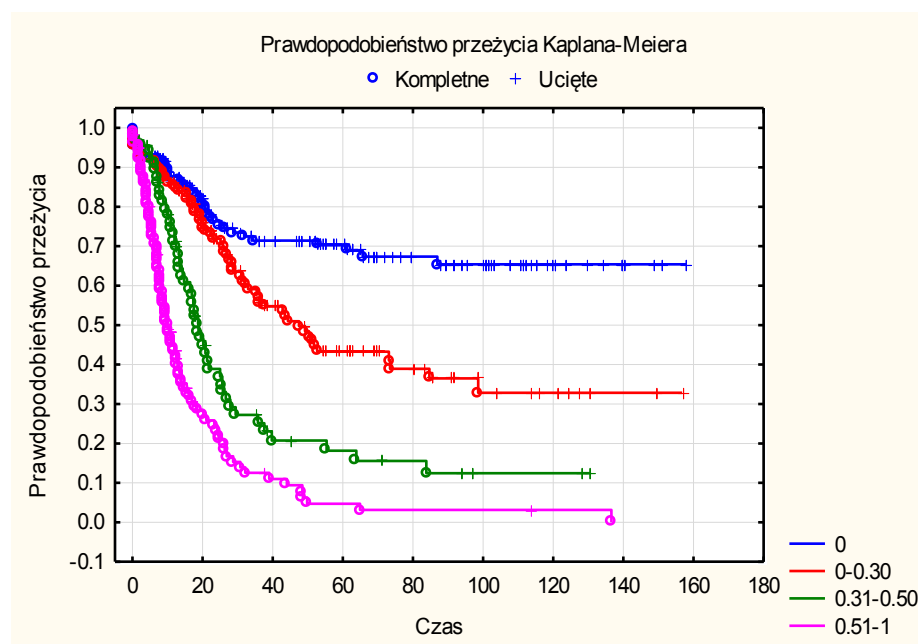
Wartość pola pod krzywą dla klasyfikacji UICC 6 wyniosła 0,796, dla UICC 7 – 0,796, a dla WW 0,830. Potwierdza to wyższość wartości predykcyjnej klasyfikacji opartej na wskaźniku węzłowym. Następnie przeanalizowano prawdopodobieństwo przeżycia (pOS) 5-cio letniego u pacjentów z rakiem żołądka w zależności od wykorzystanej klasyfikacji zaawansowania choroby. Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach 3-5. Zgodnie z klasyfikacją TNM 6 edycja 5-letnie przeżycie dla grupy N0 wyniosło 70%, dla grupy N1 - 35,3%, dla grupy N2 - 12,6%, dla grupy N3 - 0,3% ($p < 0,001$). Zgodnie z 7 edycją klasyfikacji TNM prawdopodobieństwo przeżycia 5-cio letniego wyniosło 69,7% dla grupy N0, 42,5% dla grupy N1, 24,6% dla grupy N2 i 17,8% dla grupy N3 ($p < 0,001$). Z kolei klasyfikując pacjentów według wskaźnika węzłowego 5-cio letnie prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło 69,8% dla grupy WW0, 43,3% dla grupy WW1, 18,4% dla grupy WW2 oraz 0,51% dla grupy WW3 ($p < 0,001$).



Wykres 3. Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia pacjentów z rakiem żołądka klasyfikowanych wg 6 edycji TNM.



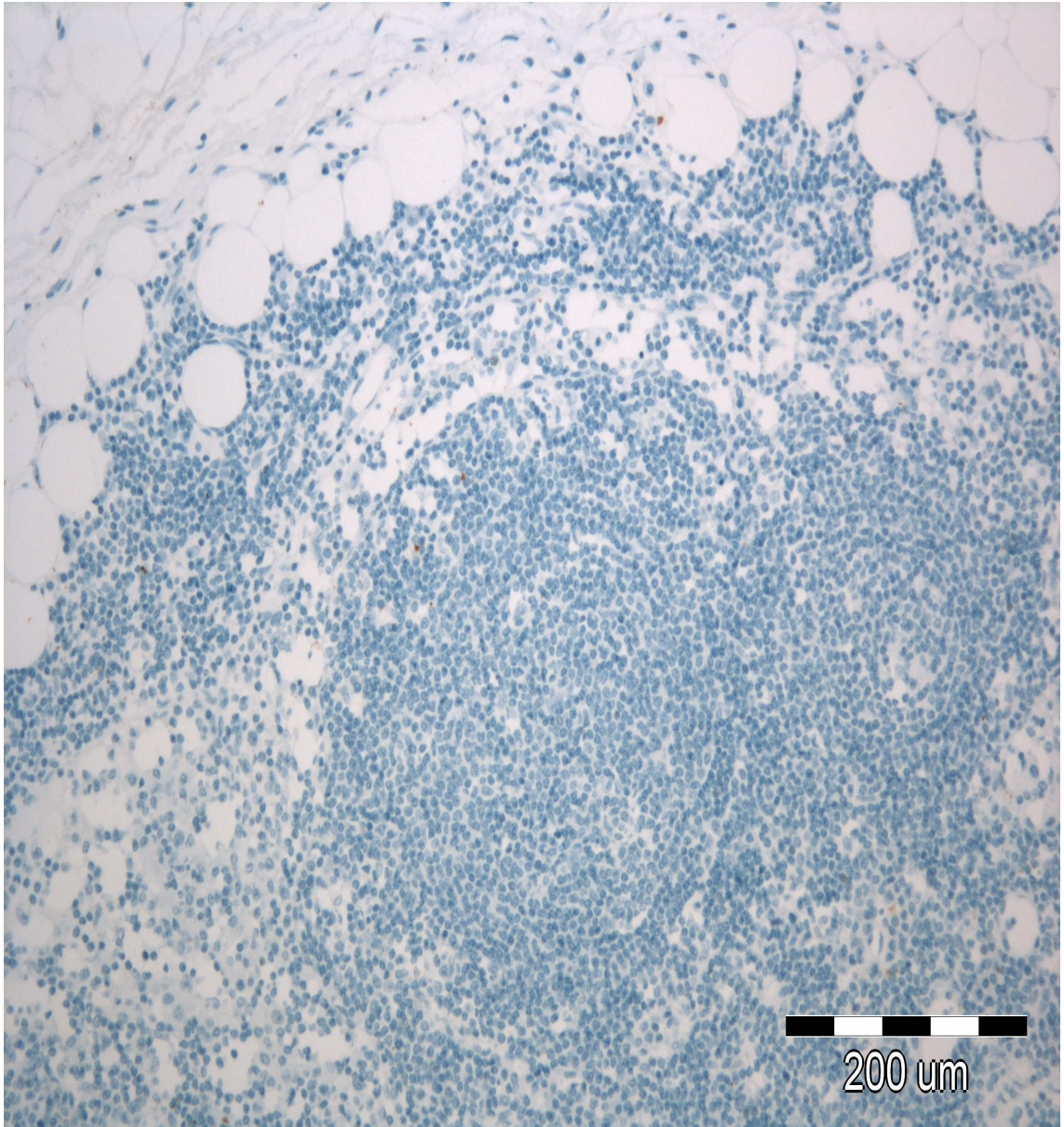
Wykres 4. Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia pacjentów z rakiem żołądka klasyfikowanych wg 7 edycji TNM.



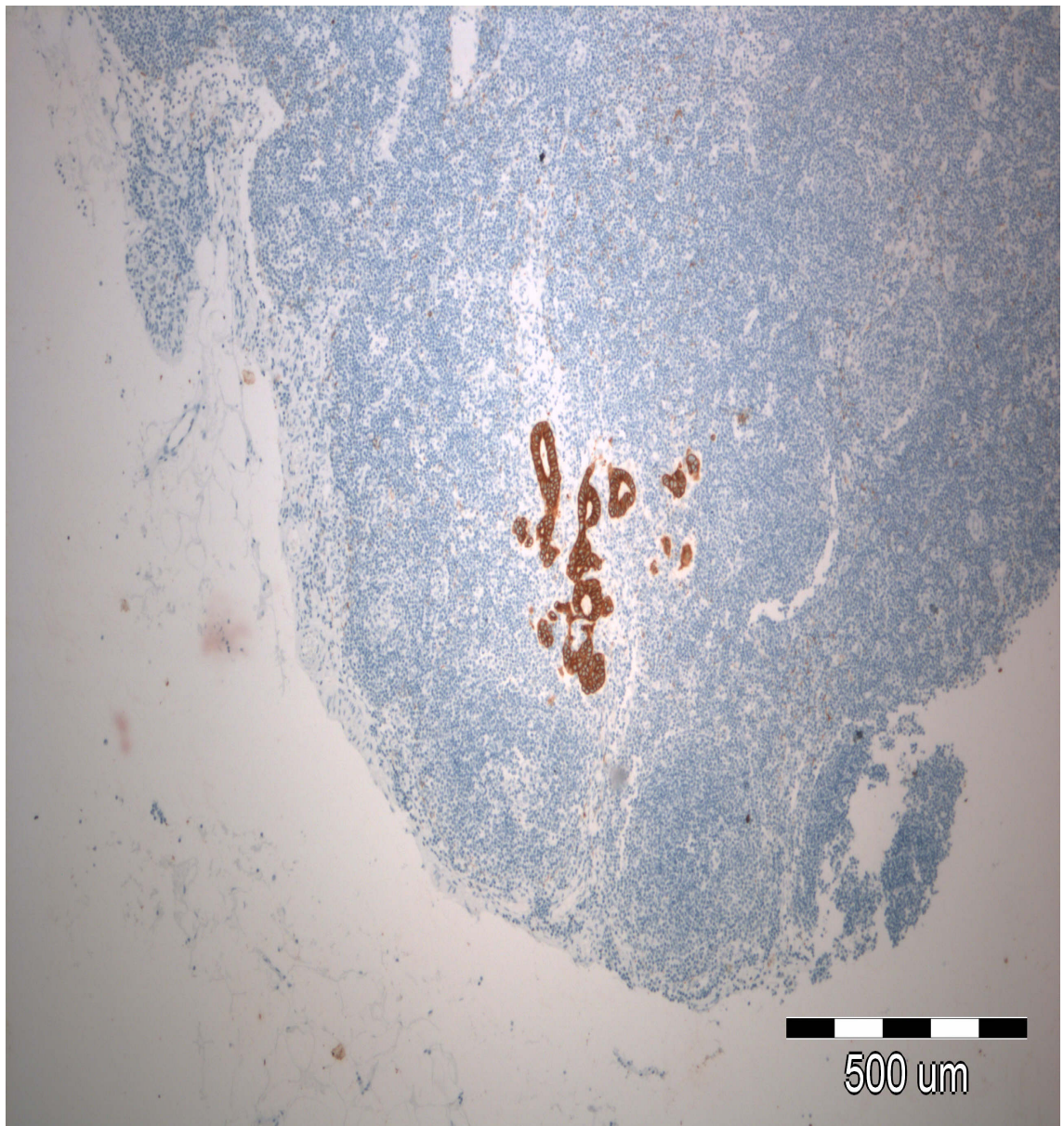
Wykres 5. Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia pacjentów z rakiem żołądka klasyfikowanych wg wskaźnika węzłowego.

4.4 Wyniki wtórnej oceny regionalnego układu chłonnego u chorych operowanych w latach 1998-2010 z powodu raka żołądka.

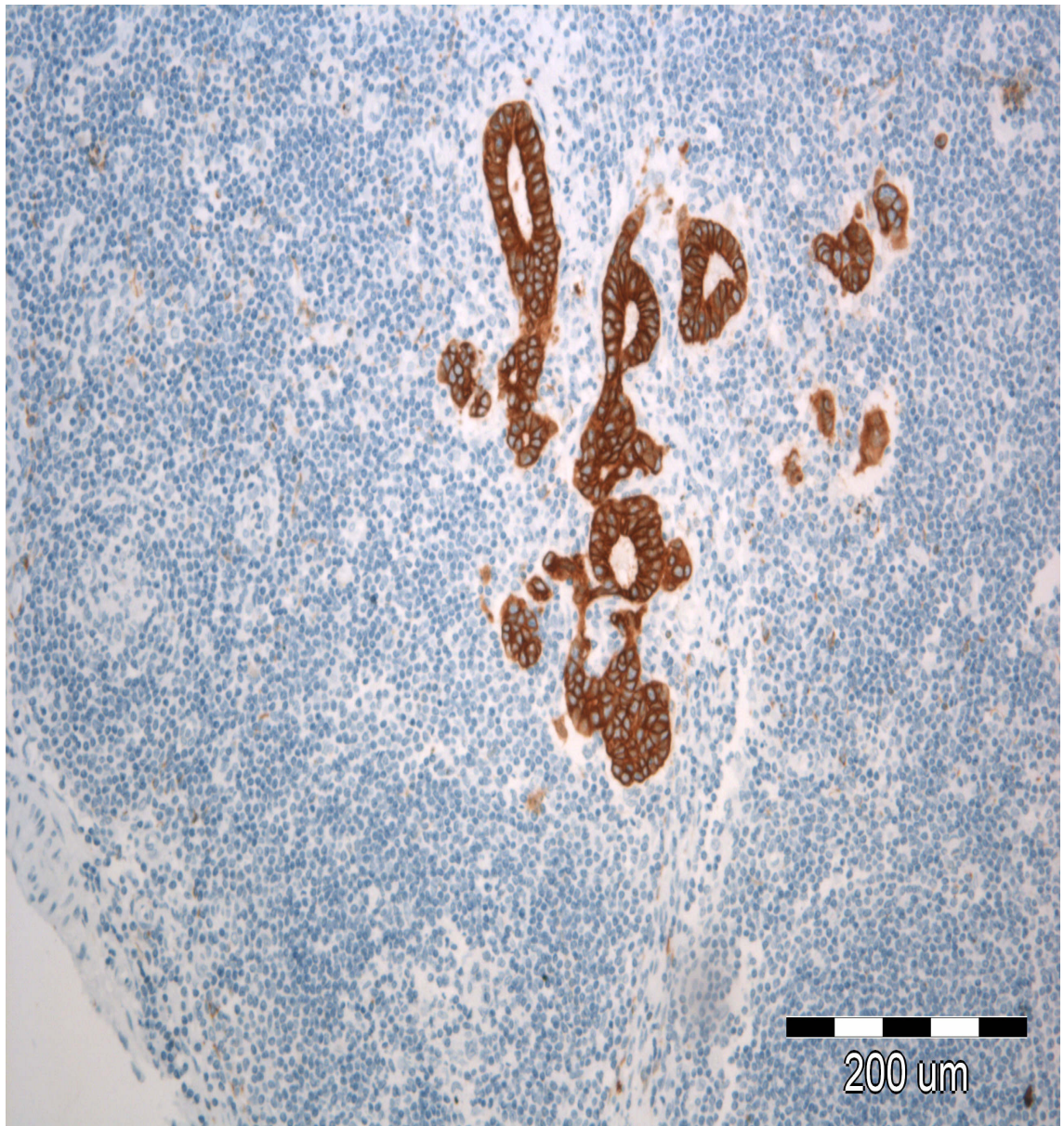
Spośród 493 chorych operowanych w latach 1998-2010 w grupie 153 (31,0%) nie stwierdzono przerzutów do układu chłonnego. Z uwagi na brak dostępności bloczków parafinowych w całej grupie 153 chorych ponową ocenę układu chłonnego wykonano w grupie 123 pacjentów. Po wykonaniu badania immunohistochemicznego oraz ocenie histopatologicznej mikroprzerzuty (Rycina 8,9,10) zidentyfikowano u 22 chorych (17,89%), z czego u 9 (7,32%) chorych z tej grupy w pozostałych stacjach węzłowych znaleziono również izolowane komórki nowotworowe (Rycina 11,12). Po wykonaniu badania immunohistochemicznego izolowane komórki nowotworowe w obrębie układu chłonnego znaleziono u 29 pacjentów (23,58%). Łącznie u 51 chorych (41,46%) wykonanie badania immunohistochemicznego oraz ponowna ocena histopatologiczna spowodowały identyfikację zmian w obrębie układu chłonnego, które nie zostały znalezione w czasie rutynowej oceny w barwieniu H+E.



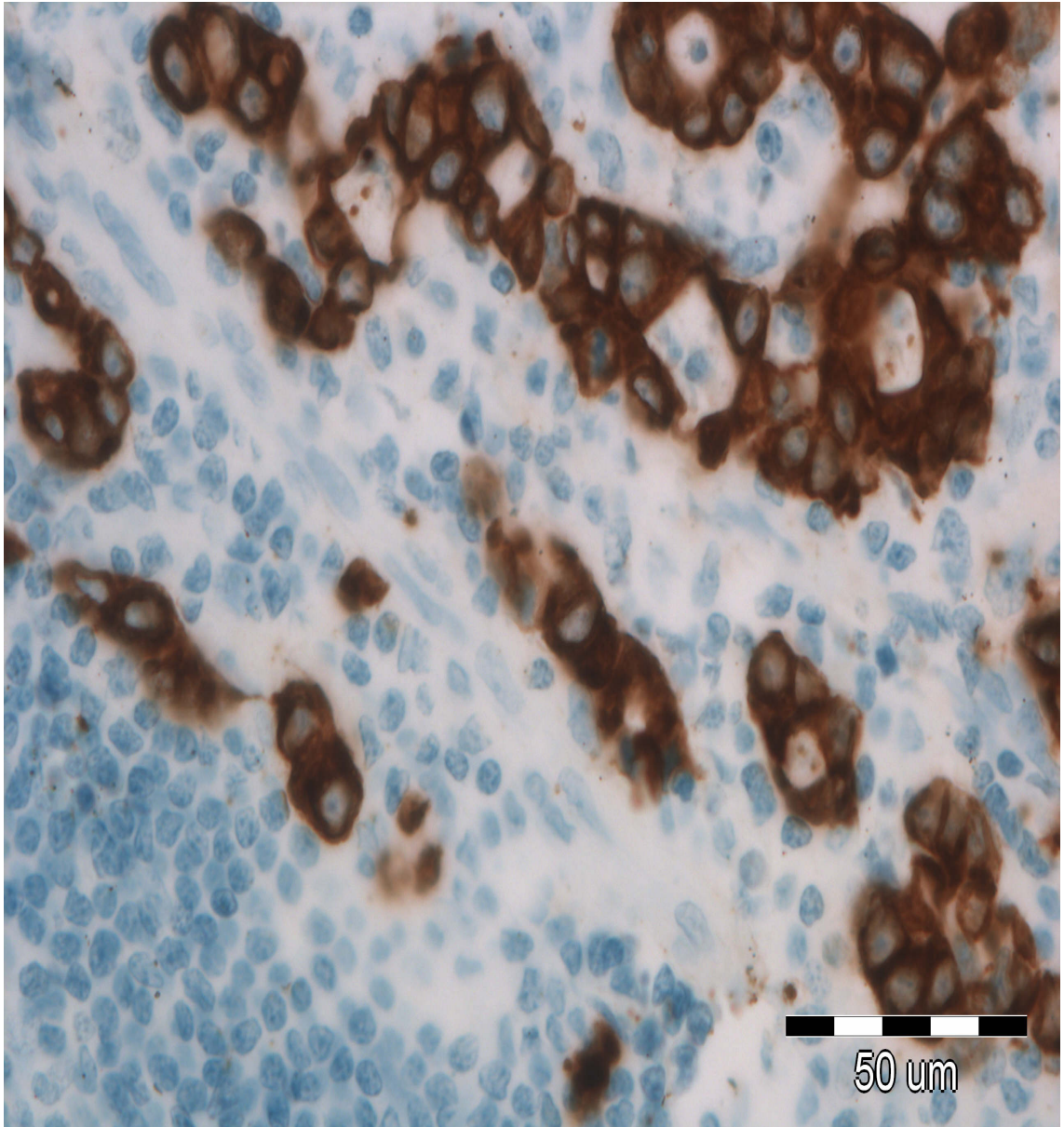
Rycina 7. Prawidłowy obraz węzła chłonnego bez przerzutów po wykonaniu badania immunohistochemicznego - powiększenie 100 razy.



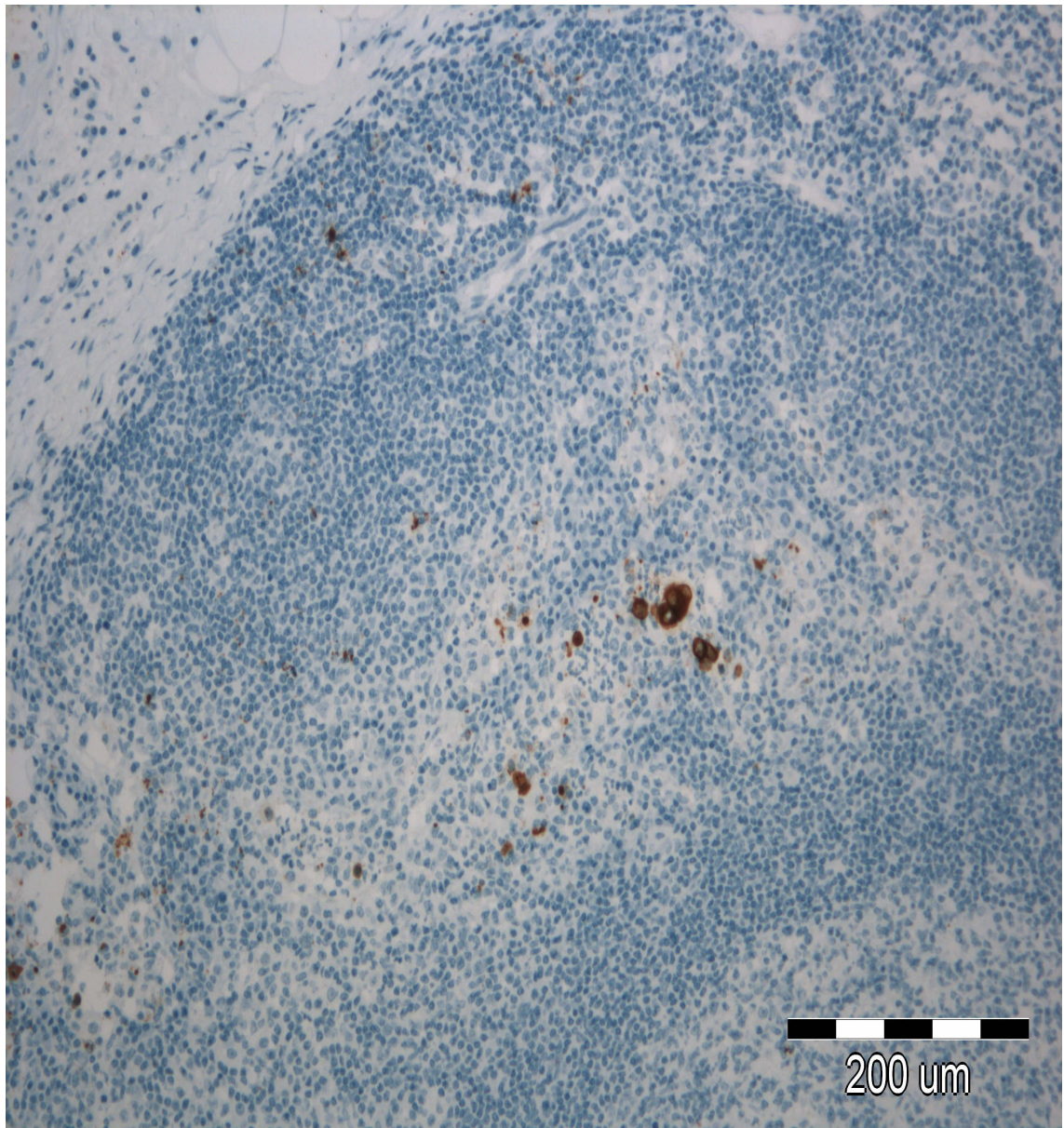
Rycina 8. Mikroprzerzut w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 - powiększenie 40 razy



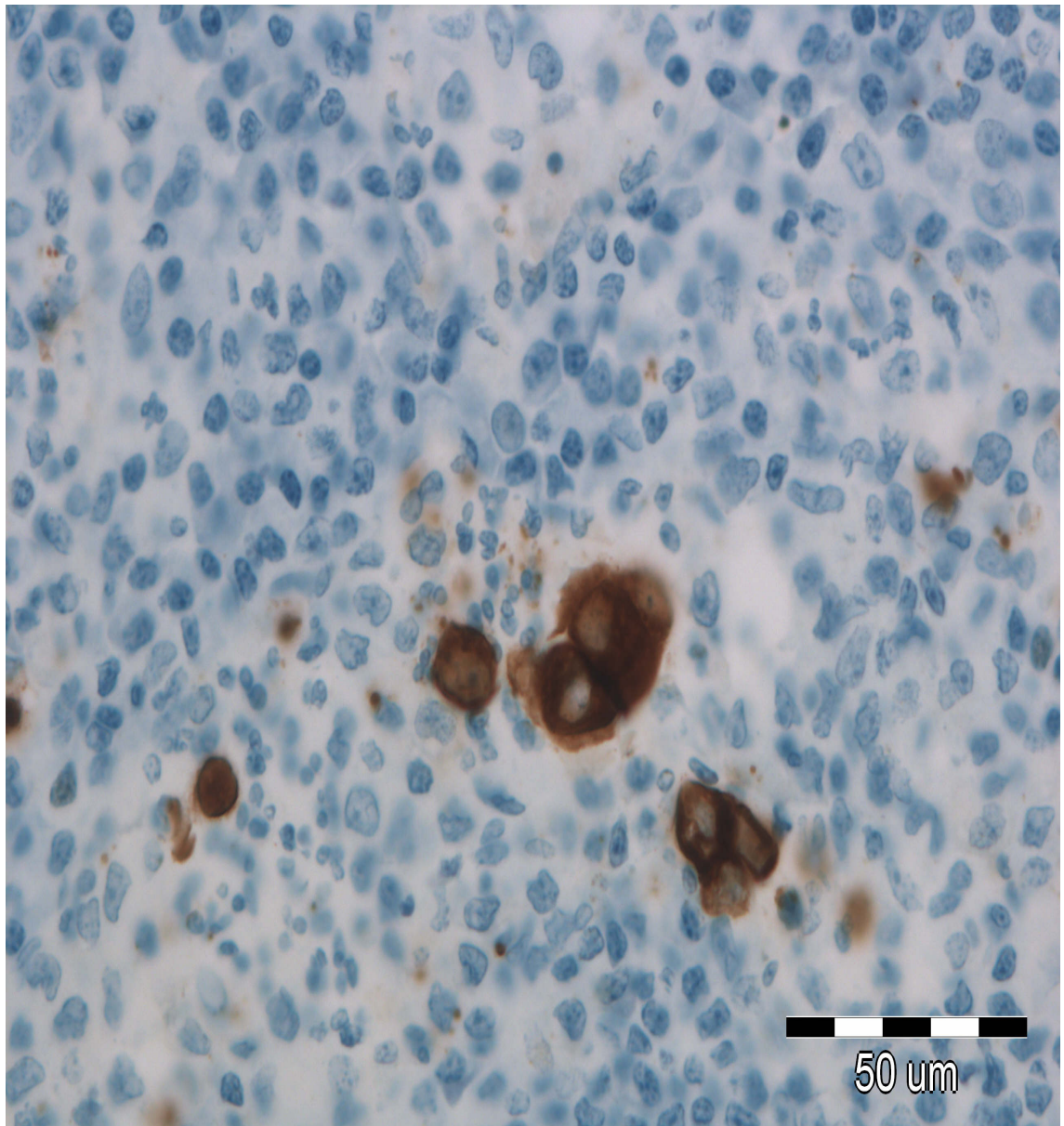
Rycina 9. Mikroprzerzut w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 - powiększenie 100 razy.



Rycina 10. Mikroprzerzut w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 powiększenie - 400 razy

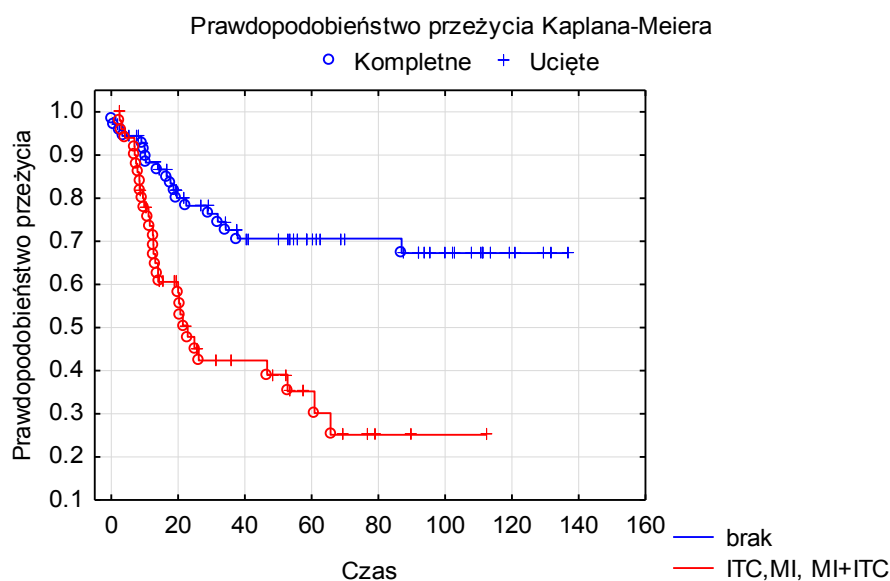


Rycina 11. Izolowane komórki nowotworowe w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 - powiększenie 100 razy



Rycina 12. Izolowane komórki nowotworowe w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 - powiększenie 400 razy.

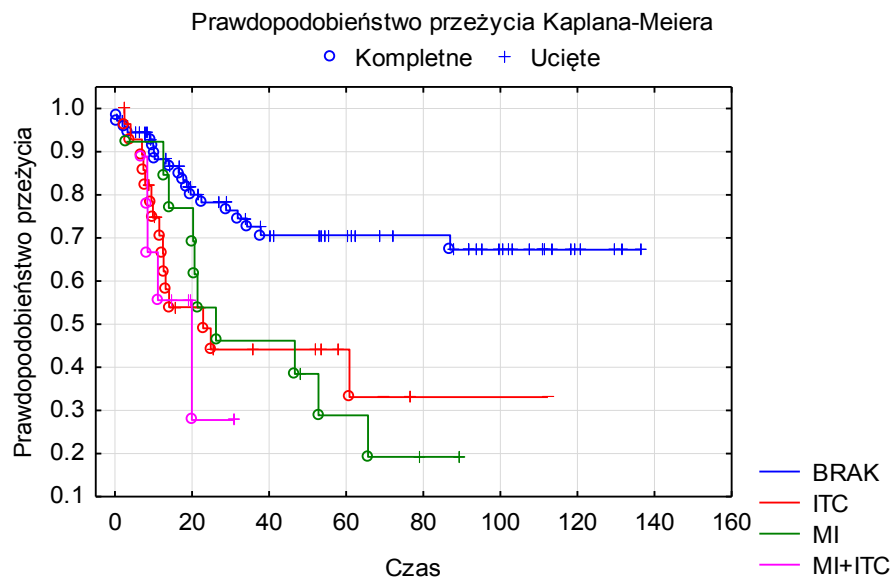
Uzyskane wyniki identyfikacji mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych porównano z przeżyciem w tej grupie pacjentów. Porównano prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorych, u których po wykonaniu badania immunohistochemicznego nie znaleziono żadnych komórek przerzutowych z grupą, w której zidentyfikowano mikroprzerzuty lub izolowane komórki nowotworowe. Prawdopodobieństwo wynosiło odpowiednio w pierwszej grupie 69,7%, a w drugiej 34,9%. Różnica ta jest istotna statystycznie ($p=0.00719$). Zależność prezentuje Wykres 6. Obecność mikroprzerzutów lub izolowanych komórek nowotworowych miała istotny wpływ na przeżycie pacjentów.



Wykres 6. Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia w zależności od stwierdzonego w badaniach immunohistochemicznych zajęcia regionalnego układu chłonnego.

U pacjentów ze zidentyfikowanymi wyłącznie mikroprzerzutami bez obecności izolowanych komórek nowotworowych w kolejnych grupach węzłowych, prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia wynosiło 29,9%. Dla całej grupy pacjentów z mikroprzerzutami (włączając pacjentów z izolowanymi komórkami nowotworowymi w kolejnych stacjach węzłowych) prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia wyniosło 24,9%. Porównując 5-cio letnie przeżycie chorych z mikroprzerzutami do pacjentów bez przerzutów w układzie chłonnym różnica wyniosła 24,9% vs 69,7% i była istotna statystycznie ($p=0.00064$). Następnie przeanalizowano grupę chorych z izolowanymi komórkami nowotworowymi, gdzie prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia pacjentów wyniosło 36,3%. W porównaniu z

chorymi bez przerzutów do układu chłonnego było ono istotnie statystycznie ($p=0.00484$). Zależność poszczególnych grup prezentuje wykres 7.



Wykres 7. Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia w zależności od stanu regionalnego układu chłonnego ocenianego metodą immunohistochemiczną.

Obecność mikroprzerzutów oraz izolowanych komórek nowotworowych w obrębie układu chłonnego ma wpływ na przeżycie pacjentów.

W dalszym etapie przeprowadzono analizę korelacji występowania depozytów komórek nowotworowych w obrębie układu chłonnego z innymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak: stopień zaawansowania guza ($p=0.52675$), lokalizacja guza ($p=0.25032$), stopień złośliwości nowotworu G ($p=0.02391$). Uzyskano istotną statystycznie zależność pomiędzy stopniem złośliwości nowotworu G a występowaniem mikroprzerzutów i/lub izolowanych komórek nowotworowych. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę regresji logistycznej z uwzględnieniem wpływu czynnika złośliwości G na wystąpienie w obrębie układu chłonnego mikroprzerzutów lub izolowanych komórek nowotworowych. Wzrost stopnia złośliwości G o 1 powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia mikroprzerzutów lub izolowanych komórek nowotworowych w układzie chłonnym około 1,5 razy.

5. Dyskusja

5.1 Wstęp

Rak żołądka, pomimo obserwowanego od kilkadziesiąt lat spadku zachorowalności, nadal pozostaje istotnym problemem klinicznym, głównie z uwagi na złe rokowanie, a w konsekwencji wysoką śmiertelność spowodowaną chorobą. Praca ta jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy rokowanie pacjentów z rakiem żołądka zmieniło się na przestrzeni ostatnich 25 lat oraz czy i w jakim zakresie istnieje potrzeba dokładnej oceny regionalnego układu chłonnego u tych chorych.

5.2 Ocena resekcyjności, stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia raka żołądka

Porównując chorych leczonych z powodu raka żołądka na przestrzeni 25 lat oceniono resekcyjność, czyli procent chorych z rakiem żołądka, u których udało się wykonać resekcję w stosunku do wszystkich pacjentów operowanych. Cały materiał został podzielony na dwa równe okresy i dla każdego z nich obliczono poziom resekcyjności. W ostatnich 13 latach nastąpił zdecydowany wzrost resekcyjności z 61,70% do 71,04%. Po wykreśleniu linii trendu dla resekcyjności w latach 1998-2010 zaobserwowano, iż trend resekcyjności ma stałą tendencję wzrostową. Podobny trend obserwowany jest przez autorów pochodzących z Europy oraz Polski. W pracy Popieli i wsp., oceniającej 22 lata resekcji żołądka w Polsce, podobnie jak w materiale własnym, celem porównania podzielono cały okres na dwa przedziały czasowe 1977-1988 i 1989-1999. Po analizie danych stwierdzono wzrost resekcyjności raków żołądka z 44,2% w pierwszym okresie do poziomu 65,2% w drugim, różnica ta była istotna statystycznie $p < 0,001$. Resekcyjność uzyskaną przez autorów w drugim okresie, która wyniosła 65,2% można porównać z poziomem resekcyjności 61,70% w materiale własnym w latach 1986-1997 (110). Wzrost resekcyjności pacjentów operowanych w latach 1976-1993 z poziomu 37,9% do 50% prezentuje Msika i wsp. Autorzy wzrost resekcyjności korelują z wzrostem ilości wykonywanych badań endoskopowych, który w okresie 1976-1978 wyniósł 2,7% a w latach 1991-1993 ponad 76%. Jednocześnie nastąpił spadek ilości przeprowadzonych badań kontrastowych górnego odcinka przewodu pokarmowego. Dostępność badań endoskopowych spowodowała również zwiększenie odsetka chorych z uzyskanym przed zabiegiem operacyjnym rozpoznaniem histopatologicznym (90). Siewert i wsp. w wielośrodkowej analizie wyników leczenia pacjentów z rakiem żołądka w latach 1986-1989 podają resekcyjność wynoszącą 71,5% (124). Znacznie wyższy procent resekcyjności pacjentów operowanych w 1991 roku w całej Japonii prezentuje Maruyama i wsp. W grupie

8308 pacjentów operowanych z powodu raka żołądka resekcyjność wyniosła 95,5%. Istnieją zasadnicze różnice w obrazie klinicznym chorych operowanych w Japonii i Europie w tym w Polsce. W okresie 1986-1997 ilość wczesnego raka żołądka w naszym materiale wyniosła 6,7%, natomiast w materiale Maruyamy 48,8% (64). Niejednokrotnie brak możliwości usunięcia zmiany związany jest znacznym stopniem zaawansowania nowotworu. Wysoki procent wykrywanych wczesnych raków żołądka pozwala na osiągnięcie tak wysokiego poziomu resekcyjności jaki podają autorzy z krajów azjatyckich (64). W naszym materiale zauważyliśmy wzrost ilości wcześniejszych stadiów zaawansowania choroby nowotworowej, który może odpowiadać za obserwowaną poprawę poziomu resekcyjności. Inni autorzy pochodzący z Europy podają zbliżony do uzyskanego w drugiej części naszego materiału poziom resekcyjności, który wyniósł 71,04%, odpowiednio Pilco i wsp. 68%, natomiast Garcia i wsp. 70,4% (39,109). Nie tylko poprawa diagnostyki endoskopowej w zakresie wykrywania nowotworów ma niewątpliwie wpływ na poziom resekcyjności, ale również badania obrazowe, które w sposób bardziej precyzyjny pozwalają na przedoperacyjne określenie stopnia zaawansowania raka żołądka. Obecnie wielorzędowa tomografia komputerowa pozwala na ocenę resekcyjności raka żołądka z dokładnością 87,4%, czułością 89,7% i specyficznością 76,7%. Badanie to uzupełnione wykonaniem endoskopowej ultrasonografii pozwala na lepszą kwalifikację do leczenia neoadjuwantowego (101).

Poprawa resekcyjności obserwowana w licznych publikacjach jak i w materiale własnym wynika ze zmian związanych z postępowaniem medycyny. Na podstawie cytowanych powyżej publikacji możemy stwierdzić iż poprawa resekcyjności związana jest po pierwsze z lepszą dostępnością oraz jakością wykonywanych badań endoskopowych oraz diagnostyką obrazową (TK, EUS, PET). Po drugie postęp w jakości leczenia chirurgicznego oraz opiece pooperacyjnej również posiada wpływ na sposób i zakres wykonywanych zabiegów. Po trzecie wprowadzenie schematów neoadjuwantowej chemioterapii w najbardziej zaawansowanych postaciach choroby, przyczynia się niewątpliwie do zmniejszenia liczby wykonywanych laparotomii zwiadowczych.

Ocena stopnia zaawansowania raka żołądka u pacjentów operowanych w latach 1986-2010 została oparta na klasyfikacji TNM. Podobnie jak w przypadku resekcyjności celem analizy i porównania okres 25 lat został podzielony na dwa przedziały czasowe. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na zwiększenie odsetka wykrywanych wczesnych postaci raka żołądka w I i II stopniu zaawansowania. Wszystkie zmiany w ilości przypadków wykrywanych w I i II stopniu zaawansowania były istotne statystycznie. Zaobserwowano, iż

nastąpił spadek chorych operowanych w III i IV stopniu zaawansowania, zmiany te również były istotne statystycznie. Największy odsetek wczesnych postaci raka żołądka notowany jest w Japonii i krajach azjatyckich sięgając 40-60% przypadków (64,75,101,151). W pozostałych rejonach świata wykrywalność wczesnego raka żołądka wynosi: w Niemczech 16-20%, w USA 9%, natomiast w Wielkiej Brytanii około 1% (54,95,124). W większości publikacji autorzy obserwują nieznaczny wzrost wykrywalności wczesnego raka żołądka. Borch po analizie 21 lat leczenia raka żołądka na grupie 1161 pacjentów zaobserwował nieistotny statystycznie wzrost poziomu wykrywanego wczesnego raka żołądka. Autor analizował dane do 1991 roku. W naszym materiale wzrost wykrywalności wczesnego raka żołądka dotyczył okresu 1998-2010 (10). Dla porównania praca Popieli dotycząca okresu 1977-1999 leczenia raka żołądka, pokazała istotny statystycznie wzrost wykrywalności stopnia IA w latach 1989-1999 w porównaniu z okresem 1977-1988. Ponadto w pracy tej autorzy zaobserwowali spadek ilości chorych w IV stopniu zaawansowania choroby nowotworowej z 70,9% do 53,6%, różnica ta była istotna statystycznie (110). W prezentowanym materiale różnica w ilości chorych operowanych w IV stopniu zaawansowania również była istotna statystycznie, zmiana wyniosła z 22,0% na 9,7%. Identyczne obserwacje potwierdza praca Kim H i wsp. gdzie autorzy zauważyli wzrost wykrywalności wczesnego raka żołądka. W 1996 roku stopień I dotyczył 24,6% chorych, natomiast w 2004 40% pacjentów. Ponadto w ciągu tego okresu zmniejszyła się ilość chorych w IV stadium z 29,1% do 22,4% (74). Praca Zhanga również wskazuje na wzrost wykrywalności wczesnego raka żołądka w okresie 20 lat obserwacji. Autorzy zwracają uwagę, iż w Japonii i Chinach jest to efektem programów przesiewowych prowadzonych w tych krajach. Zwiększenie odsetka wczesnych raków żołądka, związany jest również, jak prezentują autorzy, z mniejszą ilością przerzutów w obrębie układu chłonnego, jednak zmiany te w ich materiale nie były istotne statystycznie (156). W materiale własnym, gdzie szczególną uwagę poświęcono ocenie stanu regionalnego układu chłonnego, stwierdzono istotną różnicę w ilości pacjentów, u których nie zidentyfikowano przerzutów do węzłów chłonnych podczas porównania dwóch okresów leczenia chorych. Ponadto w okresie ostatnich 13 lat stwierdzono mniejszą liczbę chorych z cechą N2, czyli stwierdzonymi przerzutowymi węzłami chłonnymi w ilości od 7-15. Liczba pacjentów N0 w materiale własnym w okresie 1998-2010 wyniosła 31%. Pomimo postępu, jaki dokonał się w porównaniu z okresem 1986-1997 nadal jest to odsetek niski. Porównując materiał własny do wyników publikacji Jeong i wsp. na grupie 14658 pacjentów operowanych w Korei Południowej z powodu raka żołądka w okresie 1999-2009, gdzie procent pacjentów bez przerzutów do układu chłonnego wyniósł 62,6%, stwierdzamy, iż to dwukrotnie więcej niż w

prezentowanym materiale (67). Uzyskanie tak wysokiego odsetka pacjentów z rakiem żołądka bez przerzutów w obrębie układu chłonnego jest efektem masowych badań przesiewowych prowadzonych w krajach azjatyckich. W Europie obserwujemy zbliżone wyniki w zakresie ilości pacjentów bez przerzutów do układu chłonnego. Jaworski i wsp. porównali chorych operowanych z powodu raka żołądka w jednym ośrodku w Polsce i Niemczech w latach 1999-2004. Procent pacjentów bez przerzutów do układu chłonnego wyniósł 33,8% dla ośrodka w Kolonii oraz 31,3% dla ośrodka gdańskiego (66). Uzyskany wynik w materiale własnym mieści się pomiędzy danymi podanymi w powyższej publikacji, podobnie jak odsetek chorych z cechą N2. Stan regionalnego układu chłonnego jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z rakiem żołądka, zatem zwiększenie ilości pacjentów bez przerzutów do układu chłonnego powinno mieć wpływ na wyniki leczenia.

Wzrost dostępności oraz poprawa jakości badań endoskopowych w ostatnich latach przyczyniła się do polepszenia diagnostyki w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego, czego efektem jest wykrywalność wcześniejszych stopni zaawansowania raka żołądka.

Wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka powinny być oceniane głównie pod kątem okresu przeżycia pacjentów po zakończonym leczeniu. Posiadając dane dotyczące przyczyn zgonu oraz czasu przeżycia pacjentów przy użyciu estymatora Kaplana-Meiera można obliczyć prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia chorych. W materiale własnym porównując dwa okresy leczenia chorych należy zauważyć, iż nastąpił wzrost prawdopodobieństwa 5-cio letniego przeżycia pacjentów odpowiednio z 28,9% do 38,5%.

Postęp w medycynie w okresie 25 lat spowodował istotne zmiany w zakresie diagnostyki i leczenia wielu nowotworów. Z jednej strony dzięki dostępności i powszechnemu wykorzystaniu badań diagnostycznych możliwe jest wcześniejsze wykrywanie nowotworów, co potwierdzają wyniki zaprezentowane powyżej. Drugim aspektem jest postęp nie tylko w leczeniu chirurgicznym i opiece pooperacyjnej, ale również w tak istotnym w terapii nowotworów postępowaniu neoadjuwantowym i adjuwantowym. Wszystkie wymienione elementy mają wpływ na poprawę wyników leczenia, która prezentowana jest w zdecydowanej większości doniesień i publikacji. Zaczynając od prac dotyczących pacjentów operowanych od lat 70 metaanaliza 100 publikacji Akoh i Macintyre pokazuje istotną poprawę przeżycia pacjentów z rakiem

żołądka. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia pacjentów po resekcji żołądka przed rokiem 1970 wynosiło 20,7%, natomiast przed 1990 28,4%. Różnica wyniosła 7,7% (2). Jedną z ważniejszych polskich publikacji Popieli i wsp. cytowana wcześniej, również zwraca uwagę na zwiększenie prawdopodobieństwa 5-cio letniego przeżycia pacjentów z 17,9% do poziomu 34,1%. Autorzy poprawę wyników uzasadniają postępowaniem w diagnostyce, i dostępnością badań endoskopowych, rutynowo wykonywanej limfadenektomii D2, jak również stosowaniu agresywnej uzupełniającej chemioterapii (111). Kolejną pracą potwierdzającą poprawę 5-letniego przeżycia pacjentów leczonych z powodu raka żołądka jest praca Borch i wsp. W pracy autorzy porównali wyniki leczenia raka żołądka w latach 1974-1982 i 1983-1991 stwierdzono wzrost 5-letniego przeżycia z 25% do 36%. Za poprawę tych wyników odpowiada głównie wzrost liczby chorych operowanych w I stopniu zaawansowania choroby. Według Borch i wsp. za poprawę wyników poza wyjaśnieniami podawanymi przez Popielę i wsp., odpowiada również wzrost świadomości społeczeństwa w zakresie występowania choroby oraz zmniejszenie ilości powikłań po leczeniu chirurgicznym (19). Wzrost 5-letniego przeżycia pacjentów obserwuje również Cunningham po analizie grupy 436 pacjentów leczonych z powodu raka żołądka w latach 1984-2002. Cały powyższy okres został podzielony na lata 1984-1994 i 1995-2002. Odsetek prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia w pierwszym okresie wyniósł 23% a w następnym 31%, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (25). Dassen oceniając chorych leczonych w latach 1990-2007 nie zauważył istotnej różnicy w 5-cio letnim przeżyciu pacjentów operowanych z powodu raka żołądka z wyłączeniem raka wpustu (27). Podobnie Jezequel i wsp. u chorych operowanych w latach 1984-2003 z powodu raka żołądka i wpustu nie zaobserwował istotnych zmian w prawdopodobieństwie 5-letniego przeżycia. Dla chorych operowanych z powodu raka wpustu wartość 5-letniego przeżycia wyniosła 26,9%, dla raków w dystalnej części żołądka 40,2%. Jedyną różnicą jaką zaobserwowali autorzy dotyczyła grupy pacjentów z przerzutami odległymi, którzy otrzymali uzupełniającą chemioterapię w porównaniu do grupy chorych leczonych we wcześniejszym okresie. Zastosowanie wielolekowych schematów chemioterapii spowodowało wydłużenie życia chorych średnio o 3-6 miesięcy (68). Część autorów uważa, iż w kwestii poprawy wyników leczenia został osiągnięty określony poziom plateau, zwłaszcza jeżeli chodzi o leczenie chirurgiczne, i zmiany mogą dotyczyć jedynie dalszej poprawy wykrywalności wczesnego raka żołądka lub zwiększenia skuteczności leczenia adjuwantowego (chemioterapia + immunoterapia).

W publikacjach z krajów azjatyckich 5-cio letnie przeżycie pacjentów po resekcji żołądka wynosi nawet do 66%-75%. W pracy Park i wsp. autorzy po analizie chorych leczonych w latach 1989-2001 zauważyli istotny statystycznie wzrost 5-letniego i 10-letniego przeżycia pacjentów. Porównano dwa przedziały czasowe 1989-1996 oraz 1997-2001 gdzie odpowiednio przeżycie pacjentów wyniosło 63% i 57% w pierwszym okresie w porównaniu do 69% i 64% w drugim okresie. Zdaniem autorów poprawa wyników leczenia była związana z lepszą wykrywalnością wczesnych postaci raka żołądka (102). Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia w naszym materiale wyniosło 38,5%. Jest to istotna różnica, należy jednak zauważyć, iż w naszym materiale procent wczesnego raka żołądka, stadium Ia i Ib dotyczył 26,5% pacjentów, w pracy z Korei - 40%. Autorzy cytowanej powyżej pracy podali również, iż w 2006 roku procent wczesnego raka żołądka wyniósł 54%, co świadczy o tym jak duże znaczenie ma wczesna identyfikacja nowotworu dla rokowania pacjenta (102).

Na poprawę wyników leczenia raka żołądka na przestrzeni 25 lat składa się wiele czynników do najważniejszych należy zaliczyć: postęp diagnostyki górnego odcinka przewodu pokarmowego głównie poprzez poprawę jakości oraz dostępności badań endoskopowych, wprowadzenie leczenia uzupełniającego chemio-radioterapii a w ostatnim czasie również neoadjuwantowej chemioterapii, postęp w leczeniu chirurgicznym i opiece pooperacyjnej. W Polsce w porównaniu do krajów azjatyckich nadal wykrywanych jest istotnie mniej wczesnych postaci nowotworu, jak pokazują badania to właśnie zwiększenie odsetka wczesnych raków żołądka wpływa na odległe wyniki leczenia tego nowotworu.

W materiale własnym w całym okresie śmiertelność okołoperacyjna nie uległa istotnym zmianom, utrzymywała się przez cały okres na stosunkowo niskim poziomie odpowiednio 2% i 3,0% w kolejnych okresach obserwacji. Od czasów wprowadzenia gastrektomii totalnej jako standardu w leczeniu raka żołądka obserwuje się stały spadek śmiertelności okołoperacyjnej oraz ilości powikłań. Na początku lat dwudziestych śmiertelność wynosiła prawie 90%, postęp jaki się dokonał w chirurgii, anestezjologii i opiece pooperacyjnej w sposób istotny wpłynął na obniżenie tego procentu. Obecnie większość autorów podaje porównywalny poziom śmiertelności okołoperacyjnej, który nie uległ istotnej zmianie w ostatnich latach. Cunningham w okresie 18 lat leczenia raka żołądka podaje poziom śmiertelności okołoperacyjnej 2%, autor nie zauważył również zmian w czasie (25). Podobną obserwację prezentuje Zhang i wsp. na grupie 1604 pacjentów w okresie 24 lat leczenie raka żołądka podzielonego na trzy okresy. Odpowiednio śmiertelność okołoperacyjna wyniosła w pierwszym okresie 2%, drugim 1,3% a trzecim 1%, zmiany te

były nieistotne statystycznie. Autor podkreśla, iż mimo bardziej agresywnego postępowania chirurgicznego w ostatnich latach nastąpił nieistotny statystycznie spadek śmiertelności okołoperacyjnej. Zdaniem Zhang i wsp. za niski procent śmiertelności odpowiada poprawa technik chirurgicznych, postęp w anestezjologii, ale również możliwość stosowania żywienia pozajelitowego i dojelitowego (156). Poza wymienionymi wyżej czynnikami duże znaczenie ma również doświadczenie ośrodka oraz ilość wykonanych zabiegów. W naszym materiale na przestrzeni 25 lat doszło do podwojenia liczby wykonywanych zabiegów, w latach 1986-1997 wykonano 209 resekcji żołądka, w ciągu kolejnych 13 już 493 operacje. Wiele prac potwierdza wpływ doświadczenia ośrodka i ilości wykonywanych operacji na śmiertelność okołoperacyjną pacjentów i odległe wyniki ich leczenia. Dikken i wsp. udowodnili iż wykonywanie gastrektomii w ośrodkach referencyjnych gdzie wykonuje się ponad 21 zabiegów rocznie w porównaniu z innymi oddziałami o mniejszej ilości zabiegów w skali roku wiąże się z niższą śmiertelnością w okresie 6 miesięcy od operacji i dłuższym okresem 3-letniego przeżycia pacjentów. W Danii centralizacja resekcji żołądka i zmniejszenie z 37 do 5 liczby szpitali wykonujących te operacje spowodowało spadek śmiertelności okołoperacyjnej z 8,4% do 2,1% w okresie 5 lat (30). W I Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej WCO w Poznaniu obecnie wykonuje się około 80 resekcji żołądka rocznie, w ostatnich latach obserwuje się wzrost ilości zabiegów, pomimo spadku zachorowalności na ten nowotwór w Polsce. Obserwuje się coraz wyższy odsetek chorych kierowanych z mniejszych ośrodków w obrębie województwa wielkopolskiego i lubuskiego. Świadczy to o pewnym stopniu centralizacji leczenia raka żołądka wypracowanej w rejonie na przestrzeni lat.

Niski poziom śmiertelności okołoperacyjnej, która pomimo upływu czasu utrzymuje się na stałym poziomie sprawia, iż resekcja żołądka jest procedurą bezpieczną. Zabieg ten powinien być wykonywany w ośrodkach referencyjnych, posiadających odpowiednie doświadczenie w leczeniu raka żołądka. Jak pokazano wcześniej ośrodki te mają lepsze wyniki odległe oraz niższą śmiertelność okołoperacyjną. Ponadto ośrodki te powinny dysponować możliwością leczenia uzupełniającego chemio i radioterapią, co pozwala na optymalizację i indywidualizację terapii.

5.3 Analiza czynników prognostycznych w raku żołądka ze szczególnym uwzględnieniem stanu układu chłonnego

W drugiej części pracy analizie poddano czynniki mające wpływ na przeżycie pacjentów. W przeprowadzonej analizie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa stwierdzono, iż największy wpływ na rokowanie pacjentów poza stopniem zaawansowania guza i radykalnością wykonanego zabiegu miał stan układu chłonnego. Stan regionalnego układu chłonnego spośród pozostałych czynników, osiągnął największą wartość wskaźnika hazardu. Stan regionalnego układu chłonnego jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z rakiem żołądka, co potwierdzają liczne badania. Podobne wyniki analizy czynników ryzyka u pacjentów z rakiem żołądka uzyskał Jaworski i wsp. Stan zaawansowania w zakresie cechy T oraz N a także obecność przerzutów odległych i radykalność wykonanego zabiegu osiągnęły poziom istotności statystycznej (66). Największą wartość współczynnika hazardu miał stan regionalnego układu chłonnego, analogicznie jak w materiale własnym.

Wczesny rak żołądka charakteryzuje się wysokim procentem wyleczalności oraz niewielką ilością wznów. Jednak około 1,4-13,8% pacjentów z rozpoznany wczesnym rakiem żołądka ma wznowę procesu nowotworowego. Huang i wsp. poddali analizie wieloczynnikowej grupę 344 pacjentów z rozpoznany wczesnym rakiem żołądka. Najważniejszym czynnikiem wpływającym na przeżycie i rokowanie pacjentów był stan regionalnego układu chłonnego (HR=4.2). Ponadto istotnymi statystycznie czynnikami były: nacieki naczyń limfatycznych (HR=3.4) oraz stopień zróżnicowania nowotworu (HR=3.5)(51). Obserwacje te potwierdza również praca Lai i wsp. gdzie po analizie grupy 2923 chorych z rozpoznany wczesnym rakiem żołądka u 79 (2,7%) doszło do wznowy procesu nowotworowego. Obecność przerzutów w obrębie układu chłonnego była najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia wznowy procesu nowotworowego (78). Kolejną pracą potwierdzającą znaczenie stanu regionalnego układu chłonnego jako czynnika prognostycznego u pacjentów z rozpoznany wczesnym rakiem żołądka jest publikacja Youn i wsp. Autorzy w analizie wieloczynnikowej nie znaleźli innych czynników wpływających na rokowanie. Natomiast w analizie jednoczynnikowej nacieki błony podśluzowej również był istotny statystycznie (155). Willner i wsp. podkreślają znaczenie analizy wielowymiarowej w onkologii: „Złożony charakter wzajemnych zależności czynników prognostycznych podkreśla znaczenie wielowymiarowej analizy przeżycia dla wszystkich dostępnych czynników prognostycznych i metod leczenia.” (144) Dlatego czynniki

prognostyczne osiągające poziom istotności w analizie wieloczynnikowej mają większe znaczenie niż jedynie w analizie jednoczynnikowej.

Identyfikacja czynników wpływających na rokowanie pacjenta ma zasadnicze znaczenie dla poprawy jakości leczenia chorych. Stopień zaawansowania guza oraz stan układu chłonnego w momencie rozpoznania nowotworu mają swoją określoną wartość wyrażoną w systemach klasyfikacji. Guz jest najczęściej usuwany wraz z narządem i szczegółowo badany, natomiast w przypadku układu chłonnego postępowanie terapeutyczne może ulegać modyfikacjom. Po pierwsze określenie zakresu i jakości wykonywanej limfadenektomii, po drugie identyfikacja jak największej liczby węzłów chłonnych w usuniętym preparacie, po trzecie zastosowanie najlepszej klasyfikacji odzwierciedlającej rokowanie pacjenta, po czwarte wykorzystanie najnowszych metod badania histopatologicznego do szczegółowej oceny preparatów, zwłaszcza w sytuacji, gdzie w standardowym badaniu nie stwierdzono przerzutów. Zapewnienie odpowiedniej jakości leczenia wymaga dokładnego i starannego postępowania na wszystkich czterech etapach.

Stan regionalnego układu chłonnego jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym u pacjentów operowanych z powodu raka żołądka, dlatego bardzo istotnym elementem wpływającym na zapewnienie odpowiedniej jakości leczenia tej grupy chorych jest adekwatna i właściwa ocena histopatologiczna układu chłonnego. W skład tej oceny nie może wchodzić jedynie badanie histopatologiczne, ale również powinna zostać użyta właściwa skala klasyfikacji układu chłonnego, która najlepiej przedstawi rokowanie pacjentów wyrażone w okresie ich przeżycia. Obecnie na świecie używane są powszechnie dwie klasyfikacje dla oceny chorych z rakiem żołądka: pierwsza to JCGC (Japanese Classification of Gastric Cancer) oraz druga UICC - TNM. Pierwsza opiera się na wprowadzonym podziale i numeracji określonych grup węzłów chłonnych i lokalizacji przerzutów. Druga klasyfikuje chorych do określonych stadiów zaawansowania na podstawie ilości znalezionych przerzutowych węzłów chłonnych. Wprowadzona w 2010 roku 7 edycja klasyfikacji TNM różni się od poprzednich edycji 5 i 6 ilością przerzutowych węzłów chłonnych, które są podstawą do zakwalifikowania pacjenta do określonego stadium odpowiednio N1, N2, N3. W 5 i 6 edycji klasyfikacji TNM chory, który miał zidentyfikowane 15 przerzutowych węzłów chłonnych był kwalifikowany do stadium N3. Zgodnie z zaleceniami UICC dla adekwatnej oceny układu chłonnego zaleca się usunięcie i ocenę przynajmniej 16 węzłów chłonnych u pacjentów rakiem żołądka. W przypadku, gdy u chorego oceniono lub usunięto mniej niż 15 węzłów chłonnych wtedy może dochodzić do niedoszacowania stopnia zaawansowania. Według zbiorowych danych w Stanach

Zjednoczonych średnio ocenianych jest 10 węzłów chłonnych u chorych w rakiem żołądka, natomiast 9% pacjentów nie ma w ogóle ocenionego układu chłonnego. Tylko 29% chorych ma usuniętych i ocenionych powyżej 15 węzłów chłonnych. (23,124,126). W badaniu US Intergroup 0116 pokazano, iż jedynie 10% chorych miało wykonaną limfadenektomię D2, 36% limfadenektomię D1, natomiast większość (54%) miała nieprawidłową i nieadekwatną limfadenektomię określoną jako D0 (83). Badania pokazują, iż zbyt mała liczba ocenianych węzłów chłonnych powoduje nieadekwatną ocenę stopnia zaawansowania choroby nowotworowej u pacjenta, a w konsekwencji nieprawidłową kwalifikację do leczenia uzupełniającego (15,34,55,81). Z uwagi na fakt, iż stan regionalnego układu chłonnego jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym, jego nieadekwatna ocena powoduje nieprawidłową informację na temat rokowania i przeżycia chorego. W związku z powyższym 7 edycja klasyfikacji TNM może w sposób bardziej precyzyjny niż poprzednia edycja odzwierciedlać rokowanie pacjentów.

Za pomocą wskaźnika węzłowego wyraża się stosunek ilości przerzutowych do usuniętych węzłów chłonnych. Klasyfikacja pacjentów oraz stratyfikacja ryzyka na podstawie wartości wskaźnika węzłowego, posiada ogromną zaletę, ponieważ nie zależy ona od ilości usuniętych i przebadanych węzłów chłonnych. Niektóre prace udowadniają wyższość stosowania wskaźnika węzłowego w porównaniu do klasyfikacji TNM zwłaszcza u pacjentów, gdzie usunięto poniżej 15 węzłów chłonnych.

W prezentowanej pracy po przeprowadzeniu analizy statystycznej stwierdzono, iż najbardziej adekwatną klasyfikacją w określeniu przeżycia chorych był wskaźnik węzłowy. Wyznaczone podczas analizy martyngałowej przedziały wyniosły odpowiednio 0, pomiędzy 0.05 a 0.3 następnie 0.3 do 0.5 oraz powyżej 0.5. Identyczne poziomy odcięcia w swojej pracy przedstawił Xiao i wsp., posługując się podobnymi metodami statystycznymi (147). W pracy na grupie 18043 pacjentów Wang i wsp. wyznaczył punkty odcięcia dla wskaźnika węzłowego odpowiednio 0.06, 0.3 i 0.7 (142). Na podstawie wyznaczonych przedziałów chorych zakwalifikowano do jednej z czterech grup w materiale własnym WW0, WW1, WW2, WW3 podobnie jak w klasyfikacji TNM. Według Ueno i wsp. system stratyfikacji powinien być oceniany pod kątem trzech podstawowych kryteriów: homogeniczności wewnątrz grupy (małe różnice w czasach przeżycia pacjentów zakwalifikowanych do tej samej grupy rokowniczej), zdolności dyskryminacyjnej międzygrupowej (duże różnice czasów przeżycia pomiędzy pacjentami zakwalifikowanymi do różnych grup) i monotoniczności gradientu jako wyniku korelacji pomiędzy stopniem zaawansowania i prawdopodobieństwem przeżycia (w obrębie danego systemu stratyfikacji, pacjenci z

niższym stadium zaawansowania klinicznego mają dłuższy okres przeżycia niż pacjenci z bardziej zaawansowanym stadium choroby) (137). W materiale własnym celem oceny i porównania klasyfikacji z uwagi na wyżej wymienione cechy wykorzystano ocenę jednorodności (wskaźnik trendu liniowego chi kwadrat) oraz wartość predykcyjną poszczególnych klasyfikacji (kryterium informacyjne Akaiego). W dalszym etapie wykorzystano krzywe ROC oraz powierzchnię pod krzywymi ROC celem oceny dokładności i wartości predykcyjnych wszystkich klasyfikacji. W ostatnim etapie wyliczono prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia dla każdego stopnia w danej klasyfikacji. Xiao i wsp. wykorzystali identyczne metody oceny statystycznej dla porównania klasyfikacji TNM i wskaźnika węzłowego (147). Inni autorzy celem podobnego porównania klasyfikacji TNM odpowiednio ich homogeniczności, zdolności dyskryminacji międzygrupowej i monotoniczności gradientu wykorzystali test log-rank. Uzyskane wyniki w materiale własnym świadczą o najlepszej wartości predykcyjnej wskaźnika węzłowego, podobne wyniki uzyskał Xiao i Wang (142,147). W teście liniowym chi kwadrat klasyfikacja oparta na wskaźniku węzłowym uzyskała wynik 48,481 a 7 edycja klasyfikacji TNM 45,316 i odpowiednio wskaźnik Akaiego 2576,10 i 2639,705. Xiang uzyskał wyniki odpowiednio dla klasyfikacji opartej na wskaźniku węzłowym w teście liniowym chi kwadrat 203,476 a dla TNM 7 138,342 i odpowiednio wskaźnik Akaiego 7240,017 u 7325,731 (147). Na podstawie powyższych wyników oraz pól powierzchni pod krzywymi ROC, możemy stwierdzić, iż klasyfikacja oparta na wartości wskaźnika węzłowego uzyskała najlepszy wynik w każdym ocenianym aspekcie. Z wykonanego porównania wynika również wyższość nowej 7 edycji klasyfikacji TNM nad jej poprzednią wersją. Porównując dwie wersje klasyfikacji TNM Chae i wsp. na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili, iż 7 edycja jest dokładniejsza oraz bardziej wiarygodna w określaniu rokowania pacjentów. Podobne wnioski przedstawił Yang i wsp. (20,152). Wszystkie powyżej cytowane prace dotyczą populacji pacjentów z krajów azjatyckich i Stanów Zjednoczonych, jednak wnioski wynikające z tych publikacji są tożsame z materiałem własnym. Niektórzy autorzy sugerują wyznaczenie na podstawie wielośrodkowych badań najlepszych punktów odcięcia dla wartości wskaźnika węzłowego oraz opracowanie klasyfikacji, która jak pokazują badania będzie najlepszym wskaźnikiem prognostycznym dla pacjentów z rakiem żołądka.

5.4. Mikroprzerzuty i izolowane komórki nowotworowe

Wprowadzenie nowych metod diagnostycznych w badaniach histopatologicznych takich jak barwienie immunohistochemiczne, czy techniki biologii molekularnej spowodowały wzrost wykrywania coraz mniejszych depozytów komórek przerzutowych w ocenianych preparatach. Zastosowanie wyżej wymienionych metod do oceny węzłów chłonnych pozwala na identyfikację mikroprzerzutów oraz izolowanych komórek nowotworowych. Pierwszym zagadnieniem związanym z mikroprzerzutami i izolowanymi komórkami nowotworowymi jest ich identyfikacja i częstość występowania. W analizowanym materiale u 123 pacjentów, którzy po standardowej ocenie histopatologicznej zostali zakwalifikowani jako N0 (bez przerzutów do układu chłonnego), po wykonaniu badania immunohistochemicznego aż u 22 pacjentów (17,89%) znaleziono mikroprzerzuty, a w grupie 29 pacjentów (23,58%) izolowane komórki nowotworowe. W literaturze u pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka po wykonaniu badania immunohistochemicznego mikroprzerzuty identyfikowano w grupie od 10% do 68,1%. W badaniu Cao i wsp. na grupie 160 pacjentów operowanych z powodu raka żołądka, po wykonaniu badania immunohistochemicznego z użyciem przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 na preparatach z węzłów chłonnych mikroprzerzuty stwierdzono u 34 pacjentów (21,3%) (18). Jest to wynik podobny do uzyskanego na naszej grupie chorych. Ishida i wsp. po zastosowaniu badania immunohistochemicznego z użyciem przeciwciał przeciwko CAM5.2 oraz CEA aż w 44 przypadkach (40%) zidentyfikowali mikroprzerzuty w układzie chłonnym, które nie były znalezione w badaniu H+E (61). Należy zwrócić uwagę, iż cytowani powyżej autorzy przyjęli inną definicję mikroprzerzutów niż w naszym badaniu. Wszystkie znalezione wybarwione pojedyncze komórki oraz skupiska komórek po wykonaniu badania immunohistochemicznego autorzy zaliczyli do grupy mikroprzerzutów. Stosując powyższe kryteria wyniki uzyskane przez Ishida były również podobne do uzyskanych w powyższej pracy ponieważ na naszym materiale łącznie u 51 pacjentów (41,47%) znaleziono depozyty przerzutowe w węzłach chłonnych, które nie zostały zidentyfikowane w badaniu H+E. Analogiczną definicję mikroprzerzutów jak Ishida w swojej pracy zastosował Lee, na grupie 153 pacjentów po resekcji żołądka zostało wykonane badanie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciwko cytokeratynie AE1/AE3, które spowodowało identyfikację mikroprzerzutów u 28 pacjentów (18,30%) (80). Na podstawie badania własnego oraz cytowanych publikacji możemy stwierdzić, iż klasyczna ocena histopatologiczna z zastosowaniem jedynie barwienia H+E, jest niewystarczająca do precyzyjnego określenia stanu układu chłonnego.

Badanie immunohistochemiczne nie jest jedyną techniką, która pozwala na wykrywanie niewidocznych w badaniu H+E mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych. Zastosowanie różnych technik biologii molekularnej takich jak np. techniki odwrotnej transkryptazy w reakcji łańcuchowej polimerazy (RT-PCR) z użyciem genu cytokeratyny 20 jako markera pozwoliło na identyfikację mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych w grupie aż 46,7% pacjentów (146). Również w innych publikacjach po zastosowaniu metody RT-PCR w ocenie węzłów chłonnych możliwa była identyfikacja zmian niewidocznych w badaniu H+E. Techniki biologii molekularnej są metodami, które posiadają większą czułość w porównaniu z badaniem immunohistochemicznym w identyfikacji zmian przerzutowych. Porównanie czułości tych technik w swojej publikacji zaprezentował Matsumoto i wsp., gdzie zastosowanie badania immunohistochemicznego pozwoliło na identyfikację depozytów przerzutowych u 14% pacjentów, natomiast badanie RT-PCR na tej samej grupie chorych uwidocznilo zmiany w 28% chorych. Użycie RT-PCR zwiększyło czułość wykrywania zmian aż o 50% (85). Metody te jednak dość istotnie różnią się w swojej technice wykonania, ponieważ badanie immunohistochemiczne opiera się na mikroskopowej ocenie obecności konkretnych komórek, natomiast RT-PCR wykrywa jedynie fragment mRNA określonego antygeny. Jak udowodnił w swojej pracy Yamamoto, zmiany wykrywane w technice RT-PCR nie zawsze pokrywają się z obecnością konkretnych komórek nowotworowych, niekiedy są to po prostu oderwane fragmenty DNA od pierwotnego guza, które w węzłach chłonnych mogą utrzymywać się nawet do 4 dni (148). Inni autorzy znajdowali dodatnie w badaniach molekularnych węzły chłonne u pacjentów z rakiem jelita grubego w stopniu Tis,N0,M0 Stopień 0, gdzie normalnie ani klinicznie ani histopatologicznie nie obserwuje się jakichkolwiek przerzutów (47). Ponadto koszty wykonania badań molekularnych są znacznie wyższe od barwienia immunohistochemicznego. W powyższej pracy wybrane zostało właśnie barwienie immunohistochemiczne jako metoda do wykrywania mikroprzerzutów oraz izolowanych komórek nowotworowych.

Najważniejszym zagadnieniem dotyczącym mikroprzerzutów oraz izolowanych komórek nowotworowych wykrywanych w obrębie układu chłonnego jest ich znaczenie kliniczne dla pacjenta. Wiadomo, iż stan regionalnego układu chłonnego jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym i prognostycznym u pacjentów z rakiem żołądka. Wiele kontrowersji i dyskusji w literaturze dotyczy wpływu znajdujących w obrębie węzłów chłonnych zmian na przeżycie pacjentów oraz ich rokowanie. Zdania autorów są podzielone. Są prace, które jednoznacznie pokazują gorsze rokowanie i istotnie

statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego chorych ze zidentyfikowanymi mikroprzerzutami i izolowanymi komórkami nowotworowymi oraz badania, gdzie obecność tych zmian nie ma wpływu na przebieg kliniczny nowotworu. Zdecydowana większość publikacji w tym zakresie pochodzi z krajów azjatyckich. Nie ma zbyt wielu prac dotyczących tego zagadnienia z pozostałych części świata. Kolejnym ważnym aspektem przy dyskusji dotyczącej mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych jest ich definicja. W powyższej pracy za kryterium rozpoznania mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych przyjęto średnicę skupiska komórek nowotworowych, natomiast w części publikacji za mikroprzerzuty uznaje się wszystkie depozyty komórkowe znalezione w obrębie węzła chłonnego po wykonaniu dodatkowych badań, które nie zostały znalezione w badaniu H+E. W analizowanym materiale biorąc pod uwagę chorych, u których w badaniu immunohistochemicznym znaleziono jakiegokolwiek zmiany, czyli mikroprzerzuty i izolowane komórki nowotworowe w porównaniu do grupy pacjentów, gdzie po wykonaniu badania immunohistochemicznego nie znaleziono żadnych zmian, można stwierdzić, iż pierwsza grupa miała istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (34,9% vs 69,7%; $p=0.00719$). Przedstawione w powyższy sposób wyniki potwierdzają obserwację autorów Lee i wsp. oraz Ishida i wsp. którzy przyjęli taką samą definicję mikroprzerzutów (61,80). W pracy Lee i wsp. grupa chorych z mikroprzerzutami miała zmniejszone prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynoszące 49% w porównaniu z chorymi bez mikroprzerzutów 79% (różnica istotna statystycznie $p<0.01$). Autorzy zauważyli największy wpływ mikroprzerzutów na przeżycie pacjentów w grupie chorych z wczesnym rakiem żołądka w stopniu I wg TNM (80). W publikacji Ishida i wsp. obecność mikroprzerzutów w sposób istotny statystycznie zmniejszała prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego chorych w stopniu II zaawansowania $p<0.05$ (61). W naszej pracy oceniliśmy wpływ mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych w I i II stopniu zaawansowania. Nie obserwowaliśmy obecności mikroprzerzutów lub izolowanych komórek nowotworowych u pacjentów z guzem T4.

Odmienne wyniki dotyczące wpływu izolowanych komórek nowotworowych na przeżycie pacjentów prezentuje publikacja Fukagawy i wsp. Autorzy przyjęli definicję izolowanych komórek nowotworowych wykrywanych w obrębie układu chłonnego taką samą jak w prezentowanej pracy. Porównano wyniki identyfikacji oraz wpływu na prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z dwóch ośrodków jednego z Japonii, a drugiego ze Stanów Zjednoczonych. Do identyfikacji izolowanych komórek nowotworowych

wykorzystano badanie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciwko cytokeratynie AE1/AE3. W obu ośrodkach znaleziono izolowane komórki nowotworowe w obrębie układu chłonnego. Różnice w przeżyciu chorych bez obecności izolowanych komórek nowotworowych oraz z ich obecnością w obrębie węzłów chłonnych nie różniły się istotnie statystycznie (38). Są to wyniki odmienne od uzyskanych na naszej grupie chorych, ponieważ obecność izolowanych komórek nowotworowych w sposób istotny statystycznie wpłynęła na prawdopodobieństwo przeżycia chorych, które wyniosło 36,3% a pacjentów N0 po badaniu immunohistochemicznym 69,7% ($p=0.00484$). W przypadku izolowanych komórek nowotworowych wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia był mniejszy niż w grupie z zidentyfikowanymi mikroprzerzutami. Czy zatem średnica depozytu pełni kluczową rolę w przypadku wpływu na przeżycie chorych? Ciekawą odpowiedzią na to pytanie jest praca autorstwa Cao i wsp. Autorzy podzielili mikroprzerzuty na dwie grupy „cluster type” oraz „single-cell type”, podział ten stosowany jest również przez innych autorów. „Cluster type” rozpoznawany jest, gdy pod mikroskopem widoczne jest skupisko komórek, w zdecydowanie większej ilości niż jedna dwie komórki. Natomiast gdy widoczna jest pojedyncza komórka wtedy nazywane są one jako „single-cell type”. Podział ten w pewien sposób odpowiada podziałowi na mikroprzerzuty oraz izolowane komórki nowotworowe. Autorzy stwierdzili, iż obecność mikroprzerzutów w sposób istotny statystycznie wpłynęła na prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorych, natomiast wpływ ten był najwyraźniej zaakcentowany w grupie pacjentów z rozpoznanymi „cluster type” mikroprzerzutami. Odpowiednio prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorych w tej grupie wyniosło 45,8%, natomiast dla chorych z „single-cell type” 80%, natomiast dla grupy bez mikroprzerzutów wyniosło 92,9% (18). Wyniki uzyskane przez autorów są zbliżone do uzyskanych w prezentowanej pracy, ponieważ zakładając, iż zmiany typu „cluster type” odpowiadają mikroprzerutom, a „single-cell type” izolowanym komórkom nowotworowym. Również obserwowaliśmy większy wpływ na prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia pacjentów w przypadku identyfikacji mikroprzerzutów w układzie chłonnym (24,9%) niż w przypadku obecności izolowanych komórek nowotworowych (36,6%). Niektórzy autorzy uważają jednak, iż pojedyncze komórki znalezione w węzle chłonnym nie wykazują zdolności do tworzenia przerzutów przez proliferację, nie reagują z podścieliskiem, nie naciekają naczyń ani struktur węzłów chłonnych. W procesie powstawania przerzutów w układzie chłonnym dochodzi do migracji komórek guza naczyniami limfatycznymi do węzłów chłonnych, gdzie w dalszych etapach następuje ich osiedlanie, inwazja oraz proliferacja. Zgodnie z teorią komórek macierzystych nowotworu, aby powstał przerzut w obrębie węzła chłonnego muszą znaleźć się tam komórki progenitorowe raka żołądka (113).

Brak obecności komórek progenitorowych w węźle chłonnym może tłumaczyć obserwację Nakajo i wsp. oraz Siewert i wsp. iż izolowane komórki nowotworowe nie wykazują aktywności proliferacyjnej ani nie naciekają struktur węzła (94,125). Jak wykazano na modelu zwierzęcym w pracy Eguchi i wsp. izolowane komórki nowotworowe obserwowano w obrębie układu chłonnego już w okresie dwóch tygodni od implantacji zmodyfikowanej linii komórek raka żołądka. Natomiast po kolejnych trzech tygodniach w obrębie węzłów chłonnych obecne były już mikroprzerzuty, co sugerowało ich wzrost lub osiedlanie się kolejnych komórek pochodzących z guza pierwotnego. Autorzy zauważyli, iż po usunięciu zmiany pierwotnej i pozostawieniu węzłów chłonnych, na modelu zwierzęcym izolowane komórki nowotworowe były eliminowane przez układ immunologiczny za pośrednictwem komórek NK, czego nie obserwowano w przypadku mikroprzerzutów. Ponadto mikroprzerzuty wykazywały zdolność do proliferacji, zwiększania swojej objętości i do tworzenia kolejnych przerzutów (33). Konieczne są dalsze badania, które pozwolą zidentyfikować depozyty mające zdolność do proliferacji i tworzenia kolejnych przerzutów od zmian nie posiadających znaczenia klinicznego. W naszym badaniu zauważyliśmy, iż najgorsze rokowanie charakteryzowało chorych, u których poza mikroprzerzutami w kolejnych stacjach węzłowych zidentyfikowano izolowane komórki nowotworowe. W tej grupie nie można było obliczyć prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia i przeprowadzić analizy statystycznej z uwagi na małą liczebność grupy 9 pacjentów. W tej sytuacji mamy do czynienia nie tylko z obecnością mikroprzerzutów w jednej stacji węzłowej ale również izolowanymi komórkami nowotworowymi w kolejnych. Nie można jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie czy obecność w kolejnych stacjach izolowanych komórek nowotworowych jest efektem migracji naczyniami limfatycznymi komórek guza czy efektem proliferacji mikroprzerzutów, które mogą zawierać nowotworowe komórki macierzyste.

Przeprowadzono wieloczynnikową analizę w poszukiwaniu czynników wpływających na wystąpienie mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych w całej grupie badanej, gdzie wykonano badanie immunohistochemiczne. Najważniejszym czynnikiem istotnym statystycznie mającym wpływ na wystąpienie mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych był stopień złośliwości nowotworu. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, iż wzrost G o jeden stopień powoduje 1,5 razy większe ryzyko wystąpienia mikroprzerzutów lub izolowanych komórek nowotworowych w układzie chłonnym. Do analizy włączono również cechę T – jako stopień zaawansowania guza oraz jego lokalizację w 1/3 górna, 1/3 środkowa lub 1/3 dolna. W pracy Cao i wsp. czynnikami związanymi z wystąpieniem mikroprzerzutów była wielkość guza ($p=0.041$) oraz inwazja naczyń

limfatycznych (18). Podobnie jak w naszej pracy lokalizacja zmiany oraz cecha T – głębokość nacieku guza nie miała znaczenia. Również w pracy autorstwa Ishida występowanie mikroprzerzutów w wieloczynnikowej analizie nie wykazywało korelacji z głębokością nacieku guza oraz typem histologicznym nowotworu (61). W dostępnej literaturze korelację występowania mikroprzerzutów z głębokością nacieku guza w swoich badaniach przedstawili Lee i wsp. Po wykonaniu analizy wieloczynnikowej stwierdzono, iż zależność ta była istotna statystycznie ($p < 0.01$). W tej samej pracy nie znaleziono korelacji z typem histopatologicznym nowotworu, natomiast podobnie jak naszej pracy stwierdzono, iż w przypadku dobrze zróżnicowanych raków żołądka obserwuje się mniejszą ilość wykrywanych mikroprzerzutów w porównaniu z niskozróżnicowanymi postaciami - 7,6% vs 64% (80). Niezależnie jednak od czynników wpływających na występowanie mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych, z uwagi na ich potencjalnych wpływ na przeżycie oraz rokowanie pacjenta, we wszystkich przypadkach, gdzie po badaniu H+E nie stwierdza się przerzutów być może powinno się wykonywać badanie immunohistochemiczne.

6 Wnioski:

1. W ciągu 25 lat leczenia chorych z rakiem żołądka nastąpił istotny wzrost resekcyjności zmian oraz wcześniejszych rozpoznań tego nowotworu, co wpłynęło na poprawę wyników leczenia
2. Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych operowanych z powodu raka żołądka w okresie 1998-2010 był stan regionalnego układu chłonnego.
3. Klasyfikacja prognostyczna uwzględniająca stan układu chłonnego oparta na wartości wskaźnika węzłowego jest dokładniejsza oraz ma lepszą wartość predykcyjną w porównaniu do 6 i 7 edycji klasyfikacji TNM.
4. Wykonanie badania immunohistochemicznego preparatów węzłów chłonnych pozwoliło na identyfikację mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych w grupie 41,46% pacjentów.
5. Obecność mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych w węzłach chłonnych obniża prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów w stosunku do chorych bez zajęcia regionalnego układu chłonnego.

7 Streszczenie:

Wstęp: Rak żołądka stanowi ogólnoświatowy problem medyczny, pomimo, iż od początku lat osiemdziesiątych dwudziestego wieku na całym świecie obserwuje się spadek zachorowalności na ten nowotwór. Jednak to nie zachorowalność, ale złe rokowanie i w konsekwencji wysoki wskaźnik śmiertelności decyduje, iż nowotwór ten stanowi istotny problem kliniczny.

Cel: Celem pracy była ocena poprawy diagnostyki i wyników chirurgicznego leczenia raka żołądka w okresie 25 lat

Materiał i Metody: Analizie poddano grupę 1034 pacjentów operowanych z powodu raka żołądka w latach 1986-2010. Dokonano porównania obrazu klinicznego i wyników leczenia pacjentów z rakiem żołądka leczonych w latach 1986-1997 oraz w latach 1998-2010 pod względem resekcyjności, stopnia zaawansowania choroby, śmiertelności okołoperacyjnej oraz prawdopodobieństwa 5-cio letniego przeżycia. W grupie pacjentów operowanych w latach 1998-2010 przeanalizowano czynniki mogące mieć wpływ na przeżycie pacjentów, porównano systemy klasyfikacji chorych oparte na ocenie układu chłonnego oraz retrospektywnie oceniono znaczenie mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych.

Wyniki: W pierwszym analizowanym okresie (lata 1986-1997) procent resekowanych zmian wynosił 61,47%, natomiast w latach 1998-2010 resekcyjność wyniosła 71,04%. Odnotowany wzrost resekcyjności w ostatnich 13 latach z 61,47% do poziomu 71,04% jest istotny statystycznie ($p=0.0021$). Uzyskane różnice chorych rozpoznawanych w poszczególnych stopniach zaawansowania w porównywanych okresach (1986-1997 vs 1998-2010) są istotne statystycznie. W ciągu ostatnich 13 lat wykrywanych jest coraz więcej wczesnych stadiów zaawansowania choroby nowotworowej, na co wskazuje istotny wzrost liczby chorych rozpoznawanych w I i II stopniu zaawansowania. Jednocześnie spada również liczba chorych rozpoznawanych w III, a w szczególności w IV stopniu zaawansowania. W grupie chorych operowanych w latach 1986-1997, u których wykonano resekcję żołądka prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia wyniosło 28,9%. Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia pacjentów operowanych w latach 1998-2010 wyniosło 38,5%. Spośród 493 chorych operowanych w latach 1998-2010 w grupie 153 (31,0%) nie stwierdzono przerzutów do układu chłonnego. Po wykonaniu badania immunohistochemicznego oraz ocenie histopatologicznej łącznie u 41 chorych (41,46%) zidentyfikowano zmiany, które nie były wcześniej widoczne. Mikroprzerzuty zidentyfikowano u 22 chorych (17,89%), a

izolowane komórki nowotworowe u 29 pacjentów (23,58%). Prawdopodobieństwo 5 letniego przeżycia wynosiło u pacjentów bez przerzutów w obrębie układu chłonnego 69,7%, a u chorych mikoprzerzutami lub izolowanymi komórki nowotworowymi 34,9%. Różnica ta jest istotna statystycznie ($p=0.00719$).

Wnioski: W ciągu 25 lat leczenia pacjentów z rakiem żołądka nastąpił istotny wzrost resekcyjności zmian oraz wcześniejszych rozpoznań tego nowotworu. Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych operowanych z powodu raka żołądka w okresie 1998-2010 był stan regionalnego układu chłonnego. Wykonanie badania immunohistochemicznego preparatów węzłów chłonnych pozwoliło na identyfikację mikoprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych w grupie 41,46% pacjentów. Obecność mikoprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych w węzłach chłonnych obniża prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów w stosunku do chorych bez zajęcia regionalnego układu chłonnego.

8 Abstract:

Background: Gastric cancer is a global medical problem although for several years its lower incidence has been observed. However, it is the poor prognosis and in consequence, high mortality rate rather than the incidence that causes the cancer to continue to be a significant clinical problem.

Objective: An assessment of the 25 years of treatment of gastric cancer in terms of improvement in the results and diagnostics

Material and Methods: The study population included 1034 patients operated on gastric cancer in the years 1986-2010. A comparison of clinical and outcome of patients with gastric cancer treated between 1986-1997 and between 1998-2010 in terms of operability, the severity of the disease, the probability of perioperative mortality and 5-year survival. In the group of patients operated on in the years 1998-2010 were analyzed factors that could have an impact on survival, compared to patients classification systems based on an assessment of the lymphatic system, and retrospectively rated the importance of micrometastases and isolated tumor cells.

Results: During the first period in question (1986-1997) the percentage of resected lesions was 61.47%, whereas between 1988 and 2010 the resectability was 71.04%. The recorded increase in resectability from 61.47% to 71.04% in the last 13 years is statistically significant ($p=0.0021$). In the last 13 years more and more early stages of progression of the neoplastic disease were diagnosed, which is proved by the significant increase in the number of patients with stage I or stage II diagnosed. Also, there was improvement in the probability of five-year survival rate, which was 28.9% in the years 1986-1997 and 38.5% in the years 1998-2010. After the immunohistochemical examination and histopathological assessment micrometastases and isolated neoplastic cells were successfully identified in 41.46% of the patients. Micrometastases were identified in 22 patients (17.89%) and isolated neoplastic cells in the lymphatic system were found in 29 patients (23.58%). The probability of five-year survival in the group of patients without metastatic lesions in the lymph nodes was 69.7%, whereas in the group with micrometastases and/or isolated neoplastic cells it was 34.9%. The difference was statistically significant ($p=0.00719$).

Conclusions: During the 25 years of treatment of patients with gastric cancer the number of early diagnoses increased and there was a significant increase in resectability of lesions, which proves improvement in the diagnostics of gastric cancer. The significant prognostic

factor in patients operated due to gastric cancer between 1998 and 2010 was: the state of the regional lymphatic system. Micrometastases and isolated neoplastic cells were successfully identified in 41.46% of the patients. The presence of micrometastases and isolated neoplastic cells in the lymph nodes reduces the probability of patients' survival in comparison with patients without invasion of the regional lymphatic system.

9 Piśmiennictwo

1. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition. New York, NT:Springer; 2010.
2. Akoh JA, Macintyre IM. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg.* 1992 Apr;79(4):293-9.
3. Baba M, Hokita S, Natsugoe S, Miyazono T, Shimada M, Nakano S, Takao S, Aikou T. Paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced carcinoma of the upper-third of the stomach. *Hepatogastroenterology.* 2000 May-Jun;47(33):893-6.
4. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *Gastric Cancer.* 2008;11:23–32. Epub 2008 Mar 29. Review. Erratum in: *Gastric Cancer.* 2008; 11:127.
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
6. Baumgart DC, Fischer A: Virchow's node. *Lancet.* 2007;370: 1568.
7. Billroth T. Offenes Schreiben an Herrn Dr L. Wittelschöfer. *Wien Med Wochenschr* 1881; 31:161.
8. Bland K, Sarr M, Buchler M, Csendes A, Garden J, Wong J. *General Surgery Principles and International Practice Second Edition.* Springer-Verlag London Limited 2009.
9. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, Taat CW. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 1995 Mar 25;345(8952):745-8.
10. Borch K, Jönsson B, Tarpila E, Franzén T, Berglund J, Kullman E, Franzén L. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000 May;87(5):618-26.
11. Borghi F, Gattolin A, Bogliatto F, Garavoglia M, Levi A. Relationships between gastric development and anatomic bases of radical surgery for cancer. *World J Surg.* 2002;26: 1139-1144.

12. Borszewski J. Evaluation of total gastrectomies in malignant tumors. *Pr Kom Med Dosw.* 1956;13(2):179.
13. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO Classification of tumours of the digestive system. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2010.
14. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Winawer SJ, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology.* 1991; 181: 426-432.
15. Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer,* 2002;94:2862–2866.
16. Burke E, Karpeh M, Conlon K, Brennan M. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1997;225: 262–267.
17. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625-1638.
18. Cao L, Hu X, Zhang Y, Huang G. Adverse prognosis of clustered-cell versus single-cell micrometastases in pN0 early gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2011 Jan 1;103(1):53-6.
19. Catarci M, Pposito D, Gaudagni S, Carboni M. History of reconstruction after total gastrectomy. *J R Coll Surg Edinburgh.* 1997;42:73-81.
20. Chae S, Lee A, Lee JH. The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer.* 2011 Jun;14(2):166-71.
21. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH. Improvement in Preoperative Staging of Gastric Adenocarcinoma with Positron Emission Tomography *Cancer.* 2005 Jun 1;103(11):2383-90.
22. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft SF, Peters JH, Kiyabu M, Hinder RA, Bremner CG, DeMeester TR. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg.* 1994;129:609-614.
23. Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer.* 2006;107:2143–2151.
24. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery

- alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6; 355 (1): 11-20.
25. Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, Montgomery E, Heitmiller RE, Choti MA, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Schulick RD. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg*. 2005 May-Jun;9(5):718-25.
 26. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, Cook P. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The surgical cooperative group. *Lancet*. 1996;347:995–999.
 27. Dassen AE, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Brenninkmeijer SJ, Lips DJ, Vd Wurff AA, Bosscha K, Coebergh JW. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2010 Apr;46(6):1101-10.
 28. De Gara CJ, Hanson J, Hamilton S: A population-based study of tumor-node relationship, resection margins, and surgeon volume on gastric cancer survival. *Am J Surg* 2003;186:23–27.
 29. Dent DM, Madden MV, Price SK: Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 1988;75:110–112.
 30. Dikken JL, Dassen AE, Lemmens VE, Putter H, Krijnen P, van der Geest L, Bosscha K, Verheij M, van de Velde CJ, Wouters MW. Effect of hospital volume on postoperative mortality and survival after oesophageal and gastric cancer surgery in the Netherlands between 1989 and 2009. *Eur J Cancer*. 2012 May;48(7):1004-13.
 31. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, Lind PA, Putter H, Jansen EP, Boot H, van Grieken NC, van de Velde CJ, Verheij M, Cats A. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer*. 2011 Aug 2;11:329.
 32. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer*. 1999;80:834-842.
 33. Eguchi T, Kodera Y, Nakanishi H, Yokoyama H, Ohashi N, Ito Y, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Nakao A. The effect of chemotherapy against micrometastases and isolated tumor cells in lymph nodes: an in vivo study. *In Vivo*. 2008 Nov-Dec;22(6):707-12.

34. Estes NC, MacDonald JS, Touijer K, Benedetti J, Jacobson J. Inadequate documentation and resection for gastric cancer in the United States: A preliminary report. *Am Surg.* 1998;64:680–685.
35. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
36. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragnath K, Van Krieken JH, Dwerryhouse S, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med. Genet.* 2010, 47:436–444.
37. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. WCRF/AICR Washington 2007.
38. Fukagawa T, Sasako M, Shimoda T, Sano T, Katai H, Saka M, Mann GB, Karpeh M, Coit DG, Brennan MF. The prognostic impact of isolated tumor cells in lymph nodes of T2N0 gastric cancer: comparison of American and Japanese gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2009 Mar;16(3):609-13.
39. García CC, Benavides CC, Apablaza SP, Rubilar PO, Covacevich SR, Peñaloza PM, Guerra JC, Horwitz BZ, Domancic PH, Bustamante R M, Romero S C. Surgical treatment of gastric cancer: results in 423 cases. *Rev Med Chil.* 2007 Jun;135(6):687-95.
40. González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, Boeing H, del Giudice G, Plebani M, Carneiro F, Nesi G, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Hallmans G, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen N, Key TJ, Day NE, Linseisen J, Nagel G, Bergmann MM, Overvad K, Jensen MK, Tjonneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke M, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Roukos D, Lund E, Hemon B, Kaaks R, Norat T, Riboli E. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:345–54.
41. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J Cancer.* 2012 Feb 15;130(4):745-53.

42. Hackenson D, Edelman D, Guire T, Weaver D, Webber J. Prophylactic laparoscopic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer: A case series in a single family. *JLS*. 2010;14:348-352.
43. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, Sobue T. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *J Clin Oncol*. 2008;38(4):259-267.
44. Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: Locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2005;90:153–1565.
45. Hassan HA, Sharma VK, Raufman JP. Changing trends in gastric carcinoma at a university medical center: a twelve-year retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:37-40.
46. Hayashi H, Ochiai T, Mori M, Karube T, Suzuki T, Gunji Y, Hori S, Akutsu N, Matsubara H, Shimada H. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye and gamma probe guided techniques. *J Am Coll Surg*. 2003;196(1):68–74.
47. Hayashi N, Ito I, Yanagisawa A, Kato Y, Nakamori S, Imaoka S, Watanabe H, Ogawa M, Nakamura Y. Genetic diagnosis of lymph-node metastasis in colorectal cancer. *Lancet*. 1995 May 20;345(8960):1257-9.
48. Hindmarsh JT, Corso PF. The death of Napoleon Bonaparte: a critical review of the cause. *J Hist Med Allied Sci*. 1998 Jul;53(3):201-18.
49. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH, Smith MG, Gammon MD, Risch HA, Vaughan TL, McColl KE, Lissowska J, Zatonski W, Schoenberg JB, Blot WJ, Mowat NA, Fraumeni JF Jr, El-Omar EM. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology*. 2007;132: 905–12.
50. <http://globocan.iarc.fr> - stan na dzień 07-01-2013.
51. Huang B, Wang Z, Xing C, Sun Z, Zhao B, Xu H. Long-term survival results and prognostic factors of early gastric cancer. *Exp Ther Med*. 2011 Nov;2(6):1059-1064.
52. Hulscher JB, van Lanschot JJ. Individualised surgical treatment of patients with an adenocarcinoma of the distal oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Dig Surg*. 2005;22(3):130-4.
53. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21;347(21):1662-9.

54. Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on gastric carcinoma. *Cancer*. 1997 Dec 15;80(12):2333-41.
55. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):921-32.
56. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. Helicobacter pylori-specific tumor-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J. Pathol*. 1996; 178:122-127.
57. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 61. IARC Monographs. Lyon 1994
58. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A: Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992;70:50–55.
59. Livonen 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 random study. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Jan;33(1):63-70.
60. Livonen MK, Mattila JJ, Nordback IH, Matikainen MJ. Long-term follow-up of patients with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. A randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Jul;35(7):679-85.
61. Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, Kawasaki S. Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastases from gastric carcinomas. *Cancer*. 1997 Mar 15;79(6):1069-76.
62. Isozaki H, Okajima K, Fujii K, Nomura E, Izumi N, Mabuchi H, Nakamura M, Hara H. Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 1999 Jan-Feb;46(25):549-54.
63. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, Boeing H, Del Giudice G, Palli D, Saieva C, Krogh V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Hallmans G, Sanchez MJ, Larrañaga N, Barricarte A, Chirlaque MD, Quirós JR, Key TJ, Allen N, Lund E, Carneiro F, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké 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 (EPICEURGAST) study. *Carcinogenesis*. 2006;27:1497–501.
64. Japanese Gastric Cancer Association Registration Committee, Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, Isobe Y, Honda I, Katai H, Arai K, Kodera Y, Nashimoto A. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2006;9(2):51-66.
 65. Japanese Gastric Cancer Association. Gastric cancer treatment guidelines. 3rd edition. Tokyo: Kanehara Publishing; 2010.
 66. Jaworski R, Bollschweiler E, Holscher AH, Monig SP, Skokowski J, Zielinski J, Swierblewski M, Kopacz A, Jaskiewicz J. Prognostic relevance of demographics and surgical practice for patients with gastric cancer in two centers: in Poland versus Germany. *Gastric Cancer*. 2011 Aug;14(3):234-41.
 67. Jeong O, Park YK. Clinicopathological features and surgical treatment of gastric cancer in South Korea: the results of 2009 nationwide survey on surgically treated gastric cancer patients. *J Gastric Cancer*. 2011 Jun;11(2):69-77.
 68. Jézéquel J, Bessagnet C, Verveur C, Faycal J, Richert Z, Metges JP, Volant A, Nousbaum JB, Robaszkievicz M. Trends in incidence, management, and survival of gastric and cardia carcinomas in the area of Finistere (France) between 1984 and 2003. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;22(12):1412-9.
 69. Jeziorski A, Szawłowski A, Towpik E. *Chirurgia Onkologiczna Tom 1-4*. Wydawnictwo lekarski PZWL Warszawa 2009.
 70. Jiang Y, Ajani JA. Multidisciplinary management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov; 26 (6): 640-6.
 71. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006 May 10; 24 (14): 2137-50.
 72. Karanicolas PJ, Elkin EB, Jacks LM, Atoria CL, Strong VE, Brennan MF, Coit DG. Staging laparoscopy in the management of gastric cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg*. 2011 Nov;213(5):644-651.
 73. Katai H, Morita S, Saka M, Taniguchi H, Fukagawa T. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for suspected early cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* 2010; 97:558–562.

74. Kim HS, Lee H, Jeung HC, Noh SH, Chung HC, Roh JK, Nam CM, Rha SY. Advanced detection of recent changing trends in gastric cancer survival: up-to-date comparison by period analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Dec;41(12):1344-50.
75. Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, Sierzega M, Szczepanik A. Standard D2 versus D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized clinical trial. *The Am J Surg.* 2007;193:10-14.
76. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A: Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992. 70:50–55.
77. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 883-890.
78. Lai JF, Kim S, Kim K, Li C, Oh SJ, Hyung WJ, Rha SY, Chung HC, Choi SH, Wang LB, Noh SH. Prediction of recurrence of early gastric cancer after curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jul;16(7):1896-902.
79. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1078–87.
80. Lee E, Chae Y, Kim I, Choi J, Yeom B, Leong AS. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer.* 2002 Jun 1;94(11):2867-73.
81. Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg.* 2001;88:1408-1412.
82. Lips DJ, Schutte HW, van der Linden RL, Dassen AE, Voogd AC, Bosscha K. Sentinel lymph node biopsy to direct treatment in gastric cancer. A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Aug;37(8):655-61.
83. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6; 345 (10): 725-730.
84. Maeta M, Yamashiro H, Saito H, Katano K, Kondo A, Tsujitani S, Ikeguchi M, Kaibara N. 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 Mar;125(3):325-31.
85. Matsumoto M, Natsugoe S, Ishigami S, Nakashima S, Nakajo A, Miyazono F, Hokita S, Takao S, Eizuru Y, Aikou T. Lymph node micrometastasis and lymphatic mapping

- determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in pN0 gastric carcinoma. *Surgery*. 2002 Jun;131(6):630-5.
86. Matysiak-Budnik T, Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection with special reference to professional risk. *J Physiol Pharmacol*. 1997;48 Suppl4: 3-17.
 87. Mikulicz J: Beitrage zur technik der operation des magencarcinoms. *Arch Klin Chir Berl*. 1898:524–532.
 88. Milkvy P. Multimodal therapy of gastric cancer. *Dig Dis*. 2010; 28 (4-5): 615-8.
 89. Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:2287–97.
 90. Msika S, Tazi MA, Benhamiche AM, Couillaud C, Harb M, Faivre J. Population-based study of diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer. *Br J Surg*. 1997 Oct;84(10):1474-1478.
 91. Muller Botha GS. Organogenesis and growth of the gastroesophageal region in man. *Anat Rec* 1958;133:219-239.
 92. Murawa D, Murawa P, Oszkini G, Biczysko W. Long-term consequences of total gastrectomy: quality of life, nutritional status, bacterial overgrowth and adaptive changes in esophagojejunal mucosa. *Tumori*. 2006;92:26-33.
 93. Murawa P. Metody rekonstrukcji przewodu pokarmowego po całkowitym wycięciu żołądka. Wydawnictwo PZWL. Poznań 1995.
 94. Nakajo A, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Nakashima S, Hokita S, Baba M, Takao S, Aikou T. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph nodes of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001 Mar;8(2):158-62.
 95. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A, Enjoji M. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer*. 1992 Sep 1;70(5):1030-7.
 96. Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, Yamazaki Y, Yanaga K, Urashima M. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg*. 2004;91(5):575–9.
 97. Norton JA, Ham CM, Van Dam J I wsp. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg*. 2007; 245:873– 879.
 98. Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2010 roku. Biuletyn nr 9. Poznań 2012 ISSN 1896-8198.

99. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, Corso G, Schouten J, Fitzgerald R, Vogelsang H, Keller G, Dwerryhouse S, Grimmer D, Chin SF, Yang HK, Jackson CE, Seruca R, Roviello F, Stupka E, Caldas C, Huntsman D. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet.* 2009, 18:1545–1555.
100. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón-Sánchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:210–217.
101. Pan Z, Zhang H, Yan C, Du L, Ding B, Song Q, Ling H, Huang B, Chen K. Determining gastric cancer resectability by dynamic MDCT. *Eur Radiol.* 2010 Mar;20(3):613-20.
102. Park CH, Song KY, Kim SN. Treatment results for gastric cancer surgery: 12 years' experience at a single institute in Korea. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Jan;34(1):36-41.
103. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006;118:3030-44.
104. Péan JE. De l'ablation des tumeurs de l'estomac par la gastrectomie. *Gaz Hôp* 1879; 60: 473.
105. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011;104:198-207.
106. Perez-Perez GI, Taylor DN, Bodhidatta L, Wongsrichanalai J, Baze WB, Dunn BE, Echeverria PD, Blaser MJ: Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990. 161(6):1237–1241.
107. Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, Oliveira AM, Moura SB, Barbosa MT, Mendes CC, Lima Junior GF, Oliveira CA: Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-H pylori antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res* 1992, 25(7):683–689.
108. Piessen G, Triboulet J, Mariette C. Reconstruction after gastrectomy: Which technique is best? *Journal of Visceral Surgery.* (2010) 147, e273—e283.
109. Pilco P, Viale S, Ortiz N, Deza C, Juárez N, Portugal K, Velásquez E, Quispe I, Paredes O. Gastric cancer in a general hospital. Santa Rosa Hospital. Experience *Rev Gastroenterol Peru.* 2009 Jan-Mar;29(1):66-74.
110. Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P, Sierzega M. Changing patterns of gastric carcinoma over the past two decades in a single institution: clinicopathological findings in 1557 patients. *Scand J Gastroenterol.* 2002 May;37(5):561-7.

111. Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, Goellner JR, Su WP. Sister Mary Joseph's nodule: A clinical and histologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:610–615.
112. Prenat A. Elements de l'Embriologie de l'Homme et des Vertebres, vol 2. In Steinhel G, editor, *Organogenie*, Paris 1891.
113. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 2001 Nov 1;414(6859):105-11.
114. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT, Li AK. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg.* 1994;220:176–182.
115. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
116. Rydygier L. Über Magenresektion mit Demonstration von Präparaten. *Langgenbeck Arch F Klin Chir.* 1881; 26: 731.
117. Saeki N, Saito A, Choi IJ, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, Chiku S, Kuchiba A, Lee YS, Yoon KA, Kook MC, Park SR, Kim YW, Tanaka H, Tajima K, Hirose H, Tanioka F, Matsuno Y, Sugimura H, Kato S, Nakamura T, Nishina T, Yasui W, Aoyagi K, Sasaki H, Yanagihara K, Katai H, Shimoda T, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S, Sakamoto H. A functional single nucleotide polymorphism in mucin 1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffusetype gastric cancer. *Gastroenterology.* 2011; 140:892–902.
118. Sano T, Hollowood K. Early gastric cancer: diagnosis and less invasive treatments. *Scand J Surg.* 2006;95:249–55.
119. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y and 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.* 22:2767-2773, 2004.
120. Sarela AI, Miner TJ, Karpeh MS, Coit DG, Jaques DP, Brennan MF. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2006;243:189–195.
121. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Left thoracoabdominal

- approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:644–651.
122. Schlatter C. Oesophago-enterostomy after total extirpation of the stomach. *Lancet* 1898;151(3881):141-146 .
 123. Schwarz RE, Smith DD: Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:317–328.
 124. 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 Oct;228(4):449-61.
 125. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Böttcher K, Roder JD, Müller J, Fellbaum C, Höfler H. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg.* 1996 Aug;83(8):1144-7.
 126. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: Data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114–7124.
 127. Soerjomataram I, Oomen D, Lemmens V, Oenema A, Benetou V, Trichopoulou A, Coebergh JW, Barendregt J, de Vries E. Increased consumption of fruit and vegetables and future cancer incidence in selected European countries. *Eur J Cancer.* 2010;46:2563–80.
 128. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial *Lancet Oncol.* 2010 May;11(5):439-49.
 129. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Feb;30(2):288-95.
 130. Stone J, Bevan S, Cunningham D, Hill A, Rahman N, Peto J, Marossy A, Houlston RS: Low frequency of germline E-cadherin mutations in familial and nonfamilial gastric cancer. *Br J Cancer* 1999. 79:1935-1937.
 131. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002;347:1175-1186.
 132. Sugimoto M, Yamaoka Y: The association of vacA genotype and *Helicobacter pylori*-related disease in latin american and african populations. *Clin Microbiol Infect.* 2009, 15(9):835–842.

133. Sugimoto M, Zali MR, Yamaoka Y: The association of vacA genotypes and Helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases in the Middle East. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009, 28(10):1227–1236.
134. Takeuchi H, Kitagawa Y. New Sentinel Node Mapping Technologies for Early Gastric Cancer *Ann Surg Oncol.* DOI 10.1245/s10434-012-2602-1.
135. Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22:344–9.
136. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 7;12(1):43-7.
137. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, Baba Y, Imamura Y, Aikou T. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology.* 2001 Sep;34(3):529-34.
138. Uenosono Y, Natsugoe S, Higashi H, Ehi K, Miyazono F, Ishigami S, Hokita S, Aikou T. Evaluation of colloid size for sentinel nodes detection using radioisotope in early gastric cancer. *Cancer Lett.* 2003;200(1):19–24.
139. Vallbohmer D, Oh DS, Peters JH. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of esophageal and gastric cancer. *Curr Probl Surg.* 2012 Aug;49(8):471-515.
140. Van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, De Boer WA: Importance of Helicobacter pylori caga and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut.* 2000, 46(3):321–326.
141. Wagner PK, Ramaswamy A, Rüschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg.* 1991 Jul;78(7):825-7.
142. Wang J, Dang P, Raut CP, Pandalai PK, Maduekwe UN, Rattner DW, Lauwers GY, Yoon SS. Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer: analysis of 18,043 patients from the SEER database. *Ann Surg.* 2012 Mar;255(3):478-85.
143. Washington K. 7th Edition of the AJCC cancer staging manual: Stomach. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3077-3079.
144. Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):853-863.

145. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of al. China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:187–94.
146. Wu ZY, Li JH, Zhan WH, He YL, Wan J. Effect of lymph node micrometastases on prognosis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007 Aug 14;13(30):4122-5.
147. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2011 Dec 14;17(46):5123-30.
148. Yamamoto N, Kato Y, Yanagisawa A, Ohta H, Takahashi T, Kitagawa T. Predictive value of genetic diagnosis for cancer micrometastasis: histologic and experimental appraisal. *Cancer*. 1997 Oct 15;80(8):1393-8.
149. Yamaoka Y, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Figura N, Kim JG, Kodama T, Kashima K, Graham DY: Relationship between the cagA 3' repeat region of Helicobacter pylori, gastric histology, and susceptibility to low pH. *Gastroenterology*. 1999, 117(2):342–349.
150. Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, Gutierrez O, Saitou N, Kodama T, Osato MS, Kim JG, Ramirez FC, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori in north and south america before columbus. *FEBS Lett* 2002, 517(1–3):180–184.
151. Yamashita K, Sakuramoto S, Nemoto M, Shibata T, Mieno H, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M. Trend in gastric cancer: 35 years of surgical experience in Japan. *World J Gastroenterol*. 2011 Aug 7;17(29):3390-7.
152. Yang H, Ahn H, Yoon H, Kong S, Cho J, Park D. Application of the new TNM staging system for gastric cancer and prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes. 8th IGCC 2009, S51m pp.29.
153. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, Kamata S, Yamamoto H, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH and East Asia Surgical Oncology Group: Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer: a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons. *Hepatogastroenterology*. 53: 389-394, 2006.
154. Yoong J, Michael M, LeongT, Targeted Therapies for Gastric Cancer Current Status *Drugs*. 2011; 71 (11): 1367-1384.
155. Youn HG, An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Feb;17(2):448-54.

156. Zhang H, Sun LL, Meng YL, Song GY, Hu JJ, Lu P, Ji B. Survival trends in gastric cancer patients of Northeast China. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21;17(27):3257-62.
157. Zhang JZ, Lu HS, Huang CM, Wu XY, Wang C, Guan GX, Zhen JW, Huang HG, Zhang XF. Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer. *The American Journal of Surgery*. 2011;202,91–96.
158. Zullo , Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, Tomao S, Stolte M, Morini S, Vaira D. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stages gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroentero Hepatol*. 2010;8:105-10.

10 Wykaz stosowany skrótów:

AJCC - Amerykański Komitet do Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*)

CAM5.2 – Cytokeratyna CAM 5.2

CEA - Antygen rakowopłodowy (ang. *carcino-embryonic antigen*, CEA)

CDH1 - gen supresorowy kodujący białko E-kadherynę (ang. *E-cadherin*) CDH1

CKAE1/AE3 – Cytokeratyna AE1/AE3

CRITICS – badanie wielośrodkowe III fazy nad znaczeniem neoadjuwantowej radioterapii w leczeniu raka żołądka (ang. *Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer* (CRITICS))

Dutch RTC - badanie wielośrodkowe, randomizowane oceniające wpływ limfadenektomii w zakresie drugie przedziału na przeżycie (ang. *Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients*)

ECC – schemat chemioterapii oparty na lekach: epirubicyna, cisplatyna, capecytabina

ESMO (European Society for Medical Oncology)

EUS – endoskopowa ultrasonografia

FAP - Rodzinna polipowatość gruczołakowata (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP) – choroba genetyczna

GIST - nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal stromal tumor*)

HDGC - dziedziczny rozlany rak żołądka (ang. *hereditary diffuse gastric cancer*)

HER – Grupa naskórkowych receptorów dla czynników wzrostu (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor*)

H. pylori – bakteria *Helicobacter pylori* odpowiadająca za powstanie raka żołądka

JCOG 9501 – badanie randomizowane oceniające wpływ limfadenektomii w zakresie trzeciego przedziału na przeżycie (ang. *Japan Clinical Oncology Group Study 9501*)

TK – Tomografia komputerowa

MAGIC - badanie randomizowane III fazy nad skutecznością zastosowania okołoperacyjnej chemioterapii w leczeniu raka żołądka (ang. *MCR Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy*)

MALT – rodzaj chłoniaka obwodowego z grupy komórek B (ang. MALT lymphoma)

NET – guzy neuroendokrynne (ang. Neuroendocrine tumor)

NK - główna grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoxyczności (ang. Natural Killer)

PET-CT - Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. Positron emission tomograph)

RT-PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (ang. *real-time PCR*)

TNM - klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych (ang. *Tumour, Nodes, Metastases*)

ToGA - badanie randomizowane III fazy oceniające skuteczność transtuzumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu raka żołądka (ang. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial)

UICC - Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. *Union for International Cancer Control*)

US IntergroupNT-116 - badanie randomizowane dotyczące skuteczności zastosowania pooperacyjnej chemioradioterapii w leczeniu raka żołądka (ang. *Intergroup 0116*)

11 Spis tabel i rycin

Tabela 1.	Charakterystyka typów raka żołądka wg Laurena.....	17
Tabela 2.	Stopnie zaawansowania raka żołądka.....	21
Tabela 3.	Charakterystyka ogólna analizowanej grupy.....	35
Tabela 4.	Stopnie zaawansowania raka żołądka u pacjentów w porównywanych okresach.....	42
Tabela 5.	Stan układu chłonnego u pacjentów z rakiem żołądka w porównywanych okresach.....	42
Tabela 6.	Analiza modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa.....	44
Tabela 7.	Porównanie wartości predykcyjnej 6 i 7 edycji klasyfikacji TNM.....	45
Rycina 1.	Klasyfikacja endoskopowa wczesnego raka żołądka.....	18
Rycina 2.	Klasyfikacja makroskopowa zaawansowanego raka żołądka według Borrmanna.....	19
Rycina 3.	Klasyfikacja japońska poszczególnych stacji węzłów chłonnych.....	24
Rycina 4.	Rekonstrukcja przewodu pokarmowego według Roux-Y.....	31
Rycina 5.	Stan po wykonanej limfadenektomii D2 (widoczny górny brzeg trzustki oraz naczynia podziału pnia trzewnego po usunięciu węzłów chłonnych).....	37
Rycina 6.	Preparat żołądka po całkowitej resekcji wraz ze śledzioną.....	38
Rycina 7.	Prawidłowy obraz węzła chłonnego bez przerzutów po wykonaniu badania immunohistochemicznego powiększenie 100 razy.....	49
Rycina 8.	Mikroprzerzut w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 powiększenie 40 razy.....	50
Rycina 9.	Mikroprzerzut w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 powiększenie 100 razy.....	51
Rycina 10.	Mikroprzerzut w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 powiększenie 400 razy.....	51
Rycina 11.	Izolowane komórki nowotworowe w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 powiększenie 100 razy.....	53

Rycina 12	Izolowane komórki nowotworowe w obrębie węzła chłonnego, barwienie immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciała przeciwko cytokeratynie AE1/AE3 powiększenie 400 razy.....	54
Wykres 1.	Resekcyjność raków żołądka w poszczególnych latach.....	41
Wykres 2.	Analiza pola pod krzywą (AUC) dla oceny predykcyjnej klasyfikacji TNM.....	46
Wykres 3.	Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia pacjentów z rakiem żołądka klasyfikowanych wg 6 edycji TNM.....	47
Wykres 4.	Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia pacjentów z rakiem żołądka klasyfikowanych wg 7 edycji TNM.....	47
Wykres 5.	Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia pacjentów z rakiem żołądka klasyfikowanych wg wskaźnika węzłowego.....	48
Wykres 6.	Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia w zależności od stwierdzonego w badaniach immunohistochemicznych zajęcia regionalnego układu chłonnego.....	55
Wykres 7.	Prawdopodobieństwo 5-cio letniego przeżycia w zależności od stanu regionalnego układu chłonnego ocenianego metodą immunohistochemiczną.....	56