



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

**Priporočila Onkološkega Inštituta
za zdravljenje bolnikov
z adenokarcinomom želodca**

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, april 2021

Uredniki (po poglavjih)

Dr. Erik Brecelj, dr.med., specialist splošne in abdominalne kirurgije
Prof.dr. Vesna Zadnik, dr.med., specialistka javnega zdravja
Dr. Neva Volk, dr.med., specialistka internistične onkologije
Doc.dr. Mateja Krajc, dr.med., specialistka klinične genetike in javnega zdravja
Ana Blatnik, dr. med., specialistka klinične genetike
dr. Ksenija Strojnik, dr.med., specialistka internistične onkologije in specializantka klinične genetike
Nina Boc, dr. med., spec. radiologije
Marianna Yasmin Hunt, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Dr. Gorana Gašljević, dr. med., specialistka anatomske patologije
Doc.dr. Jera Jeruc, dr.med., specialistka anatomskepatologije
Znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol. specialist laboratorijske medicinske genetike
Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije
Mag. Franc Anderluh, dr.med., specialist onkologije z radioterapijo
Doc.dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka internistične onkologije
Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., specialist internist gastroenterolog
Prof.dr. Irena Oblak, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije
Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka internistične onkologije
Ana Jeromen, specialistka onkologije z radioterapijo
Asist.Mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med., specialistka internistične onkologije
Asist.dr.Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije
Marija Ignjatović, dr.med., specialistka internistične onkologije
Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije
Doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr.med., specialist splošne in abdominalne kirurgije
Doc. dr. Gašper Pilko, dr.med., specialist splošne kirurgije
Dr.Rok Petrič, dr.med., specialist splošne kirurgije
Mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., specialistka anesteziologije
Prof.dr. Vaneja Velenik, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije
Mag. Sonja Kramer, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Dr.Maja Ebert Moltara, dr.med., specialistka internistične onkologije
Jernej Benedik, dr.med., specialist internistične onkologije

Tim za zdravljenje tumorjev prebavil Onkološkega inštituta (po abecedi)

Mag. Franc Anderluh, dr.med., specialist onkologije z radioterapijo
Jernej Benedik, dr.med., specialist internistične onkologije
Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije
Dr. Erik Brecelj, dr.med., specialist splošne in abdominalne kirurgije
Dr.Maja Ebert Moltara, dr.med., specialistka internistične onkologije
Doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr.med., specialist splošne in abdominalne kirurgije
Mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med., specialistka internistične onkologije
Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije
Marianna Yasmin Hunt, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Marija Ignjatović, dr.med., specialistka internistične onkologije
Ana Jeromen, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
Mag. Sonja Kramer, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije
Prof.dr. Irena Oblak, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije
Prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka internistične onkologije
Dr. Rok Petrič, dr.med., specialist splošne kirurgije
Doc. dr. Gašper Pilko, dr.med., specialist splošne kirurgije
Doc.dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka internistične onkologije
Mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
Prof.dr. Vaneja Velenik, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije
Dr. Neva Volk, dr.med., specialistka internistične onkologije

Priporočila so bila sprejeta na Razširjenem strokovnem kolegiju za onkologijo, dne 10. 4. 2021.

Vsebina

UVOD	3
EPIDEMIOLOGIJA IN PREVENTIVA	3
RAK ŽELODCA IN DEDNE GENETSKE PREDISPOZICIJE.....	5
PRIMARNA DIAGNOSTIKA	11
SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV KARCINOMA ŽELODCA.....	15
MOLEKULARNO GENETSKO TESTIRANJE PRI KARCINOMU ŽELODCA	26
MULTIDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE	27
PERIOPERATIVNO ZDRAVLJENJE.....	27
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA IN LOKALNO NAPREDOVALEGA INOPERABILNEGA RAKA ŽELODCA	29
ZDRAVLJENJE LOKOREGIONALNE RESEKTABILNE BOLEZNI.....	32
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE.....	32
ZDRAVLJENJE LOKALNEGA RECIDIVA	34
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI.....	34
STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE OLIGOMETASTATSKE BOLEZNI	36
SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE RAKA ŽELODCA PRI STAREJŠI POPULACIJI.....	36
SLEDENJE BOLNIKOV PO RADIKALNEM ZDRAVLJEJU	37
PREHRANSKA PODPORA BOLNIKA Z RAKOM ŽELODCA	38
PALIATIVNA OSKRBA	45
Priporočena literatura	49

UVOD

V Sloveniji zadnja leta nismo imeli napisanih domačih smernic za zdravljenje karcinoma želodca. Kljub temu, da zdravljenje raka želodca pri nas temelji na uveljavljenih, sodobnih smernicah, predvsem Evropskega združenja za onkologijo ESMO in Ameriških smernic NCCN, se nam zdi primerno, da napišemo smernice tudi v slovenskem jeziku. Namen domačih smernic je slediti sodobnim principom zdravljenja v svetu in poenotenju principov zdravljenja raka želodca po celotni državi. Še vedno ima tri četrtine obolelih zaradi raka želodca ob diagnozi razširjeno ali razsejano bolezen, zato je pomembno, da bolnikom ponudimo najbolj sodobno multidisciplinarno zdravljenje. V teh smernicah, zaradi drugačne narave bolezni, ni zajeto zdravljenje raka ezofagogastričnega stika.

EPIDEMIOLOGIJA IN PREVENTIVA

Kljub pomembnemu zmanjšanju bremena želodčnega raka v zadnjih desetletjih v razvitem svetu, je želodčni rak še vedno peti najpogostejši rak v svetu. Skoraj tri četrtine vseh bolnikov prihaja iz Azije, predvsem iz Kitajske in Japonske. Leta 2018 je za želodčnim rakom zbolelo več kot milijon ljudi, kar predstavlja 5,7 % vseh novih primerov raka. V nasprotju s padajočim časovnim trendom incidence želodčnega raka v celoti, pa se v zadnjih tridesetih letih, predvsem v najrazvitejših državah, incidenca adenokarcinoma želodčne kardije veča. V Evropi je bila v okviru Evropskega informacijskega sistema za raka (ECIS) leta 2020 ocenjena incidenca želodčnega raka največja v pribaltskih državah in nekaterih državah vzhodne Evrope. Povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja v Evropski zvezi je bila 14,2/100.000 pri moških in 6,7 pri ženskah. Slovenija je to povprečje presejala pri obeh spolih, saj je bila pri nas incidenčna stopnja 18,0/100.000 pri moških in 8,5/100.000 pri ženskah. Prognoza bolezni v splošnem ni dobra, zato je ta bolezen tretja po vrsti med vzroki smrti za rakom; leta 2018 je za njo umrlo nekaj manj kot 800.000 ljudi, v Evropi več kot 50.000. V primerjavi umrljivosti je Slovenija v evropskem povprečju.

V Sloveniji je med leti 2013 in 2017 povprečno letno za želodčnim rakom zbolelo 456 ljudi, 284 (27,7/100.000) moških in 172 (16,6/100.000) žensk. Pri moških tako zavzema šesto, pri ženskah pa deveto mesto po pogostnosti med vsemi raki. Želodčni rak je bil najpogostejši rak med Slovenci do leta 1967, ko ga je na tem mestu zamenjal pljučni rak pri moških in rak dojke pri ženskah. Incidenca želodčnega raka se je povečevala od leta 1950 (29/100.000) do prve polovice šestdesetih let, ko je dosegla vrh z več kot 40 primeri na 100.000 prebivalcev. Sledil je strm upad do sredine osemdesetih let, ko se je krivulja grobe incidenčne stopnje ustalila, starostno standardizirana incidenčna stopnja pa se še vedno značilno zmanjšuje. V zadnjih desetih letih se SSS zmanjša vsako leto za 2 %. Povprečno letno za želodčnim rakom v Sloveniji umre 342 oseb, starostno standardizirana umrljivostna stopnja se značilno zmanjšuje, vsako leto za približno 3 %. Med nami je konec leta 2017 bivalo 2.056 oseb z diagnozo želodčnega raka (prevalenca).

Od 337 primerov, ki so imeli leta 2017 opredeljeno mesto vznika tumorja v želodcu, je bilo to najpogosteje antrum (29,7 %), sledijo kardija (25,8 %), korpus (17,8 %), mala krivina (11,9 %), velika krivina (3,4 %) in pilorus ter dno s po manj kot 1 %. Pri 12 % bolnikov je bila bolezen tako razširjena, da mesta nastanka ni bilo mogoče določiti. Ker ima želodčni rak, omejen le na kardijo, drugačne epidemiološke značilnosti v primerjavi z rakom na drugih mestih v želodcu, ju pogosto prikazujemo ločeno. Ob zmernem manjšanju incidence vseh mest želodčnega raka skupaj in večanju incidence opredeljenih mest se nakazuje zmerno rastoč trend raka kardije. Incidenca se veča s starostjo, v vseh starostnih skupinah pa je incidenca večja pri moških kot pri ženskah. Največ bolnikov ima ob diagnozi razširjeno bolezen, leta 2017 je imelo tri četrtine bolnic in bolnikov ob diagnozi razširjeno ali razsejano bolezen. Leta 2017 je bilo 98 % primerov mikroskopsko potrjenih. Med njimi je bilo 89 % žlezni

karcinomov, 7 % (27 primerov) gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, ostali pa so bili druge vrste opredeljeni ali neopredeljeni karcinomi. Med žleznimi karcinomi je bilo pet primerov opredeljenih kot neuroendokrini tumorji.

Čisto preživetje bolnikov z želodčnim rakom se glede na leto postavitve diagnoze postopno povečuje. V zadnjih dvajsetih letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 9 odstotnih točk in danes pri slovenskih bolnikih presega 30 %. V preživetju bolnikov z želodčnim rakom večjih razlik med spoloma ni opaziti, a je najnižje pri osebah, ki so bile stare 75 let in več. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi: petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni že dosega skoraj 70 %, pri bolnikih z razširjenim stadijem se približuje 40 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je le 3 %. Rezultati študije CONCORD-3 za zbolele v obdobju 2010–2014 postavljajo Slovenijo med 28. evropskimi državami na 8. mesto.

Med najpomembnejše dejavnike tveganja želodčnega raka spadajo: okužba s *Helicobacter pylori*, nekateri dejavniki v prehrani ter kajenje. Mednarodna agencija za raziskovanje raka je okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* že leta 1994 uvrstila v prvo skupino karcinogenov, ki so dokazano vzročno povezani z rakom pri človeku. Med prehranskimi dejavniki ogrožajo predvsem nezadosten vnos svežega sadja in zelenjave, preslana hrana ter uživanje večje količine mesa, mesnih izdelkov in prekajenega mesa.

Z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ki je glavni povzročitelj raka želodca, je okužene približno 50 % svetovne populacije, pogostejša je v manj razvitih okoljih in v starejši populaciji. V Sloveniji je prevalenca okužbe s *H. pylori* 25,1 %.

H. pylori povzroča aktivni kronični gastritis, peptični ulkus, atrofični gastritis, intestinalno metaplazijo, limfom tipa MALT. *H. pylori* je vzrok več kot 90 % primerov raka želodca brez raka kardije. Kronična okužba s *H. pylori* vodi v atrofični kronični gastritis, ki se po več desetletjih pri približno 8 % bolnikov razvije v kronični večžariščni atrofični gastritis z intestinalno metaplazijo. Pri približno 1 % okuženih bolnikov se prek displazije razvije rak želodca. Z eradikacijo *H. pylori* izzveni vnetni odgovor, zgodnje zdravljenje kroničnega aktivnega gastritisa prepreči napredovanje v predrakave spremembe. Na stopnji intestinalne metaplazije spremembe sluznice niso več popolnoma reverzibilne, se pa upočasnijo napredovanje. Čeprav je odkritje *Helicobacter pylori* pred dobrim četrletjem spremenilo razumevanje nastanka distalnega želodčnega raka in ga uvrstilo med nalezljive bolezni, še vedno ostaja veliko neznank, ki bi pojasnile, kateri dodatni dejavniki so pomembni, da se pri zelo majhnem odstotku okuženih kronično vnetje razvije v raka.

Nižji socialnoekonomski položaj so v večini raziskav povezali z večjo incidenco želodčnega raka. Tudi v Sloveniji opazujemo, da je v regijah, kjer vlada relativno večje blagostanje, manj želodčnega raka (zahodni del države). Socialnoekonomski položaj je posreden dejavnik tveganja želodčnega raka. Ljudje v revnejših slojev so bolj izpostavljeni več neposrednim dejavnikom tveganja: zaradi slabših materialnih in higienskih razmer so že v zgodnjem otroštvu bolj izpostavljeni infekcijam (tudi okužbi s *Helicobacter pylori*), prehranjujejo se manj zdravo, v povprečju več kadijo itd. Za razliko od ostalih delov želodca pa rak kardije želodca povezujejo z višjim socialnoekonomskim položajem. Dejavniki, ki jih povezujemo s povečanim tveganjem za nastanek raka kardije želodca so debelost, hrana, bogata z živalskimi proteini in maščobami ter gastroezofagealni refluks.

Primarna preventiva

Mednarodna agencija za raziskavo raka Svetovne zdravstvene organizacije je na osnovi epidemioloških raziskav leta 1994 *H. pylori* klasificirala kot karcinogen I. reda. Eradikacija *H. pylori* bi lahko učinkovito zmanjšala incidenco raka želodca, zato je IARC leta 2014 priporočila, da se v državah s srednjim in visokim tveganjem za nastanek raka želodca organizirajo programi primarne in sekundarne preventive. Mednarodne smernice priporočajo eradikacijsko terapijo *H. pylori* kot najboljšo strategijo v primarni

preventivi raka želodca, še posebno, če še ni prišlo do nastanka intestinalne metaplazije. Raziskave so pokazale zmanjšanje tveganja za pojav raka želodca eradikaciji na 0,54 (95 % Iz 0,46-0,65).

Nacionalni programi primarnega preprečevanja raka želodca so zaživel v posameznih državah z visoko incidenco raka želodca. Na Japonskem izvajajo populacijsko presejanje raka želodca s kontrastno gastrografijo enkrat letno ali z endoskopijo (EGDs) na dve do tri leta pri starejših od 50 let. V Koreji izvajajo EGDS na dve leti v starosti od 40. do 75. leta.

Leta 2008 so na Azijsko-pacifiški konferenci priporočili populacijsko presejanje na prisotnost okužbe H.pylori z urea dihalnom testom v državah, kjer je incidenca raka želodca višja od 20/100.00 prebivalcev z začetkom presejanja v starosti 20 let. Tveganje zbolevanja za rakom želodca se tako lahko zmanjša za do 45 %. Možno je tudi populacijsko presejanje s serumskimi testi (pepsinogen, gastrin, protitelesa proti bakteriji H. pylori).

V Republiki Sloveniji od leta 2010 velja priporočilo, da se zdravi vsakega bolnika s H. pylori okužbo. V pripravi je tudi program primarne preventive raka želodca z izkoreninjenjem H. pylori. Vključeni bi bili zdravi prebivalci RS v starosti 20 do 30 let, testirani pa s serološkim testom na prisotnost H. pylori protiteles in v primeru pozitivnega izvida še z UDT, nato bi prejeli eradikacijsko zdravljenje po trenutno veljavnih priporočilih.

Na razvoj raka želodca vplivajo tudi drugi dejavniki: bolj ogroženi so moški, pomembna je starost ob okužbi s H. pylori, genetske značilnosti tako bolnika (mutacije gena E-kadherin, polimorfizmi nekaterih proznetnih citokinov) kot bakterije in dejavniki okolja. Med slednje spadajo hrana (sol, nitrozamini, premajhen vnos sadja, zelenjave), kajenje in izpostavljenost sevanju. V primarni preventivi je poleg zmanjšanja dejavnikov tveganja smiselno povečati vpliv zaščitnih dejavnikov. Kar 20 % primerov raka želodca bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja, gibanjem, izogibanjem kajenju, vzdrževanju primerne prehranskega statusa. Na podlagi podatkov Registra raka pa smo izračunali, da lahko v Sloveniji na letni ravni kajenju pripišemo 100 primerov želodčnega raka.

Zmanjšanje incidence želodčnega raka v preteklih desetletjih se je zgodilo brez kakih posebnih ciljanih intervencij, zagotovo pa je v razvitem zahodnem svetu k temu pripomoglo splošno izboljšanje življenjskih (predvsem higienskih) razmer in socialno ekonomskega položaja. Spoznanje vseh mejnikov na poti od okužbe do raka bo omogočilo bolj ciljane preventivne ukrepe.

Sekundarna preventiva

Dejavniki tveganja za razvoj raka želodca so tudi prisotnost prekursorjskih sprememb kot je kronični atrofični gastritis, intestinalna metaplazija, perniciozna anemija, želodčni adenomatozni polipi, stanje 20 let po resekcijskih operacijah želodca, sindroma Lynch in Peutz-Jeghers. Pri teh bolnikih je potrebno redno sledenje po veljavnih priporočilih.

RAK ŽELODCA IN DEDNE GENETSKE PREDISPOZICIJE

Velika večina rakov želodcev je sporadičnih, približno 5-10 % primerov je družinskih, 3-5 % pa je posledica katerega izmed dednih sindromov, ki ogrožajo za razvoj raka. Z rakom želodca povezujemo predvsem naslednje sindrome:

- sindrom dednega difuznega raka želodca (HDGC),
- sindrom Li-Fraumeni,
- sindrom Lynch,

- sindrom Peutz-Jeghers,
- dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov,
- družinska adenomatozna polipoza,
- sindrom juvenilne polipoze in
- sindrom Cowden.

Ogroženost za nastanek raka želodca se med sindromi razlikuje in je, z izjemo sindroma HDGC, sindroma Peutz-Jeghers in sindroma juvenilne polipoze, razmeroma majhna. Pri nekaterih naštetih dednih sindromih (npr. dedni sindrom raka dojk in jajčnikov, sindrom Li-Fraumeni, sindrom Cowden) ni jasnih priporočil glede spremljanja nosilcev. V smernicah bomo predstavili predvsem sindrom HDGC, ki je povezan z največjo ogroženostjo za razvoj raka želodca.

Sindrom dednega difuznega raka želodca (HDGC)

Sindrom dednega difuznega raka želodca je avtosomno dominantno dedna genetska predispozicija za nastanek difuznega raka želodca ter invazivnega lobularnega raka dojk. Je posledica inaktivirajočih zarodnih okvar gena *CDH1* (E-kadherin). V družinah, kjer se dedujejo te okvare, včasih zasledimo tudi posameznike z razcepom ustnic/neba. Verjetnost, da bo nosilec okvare *CDH1* do osemdesetega leta starosti zbolel za rakom želodca je ocenjena na do 80 % (95 % CI, 59-80 %), za ženske nosilke pa do 56 % (95 % CI, 44-69 %). Ženske nosilke imajo dodatno še približno 40 % tveganje za nastanek lobularnega raka dojk. Novejše raziskave sicer kažejo na manjšo penetranco okvar gena *CDH1*, kar otežuje natančno oceno ogroženosti nosilcev.

V povprečju se rak želodca pri nosilcih patogenih različic v genu *CDH1* pojavi že v starosti 38 let, čeprav ga glede na izsledke v literaturi lahko odkrijemo kadarkoli med 14. in 85. letom starosti, vendar redko pri mlajših kot 20 let. Tumorji želodca v sklopu tega dednega sindroma ne tvorijo enotne tumorske mase, nahajajo se pod mukozno površino in jih je težko odkriti z endoskopskimi preiskavami. Velikokrat so tudi multifokalni, kar predstavlja veliko omejitev pri zgodnjem odkrivanju z gastrokopijo. Posamezne tumorske celice prodirajo v okolno tkivo, v preparatih ni vidnih žleznihih struktur. V večini primerov mucin izrine jedro na rob celice in takšne celice imenujemo pečatnice. Nekaj raziskav je ugotovilo, da je pri nosilcih patogenih različic v *CDH1* genu histopatološko lahko prisotna tipična predinvazivna lezija in situ pečatnic in/ali pagetoidne rasti pečatnic.

Intestinalni tip raka želodca ne sodi v spekter rakov, ki jih povezujemo v sindrom HDGC, zato analiza gena *CDH1* pri teh posameznikih ni indicirana.

Poleg gena *CDH1* poznamo tudi nekaj kandidatnih genov, ki so lahko vpleteni v patogenezo HDGC v družinah, ki ustrezajo kriterijem za testiranje za HDGC in kjer ne najdemo *CDH1* okvare. Ti geni so: *CTNNA1* (gen, ki kodira beljakovino alfa-katenin), *BRCA2* (gen, ki je povezan s sindromom raka dojk in/ali jajčnikov), *STK11* (gen, ki je povezan s sindromom Peutz-Jeghers) in še nekaj drugih: *SDHB*, *PRSS1*, *ATM*, *MSR1* in *PALB2*.

Dedni difuzni rak želodca je močno invaziven tumor. Ob diagnozi je običajno odkrit v visokih stadijih in ima slabo prognozo. Ker pri difuznem raku želodca ne poznamo učinkovite sekundarne preventive, visoko ogroženim posameznikom svetujemo profilaktično gastrektomijo. Poseg mora biti opravljen v visoko specializiranem centru, v okviru multidisciplinarnih timov in z možnostjo vključevanja v raziskave. Ta operacija pomembno vpliva na kakovost življenja, zato bolniki potrebujejo doživljenjsko nego in podporo zdravstvenih timov.

Genetsko svetovanje

Ogroženost za nastanek difuznega raka želodca in lobularnega raka dojk je pri nosilcih visoka, zato je smiselno tem družinam omogočiti genetsko svetovanje in testiranje. Pri asimptomatskih nosilcih patogenih ali verjetno patogenih različic gena *CDH1* lahko tako svetujemo preventivne ukrepe. Predvsem je pomembno, da že pred testiranjem v sklopu genetskega svetovanja posameznikom predstavimo možnost profilaktične operacije – profilaktične totalne gastrektomije, pri ženskah tudi spremljanje za visoko ogrožene za raka dojk z možnostjo preventivne mastektomije z rekonstrukcijo. Optimalna starost preventivne gastrektomije pri nosilcih patogenih in verjetno patogenih različic gena *CDH1* ni jasno določena, prav tako še ni z dokazi podprto optimalno spremljanje za zgodnje odkrivanje in preprečevanje raka dojk pri ženskah s *CDH1* okvaro.

Kriteriji genetskega testiranja za HDGC

Trenutno velja, da je smiselno genetsko testiranje, po predhodnem izčrpnem genetskem posvetu pri kliničnem genetiku, omogočiti vsem posameznikom, kjer je izpolnjen vsaj eden od naslednjih kriterijev:

- dva ali več primerov raka želodca v družini po isti krvni veji, ne glede na starost ob diagnozi, pri čemer je vsaj en rak želodca potrjeno difuzni tip;
- difuzni rak želodca pri bolniku, ki je zbolel pred 50. letom starosti;
- osebna anamneza difuznega raka želodca in lobularnega raka dojk, pri čemer sta obe diagnozi postavljeni pred 70. letom starosti.

Prav tako se lahko za testiranje odločimo, kadar imamo primere:

- družine, kjer sta dve ali več sorodnic zboleli za lobularnim rakom dojk mlajši od 50 let;
- bolnice z bilateralnim lobularnim rakom dojk pred 70. letom starosti;
- družine z vsaj enim primerom difuznega raka želodca ne glede na starost ob diagnozi in enim primerom lobularnega raka dojk pred 70. letom, pri različnih družinskih članih;
- osebna ali družinska anamneza (prvo ali drugo koleno) razcepa ustnic/neba pri pacientu z difuznim rakom želodca;
- posameznik, ki so mu ob odvzemu biopsijskih gastroscopskih vzorcev odkrili in situ pečatnice in/ali pagetoidno rast pečatnic pred 50. letom.

Genetsko testiranje

Genetsko testiranje na zarodne mutacije opravimo po odvzemu krvi posameznika, ki ima v družini največjo verjetnost, da je nosilec *CDH1* okvare (glede na zgoraj opisana merila). Čeprav je pri sindromu HDGC dedovanje avtosomno dominantno, vsi nosilci patogenih in verjetno patogenih različic ne razvijejo raka. To je potrebno upoštevati tudi pri analizi družinskega drevesa. Če je možno in kadar ne moremo testirati nekoga, ki je že zbolel, se za razjasnitev prisotnosti HDGC v družini svetuje testiranje tkiva pokojnikov, obolelih za difuznim rakom želodca in/ali lobularnim rakom dojk.

Optimalna starost, pri kateri je smiselno opraviti genetsko testiranje, ni jasno določena. Redki primeri difuznega raka želodca so bili opisani že pred 18. letom starosti, a je verjetnost, da se rak želodca pojavi že pred 18. letom starosti, zelo majhna (manjša od 1 %). Do 30. leta starosti se verjetnost raka želodca poveča na 4 %. Načeloma se raziskovalne skupine strinjajo, da je smiselno testiranje opraviti pri posameznikih, ki so dosegli starost, ko lahko sami odločajo glede testiranja (16 – 18 let, glede na pravno

ureditev države). Ne glede na to pa je smiselno odločitev o tem sprejeti glede na družinsko anamnezo - ob upoštevanju starosti, ko je najmlajši v družini zbolel za difuznim rakom želodca.

Pred testiranjem moramo preiskovancem predstaviti možnost, da bo genetski test negativen, kljub osebni in/ali družinski obremenjenosti z difuznim rakom želodca in/ali lobularnim rakom dojk. V tem primeru njihova ogroženost za nastanek raka želodca ne bo jasno določena. Te posameznike je smiselno vključevati v raziskave in endoskopsko spremljati ter obveščati o novostih s tega področja. Prav tako ni jasno ukrepanje pri posameznikih, kjer se med genetsko analizo za kakšen drugi dedni sindrom naključno najde okvara v genu *CDH1*, vendar se v družini difuzni rak želodca in/ali lobularni rak dojk ne pojavljata.

Obraznava nosilcev patogenih in verjetno patogenih različic v *CDH1* genu

- **PROFILAKTIČNA GASTREKTOMIJA**

Profilaktično totalno gastrektomijo priporočamo vsem posameznikom, ki so nosilci patogene ali verjetno patogene različice v *CDH1* genu ob obremenilni družinski anamnezi difuznega raka želodca, praviloma med 20. in 30. letom starosti. Ne glede na to, da je povprečna starost ob diagnozi difuznega raka želodca 38 let, poznamo družine, kjer se rak pojavlja veliko prej. V teh družinah je smiselno razmisliti o možnosti preventivne operacije pet let prej, preden je najmlajši v družini zbolel za difuznim rakom želodca. Prav tako se ob določitvi starosti, pri kateri je smiselno opraviti preventivno gastrektomijo, ob upoštevanju zgornjega merila, upošteva tudi želje, fizični ter psihološki status nosilcev. Pri posameznikih, ki se za profilaktično gastrektomijo ne morejo ali ne želijo odločiti, je pomembno, da jim omogočimo endoskopsko spremljanje z namenom zgodnjega odkrivanja predrakavih in rakavih sprememb v želodcu. V takem primeru jih je potrebno dobro poučiti o omejitvah endoskopskega spremljanja, ter poudariti, da je le profilaktična gastrektomija edina zares učinkovita oblika preprečevanja smrti zaradi invazivnega raka želodca.

Pri nosilcih patogenih različic v *CDH1* genu, ki v družini ne navajajo obremenitve z difuznim rakom želodca, je ogroženost za razvoj te bolezni težko opredeliti – predvidoma je nižja, kot v družinah, kjer se bolezen pojavlja. Profilaktično gastrektomijo jim lahko ponudimo, a jih je treba opozoriti, da je ogroženost za razvoj difuznega raka želodca pri njih še slabo opredeljena.

- **ENDOSKOPSKO SPREMLJANJE**

Trenutno ne poznamo presejalnega testa, ki bi omogočal zgodnje odkrivanje difuzne oblike raka želodca pri nosilcih *CDH1* okvare. Prav zato nosilec priporočamo preventivno gastrektomijo in ne spremljanja z gastrokopijami. Kljub temu pa nedavno objavljene študije kažejo, da se zmožnost zaznavanja pečatnoceličnih karcinomov želodca ob endoskopijah z leti izboljšuje.

Letno endoskopsko spremljanje s posebnim protokolom, kjer se odvzame minimalno 30 biopsijskih vzorcev, lahko (ob jasni predstavitvi vseh omejitev) ponudimo kadar:

- najdemo patogeno ali verjetno patogeno različico *CDH1* gena pri mlajšem od 20 let in jih zato spremljamo do profilaktične operacije z gastrokopijami;
- nosilci, ki so starejši od 20 let in se za operacijo zaradi različnih razlogov še niso odločili;
- posamezniki, kjer nismo našli patogene različice v *CDH1* genu in prihajajo iz družin, ki ustrezajo kriterijem za testiranje za HDGC.

Kot že omenjeno, ima zgornje spremljanje, kljub zagotavljeni visoki kakovosti tehnične izvedbe, veliko omejitev in ne zagotavlja, da raka vedno odkrijemo dovolj zgodaj. Infiltrati rakastih celic so

majhni in široko razpršeni, kar predstavlja veliko težavo pri njihovem odkrivanju ob naključnih biopsijskih vzorčenjih, zato jih velikokrat zgrešimo.

Prav tako se druge presejalno-diagnostične metode (kromo-endoskopija, PET CT slikanje) niso izkazale za učinkovite.

- **Rak dojk pri nosilkah *CDH1* mutacij**

Pri nosilkah mutacij *CDH1* gena je treba zaradi visoke ogroženosti za nastanek lobularnega raka dojk organizirati spremljanje v terciarnih ustanovah, ki se ciljano ukvarjajo s spremljanjem visoko ogroženih za nastanek raka dojk. Načeloma nosilkam *CDH1* priporočamo podobne preventivne opcije kot nosilkam *BRCA1/2* okvar.

- **Rak debelega črevesa in danke**

V literaturi obstajajo posamezni opisani primeri družin, kjer so nosilci okvar v *CDH1* genu oboleli za pečatnoceličnim karcinomom debelega črevesa in danke ali apendiksa. Zaenkrat ni dokazov, da imajo vsi nosilci okvar v *CDH1* genu povišano tveganje za razvoj kolorektalnega karcinoma. Po najnovejših priporočilih tako nosilec *CDH1* okvar priporočamo presejalni program za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesja in danke kot velja za ostale v splošni populaciji oziroma upoštevamo družinsko obremenitev z rakom debelega črevesa.

V družinah, kjer se difuzni rak želodca pojavlja pri mlajših od 50 let in/ali pri več družinskih članih, lahko najdemo dedne okvare v genu *CDH1*. Nosilci teh okvar so načeloma močno ogroženi, da bodo do 80. leta starosti zboleli za rakom želodca. Pri nosilkah je povečana verjetnost za razvoj lobularnega raka dojk.

Tumorje želodca v sklopu tega dednega sindroma je težko odkriti z endoskopskimi preiskavami. Posameznikom, ki so močno ogroženi, zato svetujemo preventivno gastrektomijo, ki mora biti opravljena v visoko specializiranem centru in v okviru multidisciplinarne obravnave. Ta operacija pomembno vpliva na kakovost življenja in bolniki potrebujejo doživljenjsko nego in podporo zdravstvenih timov. Ženskam z mutacijo v *CDH1* genu zaradi velike ogroženosti za lobularnega raka dojk svetujemo letno spremljanje z magnetno resonanco in mamografijami ter ponudimo možnost preventivne mastektomije s sočasno rekonstrukcijo.

Paciente in svojce je zato smiselno napotiti na onkološki genetski posvet h kliničnemu genetiku, saj lahko izvid pomembno vpliva na načrtovanje preventive raka.

Indikacije za napotitev v ambulantno oddelka za onkološko klinično genetiko OIL

Ob že naštetih indikacijah za testiranje ob sumu na HDGC je genetska obravnava smiselna tudi v primerih, kjer je izpolnjen **vsaj eden od naslednjih kriterijev** (prirejeno po: *Gastric Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology*).

Bolnik z rakom želodca:

- rak želodca pred 40. letom starosti,
- rak želodca pred 50. letom starosti pri bolniku, ki ima sorodnika v 1. ali 2. kolenu z rakom želodca,

- rak želodca pri bolniku, ki ima dva ali več sorodnikov v 1. ali 2. kolenu, ki so zboleli za rakom želodca,
- rak želodca in rak dojk, kjer je bila vsaj ena od diagnoz postavljena pred 50. letom,
- rak želodca pri bolniku, ki ima sorodnico z rakom dojke v 1. ali 2. kolenu, če je ta zbolela pred 50. letom,
- rak želodca pri bolniku, kjer se v družini pojavljajo juvenilni polipi ali polipoza želodca in/ali debelega črevesa,
- rak želodca pri bolniku, kjer se v družini pojavljajo raki, značilni za sindrom Lynch (rak debelega črevesa, telesa maternice, jajčnikov, tankega črevesa, sečil).

Pozitivna družinska anamneza:

- znana patogena različica v genu, povezanem s predispozicijo za razvoj raka želodca,
- sorodnik z rakom želodca v 1. ali 2. kolenu, ki je zbolel z rakom želodca pred 40. letom,
- rak želodca pri dveh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, kjer je vsaj eden zbolel pred 50. letom,
- rak želodca pri treh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu,
- rak želodca in dojk pri isti sorodnici z eno diagnozo pred 50. letom ali prisotnost juvenilnih polipov ali polipoze debelega črevesa/želodca v družini.

PRIMARNA DIAGNOSTIKA

Anamneza:

Simptomi:

- bolečine v zgornjem delu trebuha;
- bruhanje;
- slab apetit;
- slabost;
- nelagodje v trebuhu;
- hiter občutek sitosti med jedjo;
- napetost po jedi;
- prebavne motnje;
- napihnjenost;
- zgaga;
- kri v blatu;
- kri v izbruhanini.

Pogosti splošni simptomi:

- hitra utrujenost;
- razdražljivost;
- izrazita izguba telesne teže (kaheksija);
- apatija.

Klinični pregled: status abdomna- tipne rezistence, bolečina, napihnjenost, Virchow-ova bezgavka (Troisierjev znak), supraklavikularne bezgavke.

Preiskave:

- Test blata na okultno kri.
- Endoskopija zgornjega prebavnega trakta – cilj je ugotavljanje prisotnosti in lokacije maligne bolezni ter biopsija sumljivih lezij. Lokacija in oddaljenost od ezofagogastričnega prehoda in pilorusa so pomembni podatki za načrtovanje zdravljenja.
- Odvzem krvi za hemogram in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA, CA19-9, CA 72-4.
- Biopsija – standardni odvzem 6-8 biopsij vzorcev makroskopsko patološkega želodčnega tkiva za histološko preiskavo.
- Endoskopska mukozna resekcija ali endoskopska submukozna disekcija – bistvena za natančno določanje stadija zgodnje bolezni (T1a ali T1b), omogoča ugotavljanje prisotnosti limfovaskularne invazije, globine infiltracije, lahko pa je tudi terapevtska (v primeru lezije <2cm, ki ne infiltrira submukoze).
- EUZ zgornjega GIT (ob sumu na zgodnjo bolezen ali za oceno lokalne razširjenosti) – pomembna preiskava za določanje kliničnega stadija bolezni (globina infiltrata – T, prisotnost suspektnih bezgavk – N, možen prikaz oddaljenih metastaz ali ascites – M).
- Računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta.
- CT angiografija v primeru vraščanja v vaskularne strukture za oceno eventuelne resektabilnosti.
- RTG kontrastno slikanje zgornjega prebavnega trakta (ocena stenoze).
- Biopsija oddaljenih metastaz – po klinični presoji.
- PET CT – po klinični presoji.
- MRI abdomna po protokoli za karcinoma pri sumu na karcinoma peritoneja.
- Laparoskopija –pri bolnikih za oceno razširjenosti bolezni. Priporoča se pred vsako kirurško resekcijo želodca.

Pred začetkom zdravljenja se za laparoskopijo odločimo pri sumu na metastatsko bolezen, ki jo ne moremo potrditi z drugimi preiskavami.

- Citološki pregled izpirka abdomna se priporoča v ustanovah, kjer je možno to opraviti. Pri pozitivnem citološkem izpirku priporočamo predstavitev na multidisciplinarnem konziliju.

TNM klasifikacija

Za določitev stadija raka želodca uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017):

TNM stadij

T - primarni tumor

TX - primarnega tumorja ni moč opredeliti

T0 - primarni tumor ni dokazan

Tis - Karcinom "in situ": intraepitelijski tumor brez vraščanja v lamino propio, displazija visokega gradusa

T1 - Tumor vrašča v lamino propio, muskularis mukoza ali submukoza

T1a - Tumor vrašča v lamino propio ali muskularis mukoza

T1b - Tumor vrašča v submukoza

T2 - Tumor vrašča v muskularis propio*

T3 - Tumor prerašča subserozno konektivno tkivo brez vraščanja v visceralni peritonej ali okolne strukture**.**

T4 - Tumor vrašča v serozo (visceralni peritonej) ali okolne strukture**.**

T4a - Tumor vrašča v serozo (visceralni peritonej)

T4b - Tumor vrašča v okolne strukture/organe

*Tumor lahko prerašča muskularis propio s širjenjem v gastrokolični ali gastrohepatični ligament ali v veliki oz. mali omentum, brez preraščanja visceralnega peritoneja, ki prekriva omenjene strukture. V tem primeru tumor klasificiramo kot T3. Če je prisotno preraščanje visceralnega peritoneja, ki prekriva gastrične ligament ali omentum, tumor klasificiramo kot T4.

**Med bližnje strukture želodca spadajo vranica, tranzverzni kolon, jetra, prepona, trebušna slinavka, trebušna stena, nadledvičnica, ledvica, tanko črevo in retroperitonej.

***Intramuralna ekstenzija v dvanajstnik ali požiralnik se ne štejeta kot vraščanje v bližnje strukture, klasificiramo jo z pomočjo globine največjega vraščanja v katerokoli od obeh struktur

N - Regionalne bezgavke

NX - Prizadetosti regionalnih bezgavk ni možno opredeliti

N0 - Brez zasevkov v regionalnih bezgavkah

N1 - Zasevki v eni ali dveh regionalnih bezgavkah

N2 - Zasevki v treh do šestih regionalnih bezgavkah

N3 - Zasevki v sedmih in več regionalnih bezgavkah

N3a - Zasevki v sedmih do petnajstih regionalnih bezgavkah

N3b - Zasevki v šestnajstih in več regionalnih bezgavkah

M - oddaljeni zasevki

M0 - brez oddaljenih zasevkov

M1 - z oddaljenimi zasevki

G - histološki gradus*

GX - histološkega gradusa ni moč opredeliti

G1 - dobro diferenciran tumor

G2 - zmerno diferenciran tumor

G3 - slabo diferenciran/nediferenciran tumor

* Klasifikacija WHO 2019 priporoča dvostopenjsko klasifikacijo - na tumorje nizkega gradusa (po prejšnji klasifikaciji dobro in zmerno diferencirani tumorji z $\geq 50\%$ žlezne diferenciacije) in visokega gradusa (po prejšnji klasifikaciji slabo diferencirani $< 50\%$ žlezne diferenciacije). Po WHO klasifikaciji gradiramo le tubularne in papilarne karcinome, drugih tipov pa ne.

Celokupni stadiji

Klinični stadij (cTNM)

	cT	cN	M
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
Stadij IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadij III	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0
Stadij IVa	T4b	katerikoli N	M0
Stadij IVb	katerikoli T	katerikoli N	M1

Patološki stadij (pTNM)

	pT	pN	M
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stadij IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
Stadij IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0
Stadij IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a-3b	M0
Stadij IV	katerikoli T	katerikoli N	M1

Stadij po predoperativnem zdravljenju (ypTNM)

	ypT	ypN	M
Stadij I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadij II	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stadij III	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stadij IV	katerikoli T	katerikoli N	M1

Prognostični dejavniki

Najboljši prognostični dejavnik je sicer postoperativni TNM stadij, vendar imajo na prognozo bolezni velik vpliv tudi limfovaskularna invazija, gradus, tip resekcije, status ekspresije biomarkerjev, stanje zmogljivosti bolnika in preoperativno prehransko stanje.

SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV KARCINOMA ŽELODCA

- Namenjene so za karcinome z infiltracijo ezofagogastričnega stičišča (EGJ), čigar centralni del lahko leži tudi >2 cm stran od EGJ v proksimalnem delu želodca in karcinome kardije oz. proksimalnega dela želodca brez preraščanja EGJ v primeru, ko središče tumorja leži na oddaljenosti ≤ 2 cm od EGJ v proksimalnem delu želodca.

Protokola ne uporabljamo v primerih, ko gre za:

- Rekurentni tumor, zasevke ali revizijo iz druge ustanove.
- Citološki vzorec.
- Karcinom, ki prerašča EGJ s centrom tumorja, ki leži na razdalji ≤ 2 cm od EGJ v proksimalnem želodcu (protokol za požiralnik).
- Nevroendokrine tumorje (želodec NET protokol).
- Limfom (protokol za Hodgkinove in non-Hodgkinove limfome).
- Gastrointestinalni stromalni tumor (protokol za GIST želodca).
- Non-GIST sarkom (protokol za mehkotkivne tumorje).

Vsi nujno potrebni podatki morajo biti podani v strukturiranem izvidu.

Kirurški resektati

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških resektatov karcinoma želodca je pogoj za kakovosten patološki izvid, ki je osnova za odločitev o nadaljnjem zdravljenju bolnika.

Minimalni podatki, ki jih mora vsebovati kirurgova napotnica (še posebej v primeru neoadjuvantnega zdravljenja), so:

- tip operacije
- lokacija tumorja pri inicialni diagnozi
- preraščanje tumorja preko EGJ
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (patohistoloških izvidih) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene
- predoperativni stadij tumorja
- podatki o morebitni družinski obremenjenosti z rakom in dokazanem dednem karcinomu želodca
- predoperativna terapija (če jo je pacient dobil, je nujen podatek o točni lokaciji tumorja!)
- informacija o vključenosti pacienta v klinično študijo (zaradi vpoštevanja posebnih procedur, ki jih narekujejo študije).

Makroskopska obravnava vzorca

Najboljše je, če se resektat na patologijo pošlje svež, čim prej po operaciji. Če pa to ni možno (npr. dislociran oddelek za patologijo), je potrebno, da kirurg delno odpre resektat, izprazni želodčno vsebino in ga potopi v večjo posodo z zadostno količino formalina, ob tem pa z ustavljanjem gaze ali podobnega pripomočka omogoči enakomerno fiksacijo notranjosti vzorca oz. sluznice.

Vzorci, ki so bili sprejeti sveži ali delno fiksirani, odpiramo na sprednji strani vzdolž velike krivine. Izogibamo se rezanju skozi tumor (ocena seroznega preraščanja!) ali vzorec odpremo ob mali krivini.

Po odprtju in izpiranju vzorec napnemo na stiropor in fiksiramo v zadostni količini formalina 24-48 ur. Če je le možno, po 24 urah odstranimo igle za pripenjanje, vzorec obrnemo in na ta način omogočimo fiksacijo seroze.

Če gre za vzorec po predhodni parcialni gastrektomiji, se je potrebno izogibati rezanju skozi anastomozo. V teh primerih je potrebno posebej odpreti vijugo ozkega črevesa.

V primerih, ko se tumor nahaja v ali v bližini kardije oz. v skrajnje distalnem, posteriornem delu antruma, je potrebno natančno pregledati zunanjo površino vzorca. Področja, ki niso pokrita s serozo, je treba označiti s tušem, ker predstavljajo radialni reseksijski rob.

Odločitev o nadaljni obravnavi vzorca, ki je bil sprejet v formalinu, je odvisna od aдекватnosti fiksacije. Če je vzorec zadostno fiksiran, je možno takojšnje vzorčenje, če pa je le delno fiksiran, ga je potrebo aдекватno odpreti, napeti in dofiksirati.

Vzorčenje

- **Sporadični karcinom- minimalni odvzem blokov:**
 - proksimalni reseksijski rob
 - distalni reseksijski rob
 - tumor – zadostno število blokov (vsaj 4 za vzorce brez neoadjuvantne kemoterapije)
 - mesto najglobljega preraščanja
 - tumor na mestu najbližjem serozi
 - tumor na mestu najbližjem cirkumferentnem oz. radialnem reseksijskem robu (če je prisoten)
 - tumor proti proksimalnem in distalnem reseksijskem robu
 - področje perforacije (če je prisotno)
 - vse bezgavke
 - vzorci neprizadetega želodca, dvanajstnika oz. požiralnika
 - vzorci vranice, omentuma ali drugih organov (če so prisotni).
- **Po neoadjuvantni kemoterapiji:**
 - potrebno je obilnejše vzorčenje zaradi ocene regresije tumorja
 - najbolj idealno je vzorčenje celotnega področja regresivnih sprememb z rezidualnim tumorjem oz. celotnega fibroznega nidusa v primeru, ko je prisotna popolna regresija.
- **Pri profilaktički gastrektomiji (dokazana CDH1 mutacija):**
 - Reprezentativni vzorci robov
 - Želodec v celoti, rezine velikosti cca 3x20 mm (100-300 parafinskih blokov).

Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri resektatih karcinoma želodca

Makroskopski:

- Tip operacije
- Dimenzije resektata v mm (dolžina male/velike krivine, požiralnika, dvanajstnika, reseciranih drugih organov npr. vranice, trebušne slinavke...)
- Lokacija tumorja (del želodca (kardija, fundus, korpus, antrum, pilorus), sprednja/zadnja stena, mala/velika krivina)
- Velikost (največji premer) tumorja
- Razdalja do bližjega intestinalnega in radialnega kirurškega roba.

Mikroskopski:

- **Histološki tip tumorja**

- Klasifikacija tumorja po Laurenju (intestinalni, difuzni in mešani)
- Podtipi tumorja po klasifikaciji WHO 2019: papilarni, tubularni, mucinozni (>50% ekstracelularnega mucina), slabo kohezivni karcinom vključno s pečatnoceličnim, mešani karcinom, adenoskvamozni karcinom (ploščatocelična komponenta mora predstavljati vsaj 25% volumna tumorja), karcinom z limfoidno stromo (medularni karcinom), hepatoidni karcinom, ploščatocelični karcinom (keratinizirajoči in nekeratinizirajoči), nediferencirani karcinom, neuroendokrini karcinom, velikocelični neuroendokrini karcinom, drobnocelični neuroendokrini karcinom, mešani adenonevroendokrini karcinom (vsaka komponenta mora predstavljati vsaj 30% volumna tumorja)
- Opcijsko: klasifikacija po Ming-u: ekspanzivni, infiltrativni
- Obstoj in situ komponente (displazije visoke stopnje).

- **Stopnja diferenciacije tumorja (gradus)**

- Gradiramo le tubularne in papilarne karcinome, drugih tipov pa ne.
- Gradiranje je bazirano na deležu tumorskega tkiva, ki tvori žleze oz. papile. Klasifikacija WHO 2019 priporoča dvostopenjsko klasifikacijo - na tumorje nizkega gradusa (po prejšnji klasifikaciji dobro in zmerno diferencirani tumorji z $\geq 50\%$ žlezne diferenciacije) in visokega gradusa (po prejšnji klasifikaciji slabo diferencirani $< 50\%$ žlezne diferenciacije).

- **Obseg lokalne invazije (pT – po TNM 8).**

- Pri pT1 tumorjih je potrebno določiti obseg invazije:
 - pT1a: v lamino proprijo ali muskularis mukoze
 - pT1b: v submukozo
- pT3 tumorji so definirani s preraščanjem subseroze. Tumorji, ki vraščajo v gastrokolični ali gastrohepatalni ligament oz. v mali/veliki omentum brez perforacije visceralnega peritoneja so T3 tumorji.
- Pri pT4 tumorjih (preraščanje visceralnega peritoneja) je potrebno opredeliti:
 - T4a: tumor prerašča serozo
 - T4b: tumor prerašča v sosednje strukture/organe.

Sosednji organi/strukture so: vranica, transversum, jetra, diafragma, trebušna slinavka, trebušna stena, nadledvičnica, ledvica, ozko črevo in retroperitoneum. Če se tumor intramuralno širi v dvanajstnik ali požiralnik, kot mesto najgloblje invazije, je treba upoštevati tisto, na katerem najgloblje infiltrira katerokoli od teh treh struktur (želodec, dvanajstnik ali požiralnik).

- **Radikalnost posega**

Status proksimalnega, distalnega in radialnega resekcijskega roba (radialni resekcijski rob je rob neperitonealiziranih mehkih tkiv, na mestu, kjer je najbližji tumorju, ki vrašča v mehka tkiva. V želodcu sta dva radialna resekcijska robova in sicer mali omentum (hepatoduodenalni in hepatogastrični ligament) in veliki omentum.

- Razdaljo med tumorjem in robom natančno izmerimo. Če je razdalja ≤ 1 mm, štejemo resekcijo za neradikalno.

- Robove opredelimo kot pozitivne tudi v primeru, ko je prisotna karcinomska limfangioza oz. vaskularna invazija ali infiltrirana bezgavka oz mehka tkiva na razdalji ≤ 1 mm.

- **Status bezgavk (pN – po TNM 8):**

- število histološko verificiranih bezgavk
- število metastatskih bezgavk

V lokalne bezgavke vštevamo: ob veliki krivini (velika krivina in omentum), ob mali krivini (mala krivina, mali omentum), desne in leve parakardialne bezgavke (kardioezofagealne), suprapilorične (vključno z gastroduodenalnimi), infrapilorične (vključno z gastroepiploičnimi), ob levi gastrični arteriji, ob celični arteriji, ob skupni hepatici arteriji, hepatoduodenalne, ob splenični arteriji).

Potrebna je histološka verifikacija vsaj 16-ih regionalnih bezgavk.

Zasevki v preostalih intraabdominalnih bezgavkah (kot so retropankreatične, pankreatikoduodenalne, peripankreatične, zgornje mezenterične, srednje količne, para-aortalne in retroperitonealne) klasificiramo kot oddaljene metastaze.

Metastatski tumorski depoziti v subseroznem maščevju v bližini karcinoma brez rezidualnega limfatičnega tkiva veljajo za metastatske bezgavke. Tumorski depoziti na peritonealni površini veljajo za oddaljene metastaze (M1).

- **Limfovaskularna invazija**

- **Perinevralna invazija**

- **Ocena regresije tumorja (v primeru neoadjuvantne terapije)**

- Potrebno je opisati odgovor tumorja na kemo in/ali radioterapijo.
- Ni priporočil za uporabo kateregakoli od sistemov za oceno regresije po neoadjuvantni terapiji, odločitev je odvisna od dogovora med klinikom in patologom. Lahko uporabljamo npr. petstopenjsko delitev po Mandardu: 1: ni rezidualnega karcinoma; 2: redke rezidualne tumorske celice; 3: regresivne spremembe prevladujejo nad rezidualnim karcinomom; 4: rezidualnega karcinoma je več kot regresivnih sprememb; 5: odsotnost regresivnih sprememb.
- Otočki acelularnega mucina, ki so lahko prisotni po neoadjuvantnem zdravljenju, ne veljajo za rezidualno bolezen.

- **Druge spremembe**

- HP gastritis
- avtoimuni kronični atrofični gastritis
- intestinalna metaplazija
- displazija (nizke in visoke stopnje)
- polipi (tip in število)
- druge značilnosti

- **Histološko potrjene oddaljene metastaze**

- **Imunohistokemične in molekularnobiološke lastnosti tumorja, pomembne za načrtovanje zdravljenja in prognozo (Her-2, MMR, EBER, PD-L1 »CPS score«)**

- **Stadij pTNM (po 8. izdaji UICC)**

Lokalne ekscizije pri zgodnjem karcinomu

Endoskopske mukozne resekcije (EMR) in endoskopske submukozne disekcije (ESD) se uporabljajo za zdravljenje zgodnjih karcinomov in displazije.

- **Tip vzorca**

S sedanjimi tehnologijami EMR lahko zagotovi ekscizijo spremembe velikosti do 15 mm. Ekscizija sprememb >15 mm se dela po delih in so vzorci fragmentirani, kar pomeni, da ocena ekscizijskih robov ni možna.

- **Priprava vzorca**

- napeti na stiropor/pluto ali izravnati med dvema gobicama v sami kaseti, preden se jih vloži v formalin

- **Makroskopski opis**

- vzorec izmeriti v treh dimenzijah
- če je fragmentiran, je vsak fragment potrebno izmeriti v treh dimenzijah
- opisati videz in velikost lezije (polipoidna, privzdignjena, vlektnjena, v nivoju sluznice)
- izmeriti oddaljenost lezije od najbližjega ekscizijskega roba
- če je le možno, bi bilo potrebno vzorec fotografirati pri sprejemu, kot tudi narezanega.

- **Vzorčenje**

- rezine debeline cca 2 mm in v celoti vklopiti v parafin
- smer rezanja mora biti optimizirana na način, da se omogoči evaluacija oddaljenosti lezije od najbližjega ekscizijskega roba.

- **Mikroskopske karakteristike**

- **Velikost invazivnega tumorja v mm**

- tudi histološko (makroskopska ocena lahko podceni velikost; velikost invazivne komponente je eden od faktorjev, ki narekuje nadaljnje terapijsko ukrepanje)

- **Globina invazije v mm**

- je proporcionalna riziku obstoja metastaz v bezgavkah
- infiltracija sluznice: pT1a; infiltracija submukoze: pT1b
- globina submukozne infiltracije se deli na tri kategorije (SM1/SM2/SM3) in je izrazito povezana z rizikom obstoja zasevkov v bezgavkah. Slaba stran je dejstvo, da pri ESD in EMR vzorcih ni zajete muskularis proprije in je zaradi tega praktično nemogoče submukozo razdeliti v tretjine.

- **Histološki podtip tumorja**

- diferencirane oblike karcinomov (dobro do zmerno diferenciran tubularni oz. papilarni karcinom) vs slabo oz. nediferencirani karcinom (slabo diferenciran intestinalni tip, pečatnocelični karcinom)
- če je prisoten > kot 1 histološki tip, je potrebno prijaviti predominantnega
- če je prisotna infiltracija submukoze, je potrebno opredeliti histološki tip tega dela invazivne komponente.

- **Prisotnost limfatične ali venske invazije**

- indikacija za resekcijo

- **Oddaljenost roba lezije od najbližjega lateralnega roba in globokega roba**

- v milimetrih
- zaenkrat za ESD in EMR vzorce ne velja pravilo, da je rob pozitiven, če je lezija od njega oddaljena ≤ 1 mm.

Endoskopska ekscizija se v želodcu smatra za kurativno, če je narejena v enem kosu (»en block«), velikost tumorja je ≤ 2 cm, lezija je intramukozna, tumor je iz skupine diferenciranih karcinomov, ekscizijski rob je negativen in ni limfovaskularne invazije, ulceracije oz. brazgotine.

Podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri lokalnih ekscizijah v želodcu

- Tip vzorca (polipektomija, EMR, ESD) in lokacija tumorja
- Dimenzije vzorca, morebitna fragmentiranost
- Histološki tip karcinoma
- Stopnja diferenciacije (gradus) karcinoma
- Globina invazije preko lamine muskularis mukoze v submukozo (v milimetrih)
- Velikost celotne lezije in največji horizontalni premer karcinoma
- Invazija v manjše žile prostore (limfovaskularna invazija) in/ali vene
- Prizadetost robov (razdalja med invazivnim karcinomom in ekscizijskim robom)
- Prisotnost intratumorske brazgotine ali ulceracije

Kazalniki kakovosti dela patologa

Oddelek za patologijo, ki obravnava vzorce ekscizij in resekcij želodčnega raka, naj bi redno sledil kazalniki kakovosti dela posameznega patologa in oddelka kot celote. Pri tem se priporoča slediti naslednje kazalnike:

1. Čas do diagnoze
 - a. Znotraj 7-ih koledarskih dneh od sprejema vzorca (vsaj 80%)
 - b. Znotraj 10-ih koledarskih dneh od sprejema vzorca (vsaj 90%)
2. Število izoliranih bezgavk za parcialne in kompletne gastrektomije
3. Delež pT3 primerov, ki so hkrati N1
4. Delež vzorcev v katerih je prisotna limfovaskularna in perinevralna invazija
5. Popolnost izvidov, glede priporočenih kriterijev, nomenklature in nabora podatkov, ki jih je potrebno poročati v izvidu, v skladu z veljavnimi smernicami – potrebno je ugotoviti ali obstajajo odstopanja, katera so ta odstopanja in koliko pogosto se pojavljajo
6. Delež R0 ekscizij pri EMR/ESD vzorcih

Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda resektata pri karcinomu želodca

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek.....Kirurg.....

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

Datum sprejema vzorca.....Datum avtorizacije izvidaPatolog.....

Neoadjuvantno zdravljenje: ne da _____ (navedi) ni podatka

Vrsta operacije:

- Delna gastrektomija, proksimalna
- Delna gastrektomija, distalna
- Delna gastrektomija, drugo (navedi):

- Totalna gastrektomija
- Drugo (navedi):

- Nespecificirano/nedoločljivo

Dimenzije resektata

- Želodec
Mala krivina: _____ cm
Velika krivina: _____ cm
- Požiralnik: _____ cm
- Dvanajstnik: _____ cm
- Omentum: ___ x ___ x ___ cm
- Vranica: ___ x ___ x ___ cm
- Pankreas: ___ x ___ cm
- Druge strukture/organi (navedi in izmeri v cm): _____

Lokacija tumorja (označi vse prizadete lokacije)

- Kardija
- Fundus
 - sprednja stena
 - zadnja stena
- Telo
 - sprednja stena
 - zadnja stena
 - mala krivina
 - velika krivina
- Antrum
 - sprednja stena
 - zadnja stena
 - mala krivina
 - velika krivina
- Pylorus
- Drugo (navedi):

- Nespecificirano

Velikost tumorja

- Največji premer : ___ cm
dodatne dimenzije : ___ x ___ cm
- velikosti ni možno določiti (razloži):

Histološki tip

- Adenokarcinom
 - Laurenova klasifikacija:
 - Intestinalni tip
 - Difuzni tip
 - Mešani
 - WHO klasifikacija:
 - tubularni
 - slabo kohezivni
 - Mucinozni
 - Papilarni
- Mešani karcinom
- Hepatoidni karcinom
- Karcinom z limfoidno stromo (medularni)
- Ploščatocelični
- Adenoskvamozni
- Nediferencirani karcinom
- Nevroendokrini karcinom
 - Drobnocelični
 - Velikocelični
- Mešani nevroendokrini-ne-nevroendokrini tumor (MINEM)
 - Drugi histološki tip (navedi):

- **Histološki gradus**
- G1: dobro diferenciran
- G2: zmerno diferenciran
- G3: slabo diferenciran, nediferenciran
- GX: gradusa ni možno določiti
- Določitev ni smiselna glede na histološki tip

Globina invazije

- Ni tumorja (pT0)
- In situ/displazija visoke stopnje (pTis)
- V lamino propio ali muskularis mukoze (pT1a)
- V submukozo (pT1b)
- V muskularis propio (pT2)
- V subserozo brez invazije visceralnega peritoneja ali sosednjih struktur (pT3)
- Tumor prerašča serozo (visceralni peritonej) (pT4a)
- Tumor vrašča v sosednje organe/strukture* (pT4b)
- (navedi) _____
- globine invazije ni mogoče evaluirati

*sosednje strukture so: vranica, transversni kolon, jetra, diafragma, trebušna slinavka, ledvica, nadledvičnica, ozko črevo, trebušna stena in retroperitoneum. Intramuralna ekstenzija v dvanajstnik ali požiralnik ne predstavlja preraščanja v sosednje strukture.

Robovi

- Vsi robovi potekajo v zdravem glede na karcinom in displazijo
- Analizirani robovi (navedi): _____
- Opomba: Robovi vključujejo proksimalni, distalni, omentalni (radialni) in druge.
- Oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba (v mm ali cm): ____ mm ali ____ cm
- Navedi kateri je najbližji rob: _____

Posamezne individualne robove je potrebno opisati, če so infiltrirani s tumorjem ali če jih ni mogoče evaluirati

- Proksimalni rob:
 - Evaluacija ni možna
 - Infiltriran z invazivnim karcinomom
 - Ni infiltriran z invazivnim karcinomom
 - Ni displazije
 - Karcinom in situ (displazija visoke stopnje)
 - Displazija nizke stopnje

- Distalni rob
 - Evaluacija ni možna
 - Ni invazivnega karcinoma
 - Invazivni karcinom v robu
 - Ni displazije
 - Karcinom in situ (displazija visoke stopnje)
 - Displazija nizke stopnje
- Omentalni (Radialni) rob
 - Evaluacija ni možna
 - Ni invazivnega karcinoma
 - Invazivni karcinom v robu
 - Invazivni karcinom v robu velikega omentuma
 - Invazivni karcinom v robu malega omentuma
- Drugi robovi
- Navedi rob (robove): _____
- Evaluacija ni mogoča
- Ni invazivnega karcinoma
- Invazivni karcinom v robu

Učinek terapije

- Ni bilo neoadjuvantnega zdravljenja
- Po neoadjuvantnem zdravljenju
 - Ni vitalnih karcinomskih celic (kompletni odgovor, »score« 0)
 - Posamezne ali manjše skupine vitalnih karcinomskih celic (skoraj kompletni odgovor, »score« 1)
 - Rezidualne vitalne karcinomske celice, več kot posamezne ali manjši skupki s prisotnimi evidentnimi regresivnimi spremembami (delni odgovor, »score« 2)
 - Obsežen rezidualni tumor brez regresivnih sprememb (odgovor je slab ali ga ni, » score« 3)
 - Ni regresivnih sprememb (»score« 4)
- Evaluacija ni mogoča

Opomba: izbira sistema za oceno odgovora na neoadjuvantno terapijo je stvar dogovora med patologi in kliniki. Lahko se uporablja katerikoli od sistemov opisanih v literaturi. Potrebno je navesti sistem ocenjevanja regresije.

Limfovaskularna invazija

- Ni prisotna
- Prisotna
- Sumnjiva
- Evaluacija ni mogoča

Perineuralna Invazija

- Ni prisotna
- Prisotna
- Sumnjiva
- Evaluacija ni mogoča

Regionalne bezgavke

- Ni bezgavk za analizo (bezgavke niso bile poslone ali izolirane)
- Število metastatskih bezgavk: _____
 - števila ni mogoče določiti (obrazložitev): _____
- Število vseh pregledanih bezgavk: _____
 - števila ni mogoče določiti (obrazložitev): _____

Histološko potrjene oddaljene metastaze:

- ne
- da _____ (lokacija)

Patološka klasifikacija stadija (pTNM, AJCC 8th Edition)

pT_____N_____M_____
ypT_____N_____M_____

Dodatne patološke najdbe (vse, kar je prisotno)

- Ni
- Intestinalna metaplazija
- Displazija nizke stopnje
- Displazija visoke stopnje
- Helicobacter pylori gastritis
- Autoimuni atrofični kronični gastritis
- Polipi (tip): _____
- Drugo (navedi): _____

Imunohistokemija za MMR proteine:

- ni testirano
- ni mogoče interpretirati zaradi _____
- ni izgube ekspresije MMR proteinov
- izguba ekspresije MLH1/PMS2
- izguba ekspresije MSH2/MSH6

- izguba ekspresije PMS2
 - izguba ekspresije MSH6
 - drugo
-

Status Her-2:

- imunohistokemija:
 - Ni testirano
 - Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
 - 0
 - 1+
 - 2+
 - 3+
- FISH/ISH
 - Ni testirano
 - Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
 - Količnik: _____
 - Število kopij gena Her2: _____

Imunohistokemično testiranje pan-TRK proteina:

- Ni testirano
- Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- Negativno
- Pozitivno

EBV status (ISH EBV, EBER)

- Ni testirano
- Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- Negativna
- pozitivna

PD-L1 testiranje (klon 22C3):

- Ni testirano
- Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- CPS »score«: _____

Komentar/opomba (npr. pri pošiljanju vzorca na nadaljnja molekularna testiranja):

Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda ekscizijskih biopsij iz želodca (ESD in EMR)

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelekEndoskopist.....

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

Datum sprejema vzorca..... Datum avtorizacije izvida Patolog.....

Obseg operacije / tip vzorca

- ni podatka
- polipektomija / endoskopska mukozna resekcija (ELR / EMR / REMR)
- endoskopska submukozna disekcija (ESD)
- drugo _____ (specificiraj)

Lokacija tumorja/spremembe

- Kardija
- Fundus
 - Sprednja stena
 - Zadnja stena
- Korpus
 - sprednja stena
 - zadnja stena
 - mala krivina
 - velika krivina
- Antrum
 - sprednja stena
 - zadnja stena
 - mala krivina
 - velika krivina
- Pylorus
- Drugo (navedi) _____

Endoskopska velikost lezije:

- ni podatka _____ (mm)

Histološki tip tumorja / karcinoma:

Vzorec

- Nefragmentiran
- Fragmentiran

Velikost vzorca

_____ mm x _____ mm x _____ mm

Makroskopski videz lezije

- Polipoidna
- Ulcerirajoča
- Difuzno infiltrirajoča
- Aplanirana
- Ni jasno vidna

Velikost lezije

_____ mm x _____ mm x _____ mm

- Displazija visoke stopnje/karcinom in situ
- Adenokarcinom
- Laurenova klasifikacija
 - Intestinalni tip
 - Difuzni tip
 - Mešani tip

WHO klasifikacija

- Tubularni
- Slabo kohezivni
- Mucinozni
- Papilarni
- Mešani
- Hepatoidni karcinom
- Medularni karcinom
- Ploščatocelični karcinom
- Adenoskvamozni karcinom
- Nediferencirani karcinom
- Drugi (navedi): _____
- Mešani nevroendokrini-ne-nevroendokrini tumor (MiNEM)
- Drugo: _____

Stopnja diferenciacije tumorja:

- nizkega gradusa (dobro /zmerno diferenciran)
- visokega gradusa (slabo diferenciran)
- določitev ni smiselna glede na histološki tip
- gradusa ni možno določiti (razlog): _____

Največji premer celotnega tumorja:

- _____ mm
- nedoločljivo zaradi _____

Globina invazije:

- pT0 ni tumorja
- pTis karcinom in situ /displazija visoke stopnje
- pT1 invazija lamine proprije, muskularisa mukoze ali submukoze
 - pT1a: lamina propria/muskularis mukoze
 - pT1b: submukoza
- pT2: muskularis proprije
- nedoločljivo zaradi _____

Limfovaskularna invazija

- Ni prisotna
- Prisotna
- Sumnjiva
- Evaluacija ni mogoča

Perinevralna invazija:

- ne da sumljiva

Oddaljenost tumorja / karcinoma od lateralnega (sluzničnega) roba:

- tumor v robu
- ≤ 1 mm
- _____ mm
- nedoločljivo zaradi _____
- displazija visoke stopnje/karcinom in situ v robu
- displazija nizke stopnje v robu

Oddaljenost tumorja / karcinoma od globokega roba:

- tumor v robu
- ≤ 1 mm
- _____ mm
- nedoločljivo zaradi _____

Imunohistokemija za MMR proteine:

- ni testirano

- ni mogoče interpretirati zaradi _____

- ni izgube ekspresije MMR proteinov
- izguba ekspresije MLH1/PMS2
- izguba ekspresije MSH2/MSH6
- izguba ekspresije PMS2
- izguba ekspresije MSH6
- drugo _____

Status Her-2:

- imunohistokemija:
 - Ni testirano
 - Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
 - 0
 - 1+
 - 2+
 - 3+
- FISH/ISH
 - Ni testirano
 - Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
 - Količnik: _____
 - Število kopij gena Her2: _____

Imunohistokemično testiranje pan-TRK proteina:

- Ni testirano
- Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- Negativno
- Pozitivno

EBV status (ISH EBV, EBER)

- Ni testirano
- Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- Negativna
- pozitivna

PD-L1 testiranje (klon 22C3):

- Ni testirano
- Interpretacija ni možna, navedi razlog: _____
- CPS »score«: _____

Komentar/opomba (npr. pri pošiljanju vzorca na nadaljnja molekularna testiranja):

MOLEKULARNO GENETSKO TESTIRANJE PRI KARCINOMU ŽELODCA

Rake želodca delimo v skupino **sporadičnih** rakov (cca 80 %) ter manjšo skupino **družinskih** rakov (5 %-10 %), glede na vrsto celic (zarodne ali somatske), v katerih nastanejo molekularno genetske spremembe, ki so vzrok za nastanek raka želodca. Od vseh rakov želodca gre samo v 1,-3,% primerov za **dedni difuzni rak želodca**, katerega povezujemo z zarodnimi patogenimi ali verjetno patogenimi različicami (mutacijami) v genu *CDH1*. Poleg sindroma dednega difuznega raka želodca se rak želodca pojavlja tudi pri drugih dednih sindromih (glej poglavje Rak želodca in dedne genetske predispozicije).

Molekularno genetsko testiranje pri dednem difuznem raku želodca

Značilne genetske spremembe pri dednem difuznem raku želodca so v genu *CDH1*, ki nosi zapis za nastanek E-kadherina in se nahaja na kromosomu 16q22.1. Gen *CDH1* spada v skupino tumorskih supresorskih genov in so za nedelovanje proteina potrebne genetske ali epigenetske spremembe na obeh alelih. Patogene in verjetno patogene različice (PR/VPR) v tem genu so inaktivacijske različice, ki se dedujejo autosomno dominantno in so prisotne v 30 %-50 % primerov dednega difuznega raka želodca. PR/VPR niso omejene na določena (značilna) mesta (»hotspot«), ampak so razpršene po celem genu in jih lahko dokažemo v različnih eksonih gena.

Za dokazovanje zarodnih PR/VPR v *CDH1* so zato primerne molekularno genetske metode, s katerimi lahko zaznamo različice v različnih delih gena. Največkrat se uporablja metoda NGS (*angl.* next generation sequencing), neposredno sekvenciranje po Sangerju ali MLPA (metoda hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih sond; *angl.* Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Metoda MLPA omogoča zaznavanje večjih delecij ali insercij na DNK, ki jih z metodo direktnega sekvenciranja ne zaznamo. Pri določanju zarodnih PR/VPR se uporablja netumorsko tkivo (najpogosteje kri).

[https://www.onko-si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/diagnosticna_dejavnost/oddelek_za_molekularno_diagnostiko/dedni_raki](https://www.onko.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/diagnosticna_dejavnost/oddelek_za_molekularno_diagnostiko/dedni_raki).

Ženske, nosilke PR/VPR v genu *CDH1*, imajo poleg povečanega tveganja za difuzni rak želodca tudi povečano tveganje, da zbolijo za lobularnim rakom dojke. Natančni podatki o ogroženosti nosilcev PR/VPR v genu *CDH1*, da zbolijo za difuznim rakom želodca ali drugimi vrstami raka, so opisani v poglavju Rak želodca in dedne genetske predispozicije.

Rak želodca se pojavlja tudi v sklopu drugih sindromov, zato je potrebno biti pozoren tudi na različice v drugih genih (npr. *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *STK11*, *APC*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*) pri bolnikih brez različic v genu *CDH1*.

Molekularno genetsko testiranje pri sporadičnem raku želodca

Kot pri ostalih sporadičnih oblikah raka je tudi pri raku želodca paleta spremenjenih genov oz. genskih skupin široka in raznolika, in sicer glede na tip in stadij bolezni. Iz skupine onkogenov je mogoče dokazati prisotnost PR/VPR (mutacij) v genu *KRAS* in pomnožitve gena *c-MET*. Pri približno polovici rakov želodca intestinalnega tipa je mogoče pričakovati izgubo heterozigotnosti ali inaktivacijske PR/VPR (mutacije) v tumor supresorskih genih kot so *TP53*, *APC*, *CDKN1B*, *TP73*, *TFF* in *DCC*. Poleg

izgube heterozigotnosti ali inaktivacijskih PR/VPR (mutacij) je delovanje tumorskih supresorskih genov pogosto zavrto tudi zaradi epigenetskih sprememb v njihovih promotorskih regijah. Povišana stopnja metilacije v promotorski regiji gena *CDH1* je prisotna pri raku želodca intestinalnega tipa. Molekularno genetske spremembe pri sporadičnem raku želodca določamo na vzorcih tumorskega tkiva (ponavadi iz FFPE vzorcev). Glede na trenutne ESMO in NCCN smernice je pri metastatskem raku želodca priporočljivo določanje amplifikacije gena *ERBB2 (HER2)*, določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI) ter določanje fuzij genov *NTRK*. Po istih smernicah je priporočljivo, da se, kjer je mogoče, najprej izpelje diagnostika z IHC/FISH. Na Oddelku za molekularno diagnostiko določamo amplifikacijo gena *ERBB2 (HER2)*, fuzije genov *NTRK* z metodo NGS ter MSI z metodo PCR skupaj s fragmentno analizo.

MULTIDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE

PERIOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Splošni principi:

- Vsi bolniki morajo biti po histološki verifikaciji bolezni in opravljenih ustreznih zamejitvenih preiskavah predstavljeni na ustreznem multidisciplinarnem konziliju za odločitev o načinu specifičnega onkološkega zdravljenja.
- Pri bolnikih s primarno resektabilno nemetastatsko obliko bolezni stadija \geq cT2 Nx, je indicirana perioperativna sistemska kemoterapija (glej točko 1)
- Primarna operacija je indicirana, če bolnik ni kandidat za kemoterapijo ali pa ima hude težave zaradi samega tumorja (zapora prebavne cevi, hujša krvavitev).
- Pri nemetastatskih bolnikih, pri katerih predvidevamo, da R0 resekcija ne bo možna, je po sklepu konzilija možno predoperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo za poskus znižanja stadija z namenom R0 resekcije.
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija pTis ali pT1 N0 prihaja v poštev redno sledenje pri operaterju.
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni brez predoperativnega zdravljenja se po primarni R0 resekciji stadija pT2 N0 priporoča spremljanje. Ob prisotnosti neugodnih napovednih dejavnikov (slabo diferencirani tumorji ali prisotna limfovaskularna ali perinevralna invazija ali so mlajši od 50 let in je bila napravljena < D2 limfadenektomija), se po presoji multidisciplinarnega konzilija lahko odločamo tudi za pooperativno (dopolnilno) kemoradioterapijo (glej točko 3). Če bolnik obsevanje zavrača, multidisciplinarni konzilij odloča o dobroti le pooperativne (dopolnilne) kemoterapije (glej točko 4).
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija pT3-4 N0 ali pTx N+, pri katerih je bila napravljena \geq D2 limfadenektomija, se priporoča pooperativna (dopolnilna) kemoterapija (glej točko 4).

- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija > pT2 Nx, pri katerih je bila napravljena < kot D2 limfadenektomija, se priporoča pooperativna (dopolnilna) kemoradioterapijo (glej točko 3).
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R1 ali R2 resekciji, se priporoča pooperativna (dopolnilna) kemoradioterapija (glej točko 3).
- Dodatek epirubicina kemoterapiji po shemi FOLFOX ali XELOX se v perioperativnem sistemskem zdravljenju ne uporablja.
- Ne glede na priporočeno specifično onkološko zdravljenje je potrebno pri dokončni odločitvi upoštevati bolnikova sočasna obolenja, splošno klinično stanje in pričakovano preživetje. Bolniki pred pričetkom specifičnega sistemskega zdravljenja in med zdravljenjem potrebujejo primerno delujočo prehransko pot, oceno prehranskega stanja in glede na to obravnavo pri ustreznem specialistu za klinično dietetiko.
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni, ki niso kandidati za specifično onkološko zdravljenje, je indicirano paliativno in podporno zdravljenje.

1. Perioperativno zdravljenje raka želodca s sistemsko kemoterapijo

V perioperativnem sistemskem zdravljenju uporabljamo naslednje citostatske sheme:

- FOLFOX / XELOX kot shema prvega izbora pri starejših bolnikih ali bolnikih v slabšem splošnem stanju zmogljivosti.

FOLFOX 4x → OP → FOLFOX 4x ali XELOX 3x → OP → XELOX 3x

- FLOT kot shema prvega izbora pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.

FLOT 4x → OP → FLOT 4x

Pri bolnikih **po prejeti predoperativni kemoterapiji** se po operaciji v primeru R0 resekcije priporoča dokončanje zdravljenja s pooperativno kemoterapijo, praviloma s kombinacijo citostatikov, ki jih je bolnik prejemal v sklopu predoperativnega zdravljenja (glej točko 1). Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je shema pooperativne kemoterapije lahko tudi drugačna. V primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije prihaja v poštev razmislek o možnosti reresekcije in/ali pooperativna kemoradioterapija.

2. Predoperativno zdravljenje raka želodca s kemoradioterapijo

Pri predoperativni kemoradioterapiji uporabljamo naslednje citostatske sheme:

1. Fluoropirimidini (5-FU ali kapecitabin) in oksaliplatin
2. Fluoropirimidini 5-FU ali kapecitabin) in cisplatin:

Bolniki se obsevajo na linearnem pospeševalniku z energijo ≥ 6 MV. Pri načrtovanju obsevanja se priporoča uporaba intenzitetno modulirane radioterapije (IMRT), s katero zmanjšamo prejeto dozo na zdrave rizične organe. Skupna doza obsevanja je 45 Gy, po 1.8 Gy/frakcijo. Po presoji radioterapevta se lahko glede na specifično klinično situacijo odločamo o dodatku doze ("boost") na visokorizično področje do skupne doze 50.4-54 Gy.

Pri bolnikih **po prejeti predoperativni kemoradioterapiji**, se v primeru R0 resekcije priporoča le sledenje, v primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije pa razmislek o možnosti reresekcije oz., če ta ni možna, spremljanje.

3. Pooperativno (dopolnilno) zdravljenje raka želodca s kemo- in/ali radioterapijo

Pri pooperativni kemoradioterapiji uporabljamo naslednje citostatske sheme:

1. **5-FU + levofolin**
2. **Kapecitabin**

Obsevanje priključujemo po prejetem drugem ali tretjem ciklusu kemoterapije. Bolniki se obsevajo na linearnem pospeševalniku z energijo ≥ 6 MV. Pri načrtovanju obsevanja se priporoča uporaba IMRT, s katero zmanjšamo prejeto dozo na zdrave rizične organe. Skupna doza obsevanja na ležišče tumorja in regionalnih bezgavčnih lož je 45 Gy, po 1.8 Gy/frakcijo. V primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije se odločamo o smiselnosti dodatka doze ("boost") na visokorizično področje do skupne doze 50.4-54 Gy.

4. Pooperativno (dopolnilno) zdravljenje raka želodca s sistemsko kemoterapijo

V dopolnilnem sistemskem zdravljenju uporabljamo:

- FOLFOX (6 mesecev)
- XELOX (6 mesecev)

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA IN LOKALNO NAPREDOVALEGA INOPERABILNEGA RAKA ŽELODCA

Splošni principi:

Glede specifičnega sistemskega zdravljenja lokalno napredovalega inoperabilnega in metastatskega raka želodca se vedno odločamo na podlagi splošnega stanja bolnika, obsega njegove bolezni, pridruženih bolezni, prehranskega statusa in pa pričakovanega preživetja.

- Bolniki s splošnim stanjem zmogljivosti po WHO klasifikaciji ≥ 2 so kandidati za podporno in paliativno zdravljenje, brez specifičnega sistemskega onkološkega zdravljenja.

- Bolniki pred pričetkom specifičnega sistemskega zdravljenja in med zdravljenjem potrebujejo presejanje na prehransko ogroženost in individualno prilagojeno prehransko podporo glede na strokovna priporočila klinične prehrane.
- Pri vseh bolnikih, ki so kandidati za specifično sistemske onkološko zdravljenje, je potrebno pred pričetkom zdravljenja določiti pomnožitev gena *ERBB2* (prekomerna ekspresija HER2 receptorja).

Bolniki s prekomerno ekspresijo HER2 receptorja (IHC 3+ oz. FISH ≥ 2) so kandidati za zdravljenje z trastuzumabom.

- Pri bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje z imunoterapijo (zaviralci imunskih kontrolnih točk), je potrebna določitev mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) oz. okvar v "DNA MisMatch Repair – MMR" genih.

Bolniki z mikrosatelitno nestabilnimi tumorji (MSI-H) oz. dMMR so kandidati za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk*.

- Pri bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje s TRK inhibitorji, je potrebna določitev *NTRK* genskih fuzij.

Bolniki s pozitivnimi *NTRK* genskimi fuzijami so kandidati za zdravljenje s TRK inhibitorji*.

* Po registraciji TRK zaviralcev in zaviralcev imunskih kontrolnih točk s strani EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenim financiranjem zdravljenja s strani ZZS.

1. Prvi red zdravljenja s sistemsko terapijo:

- Zaradi manjše toksičnosti je zaželeno kombinirano zdravljenje z dvema citostatikoma.
- Citostatske sheme, kjer kombiniramo več kot dva citostatika, naj se uporabljajo le pri bolnikih z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti (WHO 0-1).
- Zaželeno je, da citostatska shema v prvem redu zdravljenja vsebuje fluoropirimidine in derivate platine, zaradi manjše toksičnosti naj se namesto cisplatina uporabi oksaliplatin.
- Kapecitabin in S1 sta enakovredna 5-FU.
- Bolniki s prekomerno ekspresijo HER2 receptorja (IHC 3+ oz. FISH ≥ 2) so kandidati za zdravljenje s trastuzumabom v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo po shemi FOLFOX/XELOX.
- Zdravljenje s trastuzumabom se ne sme uporabljati sočasno z zdravljenjem z antraciklini.

Sheme sistemskega zdravljenja prvega izbora:

FOLFOX (5-FU + oksaliplatin) / XELOX (kapecitabin + oksaliplatin)/ S1 + OXALIPLATIN

H-XELOX / FOLFOX (standardno zdravljenje pri prekomerni ekspresiji HER2 receptorjev)

5-FU / kapecitabin/ S1 + cisplatin

SHEME SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA DRUGEGA IZBORA:

FOLFIRI (5-FU + irinotekan)

paklitaksel + karboplatin

5-FU / kapecitabin/ S1 monoterapija

docetaksel monoterapija

DCF (docetaksel + cisplatin + 5-FU)

DCX (docetaksel + cisplatin + 5-FU)

docetaksel + oksaliplatin + 5-FU

docetaksel + oksaliplatin + kapecitabin

ECF (epirubicin + cisplatin + 5-FU)

EOF (epirubicin + oksaliplatin + 5-FU)

ECX (epirubicin + cisplatin + kapecitabin)

EOX (epirubicin + oksaliplatin + kapecitabin)

2. Drugi red in kasnejši redi zdravljenja s sistemsko terapijo:

- Za sistemsko terapijo drugega reda so primerni bolniki, ki so še vedno v dobrem splošnem stanju zmogljivosti (WHO 0-1).
- Izbira sheme zdravljenja je odvisna od sheme, ki je bila uporabljena v prvem oz. prejšnjem redu zdravljenja.
- Ramucirumab v kombinaciji s paklitakselom se uporablja kot standardno zdravljenje drugega reda.

SHEME SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA PRVEGA IZBORA:

ramucirumab + paklitaksel

docetaksel monoterapija

paklitaksel monoterapija

irinotekan monoterapija

FOLFIRI (5-FU + irinotekan)

trifluridin / tiperacil

- tretja in kasnejše linije zdravljenja

pembrolizumab

- v drugi in kasnejših linijah zdravljenja pri MSI-H oz. dMMR tumorjih*

- v tretji in kasnejših linijah zdravljenja pri PD-L1 ekspresiji CPS ≥ 1 **,**

SHEME SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA DRUGEGA IZBORA

ramucirumab monoterapija

entrektinib / larotrektinib pri *NTRK* genskih fuzijah*

* Po registraciji TRK zaviralcev in zaviralcev imunskih kontrolnih točk s strani EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja s strani ZZS.

** CPS = Combined Positive Score«.

ZDRAVLJENJE LOKOREGIONALNE RESEKTABILNE BOLEZNI

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Endoskopsko zdravljenje začetnega raka želodca

Endoskopska mukozna resekcija (EMR) ali endoskopska submukozna disekcija (ESD) sta možna načina zdravljenja pri dobro in zmerno diferenciranih tumorjih velikosti do vključno 2 cm, ki ne penetrirajo globlje od povrhnje submukoze, nimajo limfovaskularne invazije in imajo prost stranski in globoki kirurški rob.

ESD je bolj uspešna kot EMD, vendar je tehnično bolj zahtevna in je povezana z več zapleti, kot je npr. perforacija.

Pri tumorjih, ki so slabo diferencirani, imajo limfovaskularno invazijo, penetrirajo v globoko submukozo, imajo pozitivne robove ali zasevke v bezgavkah, EMR in ESD nista dovolj in je potrebno kirurško zdravljenje z gastrektomijo in limfadenektomijo.

Gastrektomije

Radikalna kirurška resekcija želodca edina ponuja možnost ozdravitve. Edina izjema od tega pravila je endoskopsko zdravljenje, ki je možno le pri zelo zgodnjih oblikah bolezni v za to specializiranih ustanovah.

Radikalno kirurško zdravljenje vključuje:

- a) odstranitev dela (resekcija želodca, subtotalna gastrektomija) ali celotnega želodca (totalna gastrektomija),

- b) odstranitev bezgavk (limfadenektomija),
- c) vzpostavitev prehodnosti prebavne cevi.

Radikalno kirurško zdravljenje lahko izvajamo z odprtim, laparoskopskim ali robotskim pristopom. Ne glede na način pristopa mora biti obseg operacije oz. kakovost preparata enaka pri vseh treh pristopih.

Obseg resekcije določajo: lega tumorja, velikost tumorja in histološke lastnosti. Namen odstranitve želodca je odstranitev tumorja v celoti z ustreznim proksimalnim, distalnim in obodnim robom.

Dva osnovna histološka tipa določata proksimalni in distalni varnostni rob. To sta: intestinalni tip in difuzni tip. Pri intestinalnem tipu je potreben rob od 5 cm, pri difuznem pa 8 cm.

Pri tumorjih v srednji ali proksimalni tretjini je vedno potrebno narediti totalno gastrektomijo, ker edino le-ta omogoča ustrezen proksimalni rob. Pri tumorjih v distalni tretjini je možna tudi subtotalna gastrektomija, pod pogojem, da je proksimalni resekcijski rob ustrezen. Kar se tiče distalnega resekcijskega roba, le-tega vedno postavimo v višini bulbosa duodenuma. Na takšen način zagotovimo najboljši možen distalni resekcijski rob, obenem pa omogočimo dober pristop za ustrezno limfadenektomijo. Pri tumorjih v področju kardije želodca, je potrebno vedno resecirati tudi del distalnega požiralnika zaradi možnosti submukoznega širjenja v požiralnik. Manjših resekcij (segmentna resekcija, proksimalna resekcija) pri raku želodca praviloma ne izvajamo. Pri metastatski bolezni kirurškega zdravljenja praviloma ne izvajamo, razen v primeru grozeče ali že prisotne krvavitve ali želodčne obstrukcije, perforacije. Za kirurško zdravljenje oligometastatske bolezni se odločimo individualno po obravnavi na multidisciplinarnem konziliju.

V primeru nepričakovane karcinoze odstopimo od kirurškega zdravljenja. Zato je potrebno na začetku operacije narediti eksplorativno laparoskopijo z namenom ugotavljanja dejanske stopnje razširjenosti bolezni. Bolnike s karcinozo peritoneja zdravimo kirurško v sklopu študij.

Vranice praviloma ne odstranjujemo, razen če gre za tumorsko preraščanje oz. načrtovano odstranitev bezgavk iz področju hilusa vranice. Omentum vedno odstranimo skupaj z želodcem, ostale organe ali dele organov lahko odstranimo v mono-blok resekciji, glede na stopnjo razširjenosti oz. resektabilnosti.

Citološko poziriven peritonealen izpirek pomeni slabo prognozo. Jasnih smernic za zdravljenje takih bolnikov še ni, poteka pa več študij. Laparoskopija z citološkim pregledom je lahko pomembna metoda za oceno prognoze pri lokalno napredovalih tumorjih želodca. Standardno zdravljenje je sistemska terapija. V primeru negativne citologije po neoadjuvantni kemoterapiji pride v poštev kirurška resekcija želodca. Opcije so tudi intraperitonealna kemoterapija in hipertermična intraperitonealna kemoterapija v študijah.

Kontinuiteto prebavne cevi po totalni gastrektomiji vzpostavimo z ezofago-jejuno-anastomozo po tipu »Roux en Y« ali »Omega«, po subtotalni gastrektomiji z gastro-jejuno-anastomozo po tipu »Omega« oz. njenimi variantami glede na anatomske razmere. Redkeje se odločamo za druge rekonstrukcije, npr. interpozicijo jejunuma.

D1,D2 limfadenektomija

Ob resekciji želodca je potrebno opraviti tudi odstranitev perigastričnih bezgavk (D1) in bezgavk ob imenovanih žilah (D2) z namenom odstranitve najmanj 16 bezgavk za ustrezen staging. Po obsegu limfadenektomije ločimo več stopenj. D1 limfadenektomija zajema perigastrične bezgavke v malem in velikem omentumu (sem spadajo bezgavke ob kardiji, veliki in mali krivini želodca ter supra in infrapilorične bezgavke). V D2 limfadenektomijo spadajo odstranjene D1 bezgavke ter bezgavke ob

skupni hepatici arteriji, levi gastrični, ob trunkusu in ob splenični arteriji. Rutinsko ne delamo splenektomije, razen, če je vranica zajeta v tumor ali so v hilusu vranice patološke bezgavke.

Pri paliativnih resekcijah z namenom lajšanja simptomov limfadenektomija ni potrebna.

V Azijskih študijah je kirurška resekcija z D2 limfadenektomijo pokazala izboljšano preživetje pri operiranih bolnikih. V zahodnih študijah se izboljšanje preživetja nakazuje ob sicer večji postoperativni morbiditeti in mortaliteti. Sprejet je konsenzus, da se pri bolnikih, ki so v primerni fizični kondiciji, opravlja D2 limfadenektomija v ustanovah, ki imajo dovolj izkušenj in primerno perioperativno oskrbo bolnikov, s katero laho dosežemo nizko pooperativno morbiditeto (okrog 15%) in mortaliteto (do okrog 3%). Zato je potrebno upoštevati smernice in priporočila ERAS-a (kirurgije s pospešenim okrevanjem). Bolniki morajo biti tudi ustrezno prehransko vodeni.

Paraortalna limfadenektomija ni del standardne operacije.

ZDRAVLJENJE LOKALNEGA RECIDIVA

V primeru lokalnega recidiva po predhodnem zdravljenju, je potrebno oceniti možnost kirurškega zdravljenja z odstranitvijo recidivne bolezni v zdravo. Pri izoliranih resektabilnih lokalnih recidivih in če je bolnik sposoben za operativni poseg, je indicirano kirurško zdravljenje.

Pri neresektabilnem lokalnem recidivu je indicirano paliativno zdravljenje z radioterapijo, sistemsko zdravljenje ali podporno zdravljenje (odvisno od dosedaj prejetega zdravljenja in kondicije bolnika).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Načeloma se le redko odločimo za kirurško zdravljenje metastatskega raka želodca. V prvi vrsti pride v poštev pri metastatski bolezni sistemska terapija, ki je v študijah pokazala izboljšanje preživetja v primerjavi samo s podpornim paliativnim zdravljenjem.

V nekaterih retrospektivnih študijah so dokazali boljše preživetje bolnikov z oligometastatsko boleznijo na jetrih, ki so bili zdravljeni tudi s kirurškim lokalnim zdravljenjem jetrnih metastaz, pa tudi z ablacjskimi metodami. Delež bolnikov z metastazami na jetrih, ki so bili operirani, je v vseh študijah zelo nizek. Bolnike, ki bi bili zaradi oligometastatske bolezni potencialno primerni za kirurško zdravljenje, morajo biti predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju.

Citoreduktivna kirurgija (crs) in HIPEC pri raku želodca

Na osnovi znanih podatkov ima približno 20 % do 30 % bolnikov z karcinomom želodca ob odkritju bolezni že prisotno karcinozo peritoneja (KP) oziroma pride do nje pri približno 70 % bolnikov v naravnem poteku bolezni. KP je lahko izolirana, lahko je v kombinaciji z zasevki na drugih lokacijah. Srednje preživetje teh bolnikov je pričakovano nizko, od 4 do 7 mesecev.

Citoreduktivna kirurgija oziroma odstranitev vseh makroskopskih bolezenskih sprememb v trebušni votlini v kombinaciji s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo (HIPEC) sta metodi zdravljenja izbranih bolnikov, s katero bi lahko dosegli izboljšanje preživetja teh bolnikov. Omenjena metoda kombiniranega zdravljenja dokazano vpliva na preživetje bolnikov z znano KP pri psevdomiksomu

peritoneja, rezultati raziskav pri raku debelega črevesa in danke kažejo tendenco pozitivnega vpliva na preživetje, med tem ko so rezultati raziskav o vplivu pri karcinomu želodca zaenkrat precej heterogeni, zato izvajanje omenjenih posegov v večini držav poteka v okviru kliničnih raziskav. HIPEC v okviru kliničnih raziskav pri karcinomu želodca pride v poštev:

- preventivno za profilakso peritonealnih zasevkov pri bolnikih po operaciji, ki imajo visoko tveganje za ponovitve
- terapevtsko za zdravljenje peritonealnih zasevkov pri bolnikih z znano KP in pozitivnim citološkim izvidom izpirka abdominalne votline
- paliativno za obvladovanje simptomov zaradi malignega ascitesa kot posledice KP
- neoadjuvantno kot del neoadjuvantnega zdravljenja pri bolnikih s KP.

Za pravilen izbor bolnikov obstaja več znanih kvantitativnih prognostičnih kazalcev: biološka agresivnost tumorja, lokacija tumorja, prizadetost regionalnih bezgavk, najpomembnejši med njimi pa je indeks peritonealne karcinomatose (PCI), ki ga najbolj natančno določamo intraoperativno ob kirurški eksploraciji.

Ob sumu na karcinozo peritoneja pri KŽ je smiselno opraviti sledeče preiskave:

- CT trebuha in prsnega koša in/ali
- PET-CT
- MR trebuha z difuzijo poprotokolu za ugotavljanje karcinoze

Tudi v okviru kliničnih raziskav obstajajo absolutne kontraindikacije za CRS in HIPEC pri KŽ:

- PCI nad 12
- metastatska bolezen jeter
- prisotnost neresektibilne bolezni izven abdomna
- difuzna in obsežna KP
- progres KP ob sistemskem zdravljenju
- nezmožnost kompletne citoredukcije ob op. posegu (CCRS nad 1)
- prizadetost več kot 2/3 tankega črevesa oziroma mezenterija tankega črevesa
- maligna obstrukcija črevesa
- starost več kot 70 let
- resna spremljajoča obolenja (kardiopulmonalna in ledvična obolenja, WHO index >2)

Bolniki z visokim tveganjem za KP:

- tisti z minimalno KP ob primarni operaciji KŽ
- tisti z pozitivnim citološkim izvidom izpirka trebuha ob laparoskopiji
- tisti s prisotnim ascitesom pred pričetkom zdravljenja

Pri bolnikih z visokim tveganjem za KP je indicirano sledenje s CT trebuha. Ob pojavu KP je smiselno bolnika predstaviti na konziliju in kirurgu za HIPEC za presojo, ali je kandidat za operacijo v okviru klinične raziskave.

PIPAC (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy ali intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod povišanim pritiskom)

Pipac se uporablja pri zdravljenju karcinoze peritoneja z namenom zmanjšanja simptomov zaradi karcinoze. Zdravimo predvsem bolnike, ki ne prejemajo več sistemske terapije. Lahko se daje tudi ob

sistemskem zdravljenju med enim in drugim ciklusom kemoterapije. PIPAC ni zamenjava za sistemsko terapijo.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE OLIGOMETASTATSKE BOLEZNI

Stereotaktično obsevanje (SBRT – angl. Stereotactic body radiotherapy) postaja v zadnjih letih pomemben del zdravljenja oligometastatske bolezni (poleg kirurgije in drugih ablativnih metod). Gre za visoko natančno, neinvazivno in slikovno vodeno obliko hipofrakcioniranega obsevanja, s katero tumorsko tkivo prejme 1–8 visokodoznih obsevalnih odmerkov, ob tem pa so zdrava tkiva čim manj obsevana. S SBRT dosežemo odlično lokalno kontrolo in malo toksičnih sopojevov. Za stereotaktično obsevanje so primerni izbrani bolniki z daljšim pričakovanim preživetjem (≥ 6 mesecev) in z dobrim stanjem zmogljivosti. Odločitev o zdravljenju s SBRT tehniko prejmemo na multidisciplinarnem konziliju, upoštevamo bolnikove pridružene bolezni, predvideno sistemsko zdravljenja in breme raka (število in velikost zasevkov). Obsevamo lahko zasevke v pljučih, jetrih, trebušni votlini (npr.: patološke bezgavke) in v kosteh. Obsevamo običajno v 1- 8 frakcijah, z dozo na frakcijo 6-20Gy, odvisno od mesta zasevka in bližine zdravih organov.

SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE RAKA ŽELODCA PRI STAREJŠI POPULACIJI

Obstaja relativno malo raziskav namenjenih populaciji starejših bolnikov z rakom želodca. Gre za skupino bolnikov, pri katerih ima rak želodca nekoliko drugačne značilnosti kot pri mlajših bolnikih. Pomembno vlogo pri odločitvi glede zdravljenja imajo funkcionalni status, pridružene bolezni in prehransko stanje starostnika.

Pri kliničnih raziskavah o zdravljenju bolnikov z rakom želodca so starejši bolniki slabše zastopani zaradi strogih kriterijev izbire bolnikov. V bistvu ne obstaja enoten starostni prag, ki bi opredelil bolnike kot »starejše«. Pojavljajo se različne definicije starostnikov, kot starejši od 65, 70, 75 in 80 let. Razlike v definiciji si lahko razlagamo tudi zaradi funkcionalne ali t.i. »biološke« starosti, ki jo težko ovrednotimo. Nekatere raziskave uporabljajo točkovne sisteme, ki bolje opredelijo stanje starostnika (npr. ASA, Prognostic Nutritional Index, Charlson Risk Index).

Rak želodca pri starejših kaže nekoliko drugačne epidemiološke značilnosti kot pri mlajši populaciji. Pogosteje zbolevalo moški kot ženske. Razlog naj bi bila večji vpliv karcinogenov, ki so jim moški pogosteje izpostavljeni kot ženske. Kaže se tudi ugotovitev, da je dednih oblik raka želodca pri starostnikih precej manj kot pri bolnikih mlajših od 45 let.

Pri starejših bolnikih najdemo karcinome pogosteje v distalni tretjini želodca, ne glede na patološki stadij. Pogostejše so polipoidne oblike malignomov, čeprav je še vedno slaba polovica ulceroznih rakov. Histološko gre pri starejših bolnikih večkrat kot pri mlajših za dobro diferencirane malignome želodca (tubularne oz. papilarne adenokarcinome). Slabo diferencirane in pečatnocelične karcinome naj bi po nekaterih raziskavah našli le pri 10% starostnikov z rakom želodca. V napredovanih stadijih rakov želodca pri starejših bolnikih so našli velikokrat otočke agresivnejših oblik karcinoma, kar nakazuje na postopno progresivnost bolezni za razliko od mlajše populacije, pri katerih se slabo diferencirane oblike karcinomov pojavljajo že v zelo zgodnji fazi bolezni. S starostjo narašča tudi incidenca sinhronih želodčnih rakov, najpogosteje pri intestinalnih oblikah, ki vzniknejo iz predhodno atrofične sluznice

želodca. Raziskave so pokazale tudi, da rak želodca pri starostnikih zaseva pogosteje hematogeno v jetra, peritonealni zasevki pa so redkejši kot pri mlajših bolnikih. Lokoregionalne bezgavke naj bi bile pri starejših od 75 let redkeje prizadete, šlo pa naj bi za majhne razlike med starostnimi skupinami.

Bolniki z resektabilno boleznijo so primerni za kirurško zdravljenje, odločitev mora biti prilagojena bolnikovemu funkcionalnemu stanju. Pridružene bolezni, slabo nutrijsko stanje in PS sta povezana z večjo pooperativno smrtnostjo in zapleti. Pri bolnikih s slabšo oceno večina avtorjev člankov priporoča subtotalno gastrektomijo z omejeno limfadenektomijo. Vprašljiva je tudi varnost splenektomije pri tej starostni skupini. Nekateri avtorji sicer poročajo, da tudi starejši bolniki, ki so v dobri kondiciji brez večjih zapletov tolerirajo agresivnejši kirurški prisop. Pri bolnikih starejših od 80 let niso potrdili boljšega 5 letnega preživetja vezanega na raka pri D2 limfadenektomiji v primerjavi z D1, so bili pa v tej skupini pogostejši pooperativni zapleti in smrtnost.

ESMO smernice priporočajo da se pri odločitvi o zdravljenju starostnikov z rakom želodca upošteva funkcionalna starost, komorbidnost in PS, svetuje se geriatrična in prehranska ocena. Oceniti je potrebno pričakovano življenjsko dobo in kvaliteto življenja po zaključku zdravljenja.

Obstaja nekaj kliničnih raziskav, kjer so starostnike zdravili s prilagojenim režimom sistemske terapije. Večina teh raziskav ni uspela potrditi razlik v preživetju ali PFS pri aplikaciji različnih režimov. Evropske smernice priporočajo enak pristop in obravnavo pri vseh bolnikih z rakom z upoštevanjem zgoraj navedenih navodil.

SLEDENJE BOLNIKOV PO RADIKALNEM ZDRAVLJEJU

Sledenje bolnikov po endoskopskem zdravljenju raka želodca

Po endoskopskem zdravljenju raka želodca, se le-ta ponovi v 3.3-14 odstotkih.

Tis:

- priporočen je klinični pregled na 3-6 mes prvi dve leti, nato na 6-12 mes še 3-5 leta in nato na 1 leto,
- gastroskopija na 6 mesecev v prvem letu, nato letno naslednja 3 leta (Tis) ali 5 let (T1a), predvsem zaradi tveganja spregleda multiplih sinhronih rakov.

pT1a, T1b, N0-1 po kirurški resekciji ali T1a po endoskopskem kirurškem posegu:

- priporočen je klinični pregled na 3-6 mes prvi dve leti, nato na 6-12 mes še 3-5 leta in nato na 1 leto,
- pri bolnikih po endoskopski resekciji priporočamo gastroskopijo na 6 mes prvo leto, nato na 1 leto do skupaj 5 let,
- pri bolnikih po kirurški resekciji se gastroskopija izvede le ob kliničnih indikacijah,
- po kirurški resekciji (posebno po totalni gastrektomiji) je potrebno sledenje vrednosti B12 in železa in nadomeščanje, če je potrebno.

Slikovna diagnostika (CT prsnega koša in trebuha) in laboratorijske preiskave se pri bolnikih s patološkim stadijem I in Tis priporoča le, če je klinično indicirano.

Sledenje bolnikov po kombiniranem radikalnem zdravljenju raka želodca (stadij ii, iii)

Posledice kompleksnosti in agresivnosti zdravljenja raka želodca lahko negativno vplivajo na z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov. Z rednim spremljanjem bolnikov lahko:

- ugotavljamo zgodnje ponovitve bolezni
- odkrivamo in zdravimo kasne zaplete zdravljenja, ki lahko negativno vplivajo na z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov
- nudimo psihološko podporo.

Dokazov, da bi redno sledenje izboljšalo rezultate 5-letnega preživetja, ni. Le-to naj bi bilo smiselno pretežno pri bolnikih, ki bi bili ob morebitni ugotovitvi ponovitve bolezni sposobni nadaljnega zdravljenja z operacijo, obsevanjem ali sistemskim zdravljenjem. Večina posameznih nacionalnih smernic se naslanja na NCCN priporočila z le manjšimi odstopanji:

- priporočen je klinični pregled na 3-6 mes prvi dve leti, nato na 6-12 mes še 3-5 leta in nato na 1 leto,
- ob vsaki kontroli laboratorijske preiskave: hemogram, DKS, elektroliti, magnezij, fosfat, urea, kreatinin, holesteroli, albumini, feritin, železo, CRP, B12, tumorski markerji (CEA, Ca 19-9 in Ca 72-4),
- CT prsnega koša in trebuha z oralnim in i.v. kontrastom na 6-12 mes prvi dve leti, nato letno do skupaj 5 let,
- po kirurški resekciji (posebno po totalni gastrektomiji) je potrebno sledenje vrednosti B12 in železa in nadomeščanje, če je potrebno (1000 mg na teden do zapolnitve zaloga, nato na 1-3 mes 1000 mg glede na nivo B12),
- pri subtotalni resekciji se priporoča kontrolna gastroskopija vsako leto prva 3 leta in v 5 letu po operaciji, pri bolnikih, ki so kandidati za morebitno specifično zdravljenje.

PREHRANSKA PODPORA BOLNIKA Z RAKOM ŽELODCA

Povzetek

- 1. Vsak bolnik z rakom želodca potrebuje presejanje na prehransko ogroženost in prehranski pregled ob postavitvi diagnoze.**
(Shema 1)
- 2. Bolniki, ki niso prehransko ogroženi → prehransko svetovanje o prehrani bolnikov z rakom želodca med zdravljenjem.**
- 3. Bolniki, ki so prehransko ogroženi → individualizirana prehranska obravnava in postavitve prehranske/presnovne diagnoze:** Podhranjenost (Shema 1.), kaheksija s stadiji kaheksije (Shema 2.), sarkopenija.
- 4. Debelost, Sarkopenična debelost**
- 5. Prehranske potrebe in obravnava bolnikov za rakom želodca**
Energijski vnos: 30-35kcal/kg TM/dan aktivni bolniki, 20-25kcal/kg TM/dan ležeči bolniki
Ta ocena je manj zanesljiva za bolnike z zelo zmanjšano telesno težo (aktualna poraba energije/kg/tt je večja v tej skupini) in debele bolnike (ITT > 30), pri katerih računamo porabo glede na idealno telesno težo + 25 %.
Beljakovinski vnos: 1,2-2 g/kg TM/dan, pri starostnikih do 1,5g/kg/TM/dan.

Pri bolnikih s kaheksijo lahko uporabimo modulacijo presnove z omega-3 maščobnimi kislinami (EPA 1,4-2g/d), pri bolnikih s sarkopenijo pa modulator proteinske sinteze HMB (hidroksimetilbutrat) v odmerku 1,5 -3g/d.

Prehrana bolnika z rakom mora vsebovati tudi ustrezne količine elektrolitov, elementov v sledovih (železo) in vitaminov (B12, folna kislina, vitamin D)).

6. **Kadar bolniki z rakom nimajo prehranskih težav, lahko vse prehranske potrebe pokrijejo z normalno prehrano in ne potrebujejo prehranskih dodatkov. Seznanimo jih z načeli prehranske podpore bolnikov z rakom in opozorimo pred nekritično uporabo različnih prehranskih manipulacij in dopolnil. Vendar je to pri bolnikih z rakom zgornjih prebavil redko.**
7. **Pri bolnikih je potrebno resno spremljanje prehranskega stanja in agresivno zdravljenje simptomov, da ne pride do prekinitve terapije ali zmanjšanje njenega odmerka.**
8. **Prehranska obravnava bolnikov z rakom želodca je individualno naravnavana. Pri kahektičnih bolnikih sledimo prehranski obravnavi v okviru kliničnega algoritma kaheksije (Shema 2).**
9. **Kirurško zdravljenje:**
 - Perioperativno prehransko podporo vključimo v sistem ERAS.
 - Podhranjeni bolniki potrebujejo 7-10 dni prehranske priprave z medicinsko hrano (EN, PP) pred operativnim posegom.
 - Vnos hrane po operativnem posegu je prilagojen bolnikovemu stanju in stanju prebavil.
 - Pri bolnikih pri katerih predvidevamo moten vnos hrane po operativnem posegu, je indicirana hranilna jejunostoma.
 - Po operativnem posegu je pogost razvoj postgastrektomijskega sindroma: motnje prehoda hrane, sindrom majhnega želodca zgodnji in pozni dumping sindrom, refluksni ezofagitis, motnje prebave maščob z steatorejo, laktozna in kazeinska intoleranca in malabsorpcijski sindrom. Posledice postgastrektomijskega sindroma so energijsko-beljakovinska podhranjenost, anemija, nevropatije.
10. **Prehranska podpora med kemoterapijo ali /in radioterapijo**

Pogosti sopojavi radioterapije in kemoterapije so slabost, bruhanje, bolečina, driska in mukozitis (vnetje sluznic). Potrebna je hitra in agresivna terapija medikamentozna in prehranska terapija, da ne pride do poslabšanje prehranskega stanja in prekinitve zdravljenja.
11. **Bolnike se redno spremlja:**
 - **Med zdravljenjem:** 1x/ teden presejanje na prehransko ogroženost (**MUST** ali **NRS 2020** ali **MNA**).
 - **Po zdravljenju:** Presejanje na prehransko ogroženost na 3 mes prvo leto, 6 – 12 mes v 2-5 letih po zaključenem zdravljenju.
12. **Pri oceni prehranskega stanja uporabimo laboratorijske preiskave:** hemogram, DKS, elektroliti, magnezij, fosfat, urea, kreatinin, holesteroli, albumini, feritin, železo, CRP, B12, in **meritev sestave telesa** z bioimpedančno metodo.
13. **Pri paliativnih rakastih bolnikih z odpovedjo prebavil se pri možnosti preživetja > 3mes lahko odločimo za paliativno parenteralno prehrano.**

Shema 1. Diagnostični proces podhranjenosti

Presejanje z validiranim orodjem (**MUST** – malnutrition universal tool, **NRS 2002** – nutrition risk screening 2002, **MNA** – mini nutritional assesment).

1. **Pozitivno presejanje – diagnostični kriteriji GLIM** (Global leadership initiative for malnutrition) za podhranjenost:

Fenotipski

- Izguba telesne mase (TM)
- Nizek indeks telesne mase (ITM)
- Zmanjšana mišična masa

Etiološki

- Zmanjšan vnos hrane
- Bolezen/vnetje

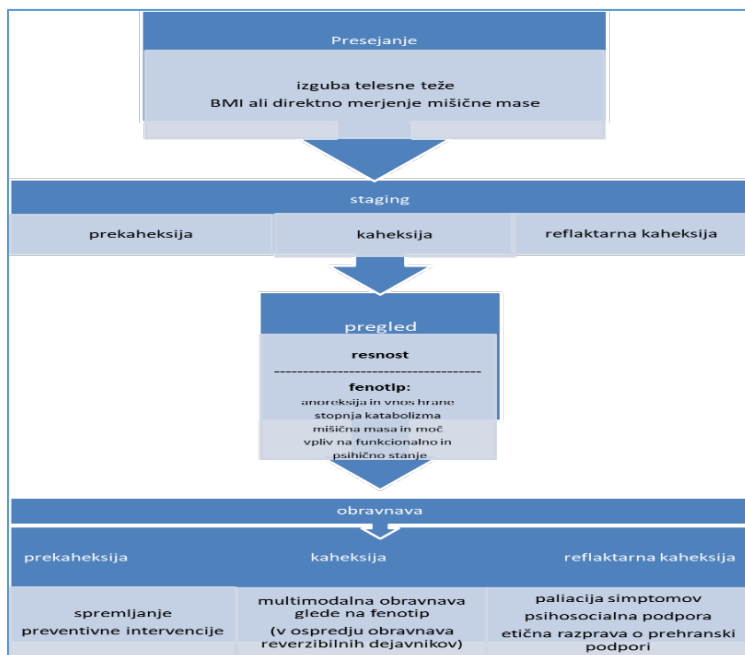
Za diagnozo je potreben 1 fenotipski in 1 vzročni kriterij

2. **Določitev stopnje podhranjenosti**

Zmerna podhranjenost:

Huda podhranjenost:

Shema 2. Klinični algoritem kaheksije



Rakasta obolenja želodca spadajo v skupino rakastih boleznih, ki je najpogosteje povezana z izgubo telesne mase. Večina bolnikov po gastrektomiji izgubi 10 % - 30 % telesne mase, kar vodi v podhranjenost in pospešuje razvoj kaheksije.

Izguba telesne mase je eden glavnih prognostičnih znakov slabšega preživetja in slabšega odziva na specifično protirakavo zdravljenje, le-to spremlja več neželenih sopojevov ter znižuje kakovost življenja bolnikov z rakom želodca.

Vzroki za hujšanje in razvoj podhranjenosti so pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil številni in se pogosto pojavijo že ob začetku bolezni. Zato naj diagnostika **podhranjenosti** (Shema 1) in **kaheksije** ter prehranska obravnava bolnika potekata vzporedno z zdravljenjem rakaste bolezni in pri tem upošteva **klinični algoritem obravnave kaheksije** (Shema 2).

Podhranjenost

Posledice podhranjenosti so: povečano tveganje za razvoj zapletov, zmanjšan odziv na zdravljenje in slabša toleranca zdravljenja, slabša kakovost življenja, krajše preživetje in večji stroški. Tudi samo zdravljenje raka je povezano z izgubo telesne mase, kar lahko neposredno vpliva na vnos hrane. Z zgodnjo in ustrezno prehransko podporo, ki je individualno naravnana, lahko omilimo vpliv zdravljenja na vnos hrane in tako pomagamo bolniku, da lažje ohranja telesno maso.

Patogeneza podhranjenosti pri bolnikih z rakom želodca

Vzroki za hujšanje in razvoj podhranjenosti so pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil številni. Izguba telesne mase je pogosto prvi simptom rakaste bolezni in huda nehotena izguba telesne mase (za > 5-10 % osnovne telesne teže v 6 mesecih) se pri številnih bolnikih z rakom zgornjih prebavil pojavi že ob diagnozi.

Pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil je zaradi hitrega razvoja kaheksije že v zgodnjih fazah boleznih pogosto prisotna **anoreksija**, ki spada med klasične presnovne znake kaheksije. Anoreksiji se neredko pridružijo še **mehanične ovire vnosa hrane zaradi tumorskih sprememb** in **prehranske težave zaradi sopojevov specifične terapije: kemoterapije in radioterapije**. Poleg klasičnih prehranskih problemov ob radio- in kemoterapiji, kot so izsušene in vnete sluznice, spremenjen občutek okusa v ustih, imajo bolniki z rakom požiralnika pogosto težave z uživanjem trde hrane.

Na delovanje prebavil vplivajo tudi operativni posegi na zgornjih prebavilih. Pri bolnikih se lahko razvije postgastrektomijski sindrom.

Kadar pa je vzrok izgube telesne mase kaheksija, takrat bolnik izgublja telesno težo zaradi spremenjene presnove tudi ob zadostnem vnosu hrane. Prehransko stanje bolnika odraža stanje njegove presnove. Ker diagnoza presnovnega stanja opredeli tudi razvoj kaheksije pri bolniku z rakom, lahko pri prehranski obravnavi bolnikov z rakom uporabimo klinični algoritem za obravnavo kaheksije (Shema 2). Na ta način integriramo presnovno podporo bolnikov v zdravljenje rakastih bolnikov, kar omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako bolj uspešno zdravljenje rakaste bolezni.

Kaheksija

Podhranjenost pospešuje razvoj rakave kaheksije, ki je vzrok smrti 30–50 % rakavih bolnikov; mnogi umrejo neposredno zaradi telesnega propadanja, ki je posledica razvoja rakave kaheksije. Zato bolnike, ki so prehransko ogroženi in pri njih med prehransko obravnavo ugotovimo presnovno stanje

kaheksije, obravnavamo skladno z kliničnim algoritmom za obravnavo kaheksije (Shema 2). Na ta način integriramo presnovno podporo bolnikov v zdravljenje rakastih bolnikov, kar omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako bolj uspešno obvladovanje rakaste bolezni.

Zdravljenje s kemoterapijo in/ali radioterapijo

Pogosti sopojavi radioterapije in kemoterapije so slabost, bruhanje, bolečina, driska in mukozitis (vnetje sluznic).

Med zdravljenjem z radioterapijo in kemoterapijo je potrebno:

- Redno presejanje na prehransko ogroženost na 1 teden. To dosežemo z rednim presejanjem na prehransko ogroženost (NRS 2002), ki vključuje tehtanje in oceno prehranskega vnosa (zaželeno > 1500 kcal/d). V primeru prehranske ogroženosti je takoj potrebna prehranska obravnava in prilagoditev prehranskega vnosa oziroma uvedba medicinske hrane z OPD – oralni prehranski dodatki ali v primeru prizadetosti prebavil EN – enteralna prehrana preko NGS ali hranilno jejunostomo. Pri delni ali popolni odpovedi prebavil je potrebna PP – parenteralna prehrana, delna ali popolna, prilagojeno bolnikovim potrebam.

Enakim izhodiščem sledi režim spremljanja med kemo in ali kemo-radioterapijo, v preoperativni ali pooperativni fazi.

Perioperativna prehranska terapija

Pri perioperativni prehranski terapiji sledimo strokovnim smernicam za velike kirurške posege v zgornjem abdomnu in jih smiselno vključujemo v protokol ERAS (Enhanced recovery after surgery – program pospešenega okrevanja po operativnih posegih).

Pred kirurškim zdravljenjem

Vsi bolniki z rakom želodca potrebujejo presejanje na prehransko ogroženost in prehransko obravnavo ob postavitvi diagnoze. Podhranjene bolnike na kirurški poseg pripravimo s prilagojenim vnosom medicinske hrane (EP, PP) 7-10 dni pred operativnim posegom.

Predoperativna prehranska podpora zmanjša stopnjo vseh zapletov od 40-30 %. Priporočen predoperativni energijski vnos je 30-35/kcal/kg/dan in beljakovinski vnos 1 -1,2 g/kg7d.

Po kirurškem zdravljenju

Po operativnem posegu bolnika je prehrana prilagojena bolnikovemu splošnemu stanju, stanju presnove in funkciji prebavil.

Za normalno prehranjenega bolnika je glavni cilj pooperativne oskrbe vzpostavitev normalne funkcije prebavil. Pri normalno prehranjenih bolnikih, ki pred operacijo nimajo nobenega prehranskega primanjkljaja in je operacija potekala brez zapletov, se funkcija prebavil praviloma vzpostavi takoj po operaciji.

Nasprotno pa imajo podhranjeni bolniki povečano tveganje vseh po operativnih zapletov in mortalitete, zato jih hranimo z medicinsko prehrano. Pri podhranjenih bolnikih je velika možnost razvoja sindroma ponovnega hranjenja.

Optimalno pooperativno hranjenje bolnikov po operaciji želodca

Oralno hranjenje po operaciji naj bi začeli čimprej, ko je možno. Meta analiza kontroliranih študij (11 študij, 837 bolnikov) je pokazala, da ni jasne prednosti režima "nič preko ust" v primerjavi z zgornjim enteralnim hranjenjem po elektivnih resekcijah prebavil. Zgodnje enteralno hranje zmanjša tveganje vsake okužbe in dolžino hospitalizacije. Pri bolnikih, ki se hranijo zgodaj, pa se poveča nevarnost bruhanja.

Za bolnike z anastomozami v zgornjih delih prebavil, kot je gastrektomija, je vnos čvrste hrane lahko zakasnen za nekaj dni. Tudi pri tej skupini bolnikov so že raziskave, ki so opredelile prednosti zgodnjega enteralnega hranjenja.

Zato je za zdaj verjetno najbolj optimalen praktičen pristop ta, da hranimo bolnike preko nazojunalne sonde, ki poteka preko anastomoze, ali jejunostome.

Pri bolnikih, ki pred operacijo niso podhranjeni, in je prisotna pareza črevesa iz katerega koli razloga več kot 5 dni, je potrebna parenteralna prehrana.

Pooperativna prehranska podpora podhranjenih bolnikov

Pri vseh bolnikih, pri katerih je pred operativnim posegom bila ugotovljena podhranjenost, je potrebno tesno sledenje presnovnega stanja in ustrezno prilagajanje prehranskega vnosa. Izhajamo iz energijskih in hranilnih potreb bolnika z rakom in bolnika v intenzivni terapiji.

Pri prehranski podpori spremljamo utilizacijo hranil (krvni sladkor, sečnina, trigliceridi) in pazimo, da se ne razvije sindrom ponovnega hranjenja (spremljamo tudi vrednosti kalija, fosfata in magnezija). Količino energije in pot vnosa hranil prilagajamo funkciji prebavil in bolnikovemu presnovnemu stanju.

Po operativnem posegu se svetuje majhne, pogoste obroke (6 ali večna dan), izogibanje koncentriranim sladkorjem in čimprejšnje uvajanje polnovrednih živil (vlaknine). Na splošno velja, naj bolniki ne uživajo tekočin med samimi obroki, temveč vmes. Beljakovine naj bodo zastopane v vsakem obroku, le tako je mogoče doseči zadosten beljakovinski vnos. Pogosto bolnikom po operaciji želodca dodamo v prehrano tudi preparat z prebavnimi encimi in vitaminsko mineralni dodatek. Pri bolnikih s steatorejo predlagajo manipulacijo prehranskih maščob in del maščob nadomestimo s srednjeveržnimi maščobnimi kislinami (MCT).

Teh izhodišč se morajo zlasti držati bolniki, ki imajo **težave s količino obrokov in/ali dumping sindromom**.

V primeru, da je vnos hranil z normalno prehrano nezadosten, bolnikom svetujejo dodatek oralnih prehranskih dodatkov (OPD) v obliki napitkov, pudingov ali praškov.

Kadar vnos trdne hrane zaradi **disfagije ali delne zapore zgornji prebavil** ni možen, je potrebno hrano spasirati ali utekočiniti. V teh primerih uporabljamo farmacevtsko pripravljene OPD, ki nam omogočajo kontroliran vnos energije in posameznih hranil.

V primeru, da dopolnilni vnos hrane z OPD-ji ni možen, lahko tudi hranilno cevko (nasogastrično, nasojunalno). Za hranjenje preko hranilnih cevk je priporočena izključno uporaba farmacevtsko pripravljenih hranilnih raztopin. Pri bolnikih, ki potrebujejo ta način umetne prehrane več kot 3 tedne, je smiselna formacija hranilnih stom. Hranjenje preko jejunostome zahteva izključno uporabo farmacevtsko pripravljene hranilne raztopine in njeno kontinuirano apliciranje s pomočjo črpalke.

Kadar pa se pri bolnikih z rakom želodca med zdravljenjem pojavi delna ali popolna odpoved prebavil in vnos hranil preko prebavil ni možen, bolnike dohranjujemo ali prehodno tudi popolnoma hranimo preko venskega dostopa. Delna ali popolna parenteralna prehrana zahteva vključitev prehranskega tima in zdravnika s subspecialističnimi znanji klinične prehrane.

Prehranski zapleti po operaciji želodca (postgastrektomijski sindrom)

S postgastrektomijskim sindromom opredelimo bolezenska stanja zaradi intolerance hrane in/ali pomanjkanja hranil.

Najpogostejši intolerančni problem so **motnje prehoda hrane, sindrom majhnega želodca, zgodnji in pozni dumping sindrom, refluksni ezofagitis, motnje prebave maščob z steatorejo, laktozna in kazeinska intoleranca in malabsorpcijski sindrom**. Kombinacija teh dejavnikov vodi do **akutne, pooperativne izgube telesne mase**, ki je najpogostejši zaplet po operacijah želodca, in razvoja bolezni zaradi pomanjkanja mikrohranil: **anemije, osteopatije in polinevropatije**.

Težave najpogosteje rešujemo s prehranskimi ukrepi in le redko z reoperacijo, kot je na primer korekcija želodčnega rezervoarja. Zato je pomembno ustrezno redno pooperativno sledenje presnovnih in prehranskih parametrov ter hitro simptomatsko in substitucijsko zdravljenje.

Proteinsko energijska podhranjenost po operativnem posegu

Razvoj podhranjenosti z izgubo 10-30% predoperativne telesne mase je zelo pogost, vzrokov je praviloma več in so med seboj povezani. Raziskave so prikazale, da je približno enaka izguba telesne teže prisotna pri bolnikih po delni ali popolni resekciji želodca. Prav tako so opisane podobne težave po hranjenju pri obeh skupinah bolnikov. Večina bolnikov ima **občutek zgodnje sitosti, občutek polnosti v epigastriju in simptome dumping sindroma**. Te težave povzročajo zmanjšan vnos hrane in so hkrati lahko neposredno povezane z drugimi pogostimi vzroki za razvoj podhranjenosti:

- nezadosten vnos energije
- skrajšan čas prehoda hrane
- nezadostno eksokrino delovanje trebušne slinavke
- neusklajen prehod hrane iz trebušne slinavke
- steatoreja
- razrast bakterij
- laktozna intoleranca
- spremembe na črevesni sluznici
- pooperativno adjuvantno zdravljenje
- ponovitev maligne bolezni.

Najpomembnejši ukrep za preprečevanje njene izgube in razvoja podhranjenosti pri bolnikih po operativnih posegih na želodcu je ustrezno redno presejanje na prehransko ogroženost in prehranska obravnavava pri tistih bolnikih, ki so podhranjeni. Prehransko obravnavo izvaja klinični dietetik.

Da bi zmanjšali možnost nastanka podhranjenosti, mora biti bolnik odpuščen domov z ustreznimi navodili, kaj in kako jesti ter kaj storiti v primeru težav. Prehranska navodila in simptomatski ukrepi so še zlasti pomembni, če ima bolnik po operaciji tumorja zgornjih prebavil pred sabo še dodatno specifično zdravljenje.

Osnovni prehranski ukrepi:

- majhni, pogosti obroki (6 ali več na dan)
- visokokalorični napitki med dvema obrokom, če jih bolnik tolerira; če ima bolnik laktozno intoleranco, naj bodo ti napitki brez mleka
- vitaminsko-mineralni prehranski dodatek

- dodatek preparata z digestivnimi encimi
- prehrana z malo maščobami ali uporaba MCT (srednjeveržnih)maščob, kadar je vzrok steatoreja
- uporaba prehranskih dodatkov (proteinski/energijski napitki)
- uporaba hranil, ki delujejo zdravilno (EPA-omega3 maščobna kislina) pri ponovitvi malignoma.

Prehranska obravnava je potrebna tudi pri diagnozi vseh stanj, ki spadajo v Postgastrektomijski sindrom.

PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba je obravnava bolnikov z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo ter pomoč njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot v procesu žalovanja. Njen namen je skrb za človeka kot celoto, kot osebo z individualnimi telesnimi, psihološkimi, socialnimi in duhovnimi potrebami. Predstavlja dinamičen proces, saj se mora ves čas prilagajati trenutnim potrebam bolnika in njegovih bližnjih ter z aktivnim načrtovanjem učinkovito preprečevati nove in nepotrebne zaplete. Zagotavljanje paliativne oskrbe mora biti dosegljivo kadarkoli in kjerkoli je to potrebno. Večino težav se lahko rešuje v okviru osnovne paliativne oskrbe (družinski zdravnik, patronažna sestra), nekateri zapleti pa potrebujejo vključevanje specializirane paliativne oskrbe.

Ključnega pomena predstavlja zgodnje vključevanje bolnikovih bližnjih, kar jim omogoča postopno prevzemanje bremena oskrbe, ko se prične bolnikovo stanje slabšati. Le s pravočasnim vključevanjem bolnika in njegovih bližnjih v soodločanje glede zdravljenja in oskrbe lahko dosežemo zadajanje dosegljivih ciljev, ki so v skladu z bolnikovimi prioritetami in vrednotami.

Osnovni cilj paliativne oskrbe je izboljševanje kvalitete življenja in ohranjanje bolnikove avtonomije ter dostojanstva.

Ocena potreb po paliativni oskrbi pri bolnikih z rakom želodca

V zadnjih desetletjih opazamo postopno zmanjševanje obolevnosti in umrljivosti za rakom želodca, a še vedno spada med rake z visoko umrljivostjo. Med leti 2012-2016 je bilo letno povprečno na novo diagnosticiranih 463 bolnikov z rakom želodca, umrlo pa jih je povprečno 346 bolnikov na leto. Glavna težava je tih, prikrit začetek razvoja, brez specifičnih znakov in simptomov v več kot 80 % primerov, zaradi česar je v večini primerov rak želodca odkrit šele v napredovali fazi. 5-letna stopnja preživetja je med najnižjimi med vsemi raki.

Obdobja paliativne oskrbe

Paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (obdobje zgodnje paliativne oskrbe). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje spoprijemanje z boleznijo in neželenimi učinki specifičnega zdravljenja. Z več raziskavami je bilo dokazano, da je paliativna oskrba najbolj učinkovita, če se z njo začne dovolj zgodaj v procesu neozdravljive bolezni, saj z njo vplivamo tako na trenutno kvaliteto življenja, obvladovanje simptomov zaradi raka in specifičnega zdravljenja kot tudi sprejemanje nove življenjske situacije, kar vse skupaj vodi v podaljšano preživetje.

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in z njo ne moremo več vplivati na izboljšanja bolnikovega stanja, takrat se obravnava bolnika usmeri le v obvladovanje

simptomov napredovale bolezni, na potek same bolezni pa ne moremo več vplivati (obdobje pozne paliativne oskrbe). V temu obdobju se je potrebno, zaradi zagotavljanja bolnikovih vrednot in dostojanstva, vedno znova premišljeno in strokovno odločati o najprimernejših korakih v zdravljenju in oskrbi ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in neučinkovitim načinom zdravljenja.

Z nadaljnjim progresom bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja paliativna oskrba postopoma preide v oskrbo umirajočega bolnika (obdobje oskrbe umirajočega). To je obdobje, ko je posebna pozornost usmerjena v zagotavljanje udobja in dostojanstva bolnikov in dodatni podpori bližnjim.

Obravnavanje bolnikov z napredovalim rakom

Vsak bolnik z novo odkritim rakom želodca mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, kjer se dogovori za najbolj optimalno kombinacijo zdravljenja. Zaradi kompleksnosti simptomov, ki jih povzročajo napredovali rak želodca, je lahko potrebno kirurško zdravljenje in/ali obsevanje in/ali sistemsko zdravljenje in podpora oziroma paliativna oskrba.

Najpogostejše težave bolnikov z rakom želodca v paliativni oskrbi

Bolniki z rakom želodca v napredovali fazi imajo številne simptome. Povprečno število simptomov pri bolnikih v paliativni oskrbi je 10 (0-25). Njihova izraženost in intenzivnost je odvisna od vrste raka, razširjenosti bolezni, vrste zdravljenja ter tudi značilnosti bolnika (starost, spol, pridružena bolezenska stanja). Najpogostejši simptomi pri bolnikih z napredovalim rakom, tudi z rakom želodca, so: utrujenost (74%), bolečina (71%), pomanjkanje energije (69%), šibkost (60%), izguba apetita (53%), napetost (48%), izguba telesne teže (46%), suha usta (40%), nespečnost (36%), težko dihanje (35%) in drugi. Pri razsejanem raku želodca so bolj pogosti in izraženi simptomi slabosti, disfagija in krvavitve.

Pri lajšanju simptomov je pomembno, da obravnavo prilagajamo bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Načeloma ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo (primer: plevralni izliv – izpraznilna punkcija), ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in ne-medikamentoznimi ukrepi (primer: dispneja ob difuzni metastatski prizadetosti pljučnega tkiva – medikamentozni in ne-medikamentozni ukrepi za lajšanje dispneje).

Bolniki z napredovalim rakom želodca imajo z napredovanjem bolezni številne simptome in zato ob specifičnem onkološkem zdravljenju nujno čim prej potrebujejo sočasno izvajanje paliativnega pristopa. Celostna obravnava bolnika in učinkovita podpora bližnjih omogoča kvalitetno oskrbo skladno z bolnikovimi željami in vrednotami.

Paliativni endoskopski, kirurški in drugi posegi pri simptomatskem neresektabilnem raku želodca

Pri neresektabilnem raku želodca pogosto pride do poslabšanja simptomatike, ki jo povzročajo tumor. Zaradi tega se občutno poslabša bolnikova kvaliteta življenja, zmanjša vnos hranil, zapleti pa vplivajo na slabo preživetje teh bolnikov. Najpogostejši simptomi pri neoperiranem raku želodca so obstrukcija prebavil, krvavitve in perforacija.

Kadar je pri bolniku ugotovljen rak želodca z oddaljenimi zasevki (M1) je kirurško zdravljenje z namenom ozdravitve večinoma odsvetovano. Pri teh bolnikih se najpogosteje odločamo za uvedbo paliativne kemoradioterapije, če bolnikovo stanje to omogoča. Že v času zdravljenja ali pa po zaključku le tega se osredotočamo predvsem na bolnikovo simptomatiko. Pri tem je pomembno sodelovanje različnih strok v zdravstvu, predvsem kirurgov, endoskopistov in interventnih radiologov.

Najpogostejši simptom neoperiranega raka v predelu želodca je ovirana prebavna pot zaradi tumorske mase ali zažetja prebavne cevi. Nivo obstrukcije je odvisen od lege tumorja in zato pri reševanju tega simptoma uporabljamo različne pristope. Pri tumorjih GE prehoda je prisotna disfagija, bolnik postopoma ne zmore uživati niti tekočin. Pri zažetju v predelu telesa želodca ali končnega dela je v ospredju bruhanje, občutek tiščanja v žlički in bolečine. Kasneje se lahko pojavi tudi zlatenica kot posledica zapore žolčnih poti. Ukrepi, s katerimi omilimo težave so naslednji:

- **Endoskopska dilatacija** zožitve preko balona ali bužija. Pri tem pride do takojšnjega olajšanja simptomov, ki pa brez opornice traja le kratek čas.
- **Postavitev stenta** – opornice ob endoskopski dilataciji bistveno podaljša čas do ponovne zožitve. Na voljo so kovinski in plastični stenti, lahko prevlečeni s plastjo, ki preprečuje vraščanje tumorja. Zapleti pri tem so perforacija prebavne poti, fistule in migracija stenta, še zlasti v primeru prevlečenih opornic. Po postavitvi stenta bolniki lahko takoj uživajo tekočine, krajša je doba okrevanja v primerjavi s kirurškim posegom. Ti posegi se lahko uporabljajo tako pri zožitvi GE prehoda kot tudi v gastroduodenalem predelu.
- **Kirurška razrešitev** zožitve po navadi napravimo pri distalni obstrukciji želodca. Pri tem napravimo povezavo med jejunumom in prestenotičnim delom telesa želodca. Ti posegi so primerni za bolnike v dovolj dobrem splošnem stanju, ki dovoljuje operacijo in se zelo pogosto uporabljajo. Učinek je trajnejši od endoskopskih posegov.
- **Paliativna resekcija** želodca je rezervirana za bolnike v dobri splošni kondiciji in naj bi po nekaterih retrospektivnih raziskavah celo izboljšala preživetje teh bolnikov. Pri tem je treba seveda upoštevati, da ne gre za standardne postopke in da je izbor bolnikov najbrž tudi vplival na rezultate.
- **Ablativne tehnike** se uporabljajo pri malignih zožitvah GE prehoda pa tudi želodca, pri tem se poslužujemo različnih tehnik; argon plazma, lokalni laser, krioterapija (tekoči dušik), fotodinamična terapija, injiciranje kemoterapije ali čistega alkohola v tumorsko maso. Vsi ti postopki povzročijo lokalno nekrozo tumorja in njegovo zmanjšanje kar lahko vodi do izboljšanja simptomatike. Uporabljajo se lahko tudi pri preraščenih stentih in restenozah. Učinek teh postopkov traja običajno le od 4 – 8 tednov. Zapleti so tudi tu neredki, predvsem perforacija in tvorba fistul.

Krvavitev je drug pomembne zaplet napredovalega raka želodca, ki lahko ogroža pacientovo življenje. Bolnik lahko krvavi občasno v manjših količinah ali pa je krvavitev masivna in življenje ogrožujoča. V primeru krvavitve se lahko poslužujemo različnih načinov zdravljenja:

- **Endoskopska terapija** je prva metoda izbora, kjer s koagulacijskimi metodami zaustavljamo krvavitev (argon plazma, krioablacija, laserska terapija) ali pa endoskopsko klipanje krvaveče žile.
- **Embolizacija** tumorskega žilja s strani interventnih radiologov pride v poštev še zlasti pri masivni neobvladljivi krvavitvi.
- **Hemostiptično obsevanje** pri difuznih krvavitvah iz tumorja.

Rak želodca lahko perforira. Najprej težimo k manj invazivnim postopkom. Če bolnikovo splošno stanje omogoča in gre za manjšo perforacijo potem se odločimo za endoskopsko stentiranje. Pri večjih perforacijah in ogroženem bolniku je potrebno kirurško zdravljenje. Pri tem imamo več možnosti, glede na bolnikov stanje, stadij raka in mesto oz. velikost perforacije:

- **Prešitje** defekta in omentoplastika.
- **Klinasta resekcija** prizadetega dela želodca.
- **Gastrektomija** Nedavna metaanaliza je pokazala, da so imeli bolniki s perforacijo raka želodca boljše preživetje v primeru R0 resekcije, če je bila ta dosežena. Seveda pa je že sama perforacija

tumorja slab napovedni dejavnik pri raku želodca in le redki bolniki so dobri kandidati za ta ukrep.

Glede na težave zaradi obstrukcije prebavnega trakta pri bolnikih z neresektabilnim rakom želodca pogosto pride do nezadostnega vnosa hranil. Pri obravnavi teh bolnikov je vedno potrebno v multidisciplinarni tim vključiti tudi ekipo za prehransko podporo in se dogovoriti za možne načine hranjenja. Pri bolnikih z rakom želodca, ki imajo obstruktivne motnje prebavil lahko uporabimo alternativne prehranske poti, ki zagotavljajo enteralno prehrano:

- **Gastrostoma** je primerna za bolnike z rakom GE prehoda in požiralnika, lahko je kirurško ali perkutano vstavljena (endoskopsko ali pa s pomočjo UZ). Občasno jo uporabljamo tudi za razbremenitev želodčne vsebine pri bolnikih z zaporo pilorusa oz. dvanajstnika.
- **Jejunostoma** je alternativna pot za vnos hranil pri maligni obstrukciji končnega dela želodca, vstavi se lahko odprto, laparoskopsko ali celo perkutano. Največkrat je uporabljena kot premostitvena hranilna pot med različnimi modalitetami zdravljenja in ne kot dokončna možnost.

Paliativno obsevanje

Paliativno obsevamo bolnike, ki imajo težave (krvavitve, bolečina, obstrukcija...), radikalno obsevanje pa v njihovem primeru ni možno zaradi preobsežne bolezni ali slabega splošnega stanja ali sočasnih bolezni.

Obsevanje primarnega tumorja ali recidiva: Običajna frakcionacija je TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah. V primeru ponovnega obsevanja je režim obsevanja in TD individualen, uporabimo konformno ali IMRT tehniko.

Zasevki v kosteh: režim obsevanja je 1-10 frakcij do TD=8-30 Gy

Obsevanje CŽS: Pri difuznem razsoju v CŽS obsevamo celo glavo s TD=20-30 Gy v 4-10 frakcijah. V primeru oligometastatske bolezni v CŽS je lahko obsevanje pooperativno, v obsevalno polje je zajeto ležišče tumorja in/ali celoten CŽS. Skupna prejeta doza je običajno TD=20-30 Gy na CŽS v 4-10 frakcijah in do TD=39 Gy v 13 frakcijah na ležišče tumorja. Pri manjših zasevkih je možno visokodozno stereotaktično obsevanje zasevkov z ali brez obsevanja celotnega CŽS.

Obsevanje jeter: v primeru bolečih jetrnih zasevkov, ki ne reagirajo na zdravljenje s kemoterapijo obsevamo cela jetra s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Obsevanje pljuč: v primeru dispneje, bolečine, krvavitve in drugih težav obsevamo zasevke, običajno z dvema ali več polji, s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Boleči oddaljeni zasevki kjerkoli drugje: obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Akutna pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal: V veljavi je protokol za akutno paraparezo Sektorja radioterapije OIL. Običajno obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Priporočena literatura

1. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49.
2. National Comprehensive Cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer [e-knjiga]. Version 2.2020. Pridobljeno 10.7.2020 s spletne strani: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
3. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2019. Dosegljivo na: <https://gco.iarc.fr/today>
5. ECIS - European Cancer Information System. Dosegljivo na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
6. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017; 51: 47–55.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšič M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391:1023-75.
8. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld A. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th edition. New York. Oxford University Press, 2018.
9. Buckland G, Travier N, Huerta JM et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int. J. Cancer* 2015; 137: 598–606.
10. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 17.
11. IARC/WHO. *Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. IARC working group report. 2014(8) [2016 Aug 23]. Dostopno na: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/ Helicobacter_pylori_Eradication.pdf*
12. Tepeš B, Štabuc B. *Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo Helicobacter pylori. Zdrav Vestn. 2018;87(3-4):176– 190.*
13. van der Post RS, Oliveira C, Guilford P, Carneiro F, Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013–2018. *Fam Cancer* 2019; 18(3):363-367.
14. Hereditary diffuse gastric cancer. Pridobljeno 10.7.2020 s spletne strani: <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-diffuse-gastric-cancer>
15. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (editors): *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition 2016 Wiley-Blackwell
16. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise N, eds. *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010. WHO classification of tumors: Digestive system tumors, 5th edition. IARC 2019 Lyon
17. Shi C, Berlin J, Branton PA, Fitzgibbons PL, Frankel WL, Hofstetter WL, Kakar S, Kelsen D, Klepeis V, Lewis JT, Tan LH, Washington MK: College of American Pathologists: Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. Dostopno na: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-stomach-17protocol-4000.pdf>
18. Grabsch HI, Mapstone NP, Novelli M: Standards and datasets for reporting cancers: Dataset for histopathological reporting of oesophageal and gastric carcinoma. Dostopno na:

- <https://www.rcpath.org/uploads/assets/f8b1ea3d-5529-4f85-984c8d4d8556e0b7/g006-dataset-for-histopathological-reporting-of-oesophageal-and-gastric-carcinoma.pdf>
19. The Royal College of Pathologists of Australasia: Gastric Cancer structured Reporting Protocol (2nd Edition), 2020. Dostopno na: <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/28e69978-d362-4500-907a-f40b5bae33f9/Protocol-gastric-cancer.aspx>
 20. Smith, M.-G. *et al.* (2006) 'Cellular and molecular aspects of gastric cancer.', *World journal of gastroenterology*, 12(19), pp. 2979–90. doi: 10.3748/wjg.v12.i19.2979.
 21. Surgical management of invasive gastric cancer. *Www.uptodate.com*, May 2020, Wolters Kluwer Health
 22. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, *et al* Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines *Endoscopy*. 2015; 47: 829-854
 23. Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, *et al.* Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc* 2020 Oct 26.
 24. Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, *et al.* Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2016 Jul;19(3):968-76.
 25. Guner A, Yildirim R. Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:58
 26. Hotopp T. HIPEC and CRS in peritoneal metastatic gastric cancer - who really benefits? *Surg Oncol*. 2019;28:159-166.
 27. Hotopp T. HIPEC and CRS in peritoneal metastatic gastric cancer - who really benefits? *Surg Oncol*. 2019;28:159-166.
 28. Gamboa AC, Winer JH. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *Cancers (Basel)* 2019 Oct 26;11(11).
 29. van der Kaaij RT, Wassenaar ECE, Koemans WJ *et al.* Treatment of PERitoneal disease in Stomach Cancer with cytoreductive surgery and hyperthermic intraPERitoneal chemotherapy: PERISCOPE I initial results. *Br J Surg*. 2020
 30. Saif MW, Makrilia N, Zalonis A, Merikas M, Syrigos K. Gastric cancer in the elderly: an overview. *Eur J Surg Oncol* 2010 Aug;36(8):709-17.
 31. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
 32. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Priporocila_za_pr_ehransko_obravnavo_bolnikov.pdf
 33. Yang Y, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X, Zhao J, *et al.* The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016 Aug;42(8):1176-82.
 34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Palliative Care; Version 1.2018 — December 19, 2017.
 35. Državni program paliativne oskrbe 2010, Ministrstvo za zdravje.
 36. D. Schrijvers, N. I. Cherny on behalf of the ESMO Guidelines Working Group ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning; *Ann Oncol*.