REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I KIRURGJISË SË PËRGJITHSHME

Punim për gradën shkencore:

"DOKTOR I SHKENCAVE NË KIRURGJI"

Tema e disertacionit;

"KONSIDERATA MBI LLOJIN E TRAJTIMIT KIRURGJIKAL TEK KARCINOMË E LUKTHIT NË PROGNOZËN E MBIJETESËS DHE SHËRIMIT TË PACIENTEVE"

KANDIDATI
Dr Imri VISHI

UDHËHEQËS SHKENCOR
Prof. Asc. Dr. Agron DOGJANI MD, Ph.D., FACS, FISS, FICS

TIRANË 2022

REPUBLIKA E SHQIPËRISË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

DEPARTAMENTI I KIRURGJISË SË PËRGJITHSHME

DISERTACION

Paraqitur nga: **Dr. Imri VISHI**

Për marrjen e gradës shkencore

"Doktor i Shkencave Mjekësore"

Udhëheqës shkencor: **Prof. Asc. Dr. Agron DOGJANI MD, Ph.D., FACS, FISS, FICS**

TEMA:
"KONSIDERATA MBI LLOJIN E TRAJTIMIT KIRURGJIKAL TEK KARCINOMË E LUKTHIT NË PROGNOZËN E MBIJETESËS DHE SHËRIMIT TË PACIENTEVE"

Mbrohet me dt. 21/01/2022 para jurisë:

1. Prof. Dr. Etmont ÇELIKU	**KRYETAR**
2. Prof. Asc. Dr. Arvin DIBRA	**(OPONENT)**
3. Prof. Dr. Hysen HETA	**(OPONENT)**
4. Prof. Asc. Dr. Liri ÇUKO	**(ANËTAR)**
5. Prof. Dr. Alma IDRIZI	**(ANËTAR)**

TIRANË 2022

Dedikim

Kete punim të doktoratures ua dedikoj prindërve Sadriut dhe Mehremes, gruas Behrijes si dhe fëmijeve të mi të dashur Belinës, Valezës, Oltit dhe Amlës të cilët kishin mirëkuptim për mungesën time shumëvjeçare të përkushtimit ndaj punës në Klinikat e Kirurgjisë në Kosovë dhe Shqipëri.

Faleminderit!
Falenderoj mentorin Prof.Asc. Agron Dogjanin për këshillat, mirëkuptimin, angazhimin dhe mbështetjen profesionale dhe akademike që bënë të mundur që ky punim të del në dritë.
Thellësisht falenderoj kolegët e punës për kohën, mundin dhe durimin e treguar për të bashkëpunuar.
Falenderim të veqantë kolegeve të Patologjisë për seriozitetin e punës në diagnostifikimin patologjik të materialeve të ekzaminuara

TABELA E PËRMBAJTJES

DEDIKIMI iii
LISTA E TABELAVE v
LISTA E F OTOVE vi
LISTA E GRAFIKËVE vii
LISTA E FIGURA VE vii
PËRMBLEDHJE 1
I.TË DHËNA TEORIKE 3
1. HYRJE 3
2. Anatomia dheFiziologjia 3
3. Epidemiologjia 6
4.Etiologjia dhe patogjeneza 8
4.1. Helicobacter pylori dhe karcinoma e lukthit 10
5.Diagnostifikimi i karcinomës së lukthit 11
6. Karakteristikat klinike dhe histopatologjike 16
7.Mjekimi i karcinomës së lukthit 21
7.1 Mjekimi kirurgjik i karcinomës së lukthit 23
7.1.1 Kemioterapia Adjuvante 28
7.1.2 Kemioradioterapia Adjuvante 29
7.1.3 Kemioterapija Paliative 30
7.1.4 Strategjia e re në mjekimin e karcinomave të lukthit 30
II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E HULUMTIMIT 31
2.1 Qëllimi i Hulumtimit 31
2.2 Objektivat Specifike të Hulumutimit 31
III. METODOLOGJIA 32
3.1 Lloji i Hulumutimit 32
3.2 Popullata në Hulumutim 32
3.3 Përzgjedhja e pacientëve 32
3.4 Analiza statistikore 33
3.4.1 Përkufizimi i Variableve (Ndryshorëve) 33
3.4.2 Analiza Statistikore 34
IV. REZULTATET 37
V. DISKUTIMI 47
VI. PËRFUNDIMI 57
VII. LITERATURA 58

LISTA E TABELAVE

Tabela 1. Dallimet midis tipave kryesore te adenokarcinomave sipas Lauren 18
Tabela 2. AJCC klasifikimi 6. E revizionuar 20
Tabela 3. AJCC klasifikimi 7. Revizion Tumori primar 20
Tabela 4. AJCC klasifikimi 7. Revizion Nyjet limfatike regionale dhe Metastazat 21
Tabela 5. Indikacionet e trajtimit për sëmundjen e Stadit IA 22
Tabela 6. Tipet e gastrectomive 22
Tabela 7. Treatment indications for stadit IB disease 22
Tabela 8. Treatment indications for stadit II disease 22
Tabela 9. Treatment indications for stage IIIA disease 23
Tabela 10. Treatment indications for stage IIIB disease 23
Tabela 11. Treatments for stage IV disease 23
Tabela 12. Karakteristikat e pacientëve 37
Tabelq 13. Shperndarja e pacienteve sipas grupmoshave 38
Tabela 14. Shpërndarja e të dhënave për duhanpiresit, përdoruesit e alkolit 39
Tabela 15. Shpërndarja e të dhënave sipas lokalizimit të kancerit të stomakut 40
Tabela 16. Shkalla e mbijetesës pesëvjeçare në pacientët e trajtuar me gastrectomy standard (D2 dissection) në raport me madhësine e tumorit 55
Tabela 17. Shkalla e mbijetesës pas kirurgjisë kurative në raport me stadin e sëmundjes 55

LISTA E FOTOVE

Foto 1 - Supraclavikulare të majtë (Virchov). 11

Foto 2 - Sister Mary Joseph's nodule (periumbilikal) 11

Foto 3 - Pamje endoskopike e karcinomës së lukthit në fazat e përparuara (http://www.intechopen.com/) 13

Foto 4 - Pamje endoskpike e karcinomës së lukthit në fazat e hershme http://www.intechopen.com/ 13

Foto 5 - Pamje endoskopike dhe CT e lukthit – linitis plastic 14

Foto 6 - Karcinoma e lukthit e vizualizuar me EUS http://www.medscape.com/ 15

Foto 7 - Tumori Krukenberg preparat patohistologjik 15

Foto 8 - Tipi difuz i karcinomës së lukthit preparat patohistologjik 17

Foto 9 - Tipi Intestinal i karcinomës së lukthit 17

Foto 10 - Tumori primar T sipas TNM klasifikimit 21

LISTA E GRAFIKËVE

Grafiku 1. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me gjininë 39

Grafiku 2. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me lokalizimin e kancerit te lukthit 41

Grafiku 3. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me stadin e cancerit 42

Grafiku 4. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me stadin e cancerit 43

Grafiku 5. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me Klasifikimin histopatologjik (Lauren 1965) 44

Grafiku 6. Mbijetesa 5 vjeçare në pacientet që moren Kemioterapi në raport me stadin e sëmundjes (II dhe IIIa 43 muaj, ndërsa IIIB 4-24 muaj) 46

Grafiku 7. Mbijetesa totale në grupin e pacientëve që nuk kanë përdorur KT në raport me stadin e sëmundjes (II i IIIa- 42 muaj, IIIb i IV-21 muaj) 46

LISTA E FIGURAVE

Figura 1. Lukthi të dhena anatomike (Google, stomach, image) 5

Figura 2. Lukthi structura anatomike (Google, stomach, image) 5

Figura 3. Llojet e operacioneve të karcinomës së lukthit (marre nga internet www. cancerhelp.org.uk) 29

PËRMBLEDHJA

Karcinoma e lukthit akoma paraqet një prej problemeve më të rëndësishme shëndetësore në nivel global botëror. Operacioni radikal mbetet mënyra e vetme e mjekimit, por mbijetesa pesëvjeçare tek pacientët e operuar ende është e dobët, për shkak të recidivave loko regjionale. Shumë studime kanë treguar se kimioterapia postoperative ka dobishmeri në shkallën e mbijetesës në krahasim me të semurët që vetëm janë operuar.
Qëllimi i këtij punimi është të analizojë ndikimin e faktorëve demografike dhe klinik si faktor prognostik, në shkallën e mbijetesës 5-vjeçare pas resekcionit kirurgjikal të tumorit të lukthit dhe shkallën e mbijetesës totale të pacientëve të trajtuar para operacionit me kirurgji dhe kimioterapi adjuvante.
Në këtë studim janë përfshirë 115 persona të sëmurë nga karcinoma e lukthit, të cilët janë ndarë në dy grupe: pacientët që morën kimioterapi adjuvante para operacionit dhe pacientët që nuk morën kimioterapi adjuvante para operacionit.
Intervali pa semundje (eng. disease free interval – DFI = interval pa sëmundje) për pacientet e grupit I-rë ishte 35,1±18,8 muaj, ndërsa mbijetesa totale (eng. overall survival – OS = mbijetesa e përgjithshme) (ishte 39,7 ±17,3 muaj, ndërsa DFI tek pacientët e grupit të II-të 32,1±19,6 muaj, ndersa OS ishte 38,1±17,1muaj.
Kimioterapia adjuvante me 5-FU(5-fluorouracil) nuk ndikon rëndësishem në mbijetesën totale dhe nuk e zgjat periudhën pa sëmundje.
Rezultatet tona treguan se ekziston nevoja për protokolle potente të kimioterapise adjuvante në praktiken onkololgjike.

Fjalet kyqe: Karcinoma e lukthit, kimioterapi adjuvante, mbijetesa, periudha pa semundje

ABSTRACT

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

Purpose; The aim of the study was to evaluate effects of demographic and clinical characteristics in patients with gastric cancer who undergone curative surgery, after surgery they were divided into two groups. One group was just followed and another group was treated with adjuvant chemotherapy, applied protocol was one with 5-fluoruracil (5-FU).

Methods; One hundred and fifteen patients with gastric cancer were enrolled in the study. Inclusion criteria were pathologically confirmed GC and curative resection (D2 total 10 gastrectomy). Patents were divided into two groups: one group was just followed and without ACT and another group was treated with adjuvant chemotherapy.

Results; Disease free interval (DFI) for patients in group I was 35,1±18,8 months and overall survival (OS) was 39,7 ± 17,3 months, for group II DFI was 32,1±19,6 months and OS was 32,1±19,6 months.

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

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

I. TË DHËNA TEORIKE

1. HYRJE

Historia e karcinomës së lukthit fillon me kontributin e rëndësishëm të Billroth –it, i cili nëvitin 1881, realizoi reseksionin e parë i sukseshëm për shkak të karcinomës ndërsa më vonë me 1897 Schaltter realizoi gastrectominë totale. [1]

Karcinoma e lukthit është përshkruar shumë herët, 3000 vjet para erës sonë në papiruset me ndihmën e herioglifeve në Egjiptin e Lashtë.

Analiza e parë statistikore e incidencës së karcinomës së lukthit dhe mortalitetit (të dhënat e grumbulluara në Verona të Italisë në vitet 1760- 1839) treguan se karcinoma e lukthit ishte më e shpeshtë dhe më vdekjeprurese sa mendohej.

Në ditët e sotme ajo vazhdon të jetë semundje serioze malinje me dallime të theksuara në vende të ndryshme dhe ka korrelacion me të dhënat demografike, etnicitetin dhe karakteristikat socioekonomike.

2. Anatomia dhe Fiziologjia

Lukthi (lat.: Ventriculus) është organi kryesor i sistemit tretës (digjestiv).

Gjendet nën diafragmë majtas prej mëlçisë. Kur është mesatarisht i mbushur i ngjan një gypit dhe është i gjatë rreth 25 cm. Forma e tij është sikurse e fasules.

Në lukth bëhet përzierja dhe zbutja e mëtejme e ushqimit i cili përgatitet për të kaluar në zorrë të hollë. Në lukth gjenden gjëndrrat qe tajojnë lëngun e lukthin që përmban acid klorhidrik dhe fermente për zbërthimin e albuminave dhe lëndëve yndyrore (fig 1).

Gjatë një dite trajohen afro 1.5 litra të këtij lëngu.

Pjesët kryesore janë:

- *Corpus ventriculi*
- *Fundus ventriculi*

- *Pylorus*
- *Curvatura major et minor*
- *Facies anterior et posterior.*
- *Ostium pilorum*
- *Ostium cardium*

Dy faqet bashkohen në Curvatura major formojnë Omentum majus kurse në Curvatura minor formojnë Omentum minor (fig 1).

Muskulatura e lukthit përbëhet prej tre shtresave:

- *Shtresa e jashtme* e cila është ndërtuar nga muskuj longitudinal (gjatësor)
- *Shtresa e mesme* e cila është ndërtuar nga muskuj rrethor (circular)
- *Shtresa e brendshme* është ndërtuar nga muskuj të pjerrët (oblik). (fig. 3)

Në pjesën e brëndshme gjenden dhe fushat gastrike, kurse lukthi është i inervuar nga sistemi nervor autonom respektivisht nga fijet e SY dhe PSY. *(SY = Sympathetic, PSY = Parasympathetic)*

Ushqimi në lukth qëndron nga 4-6 orë.

Në lukth sekretohet lëngu i lukthit i cili përbëhet nga:

- *Acidi klorhidrik (HCl)* - i cili parandalon tretjen e sheqerit në lukth, krijon pH optimale për veprim 1-1.5 dhe zhduk bakteret e ardhura me fazën e gëlltitjes.
- *Mucina* - lag ushqimin dhe e kthen në Himus
- *Fermentet:* Proteaza, Lipofermentet
- *Kripërat minerale.*

Me kalimin e një pjesë të vogël të ushqimit në duodenum fillon zbrazja e lukthit.

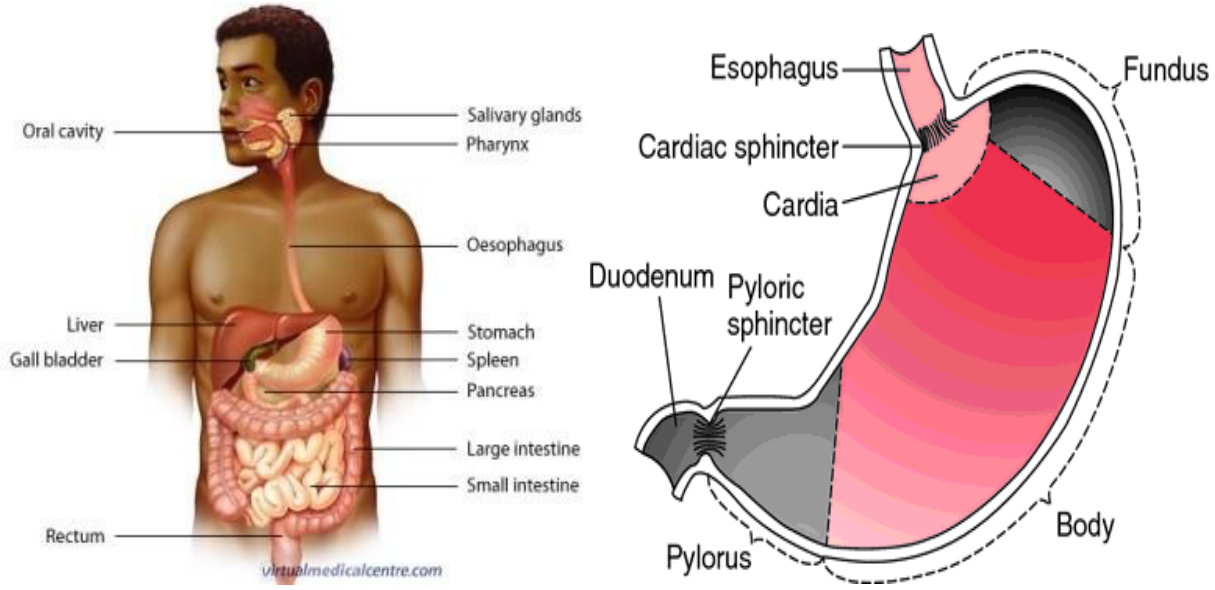


Figura 1. Lukthi të dhena anatomike (Google, stomach, image)

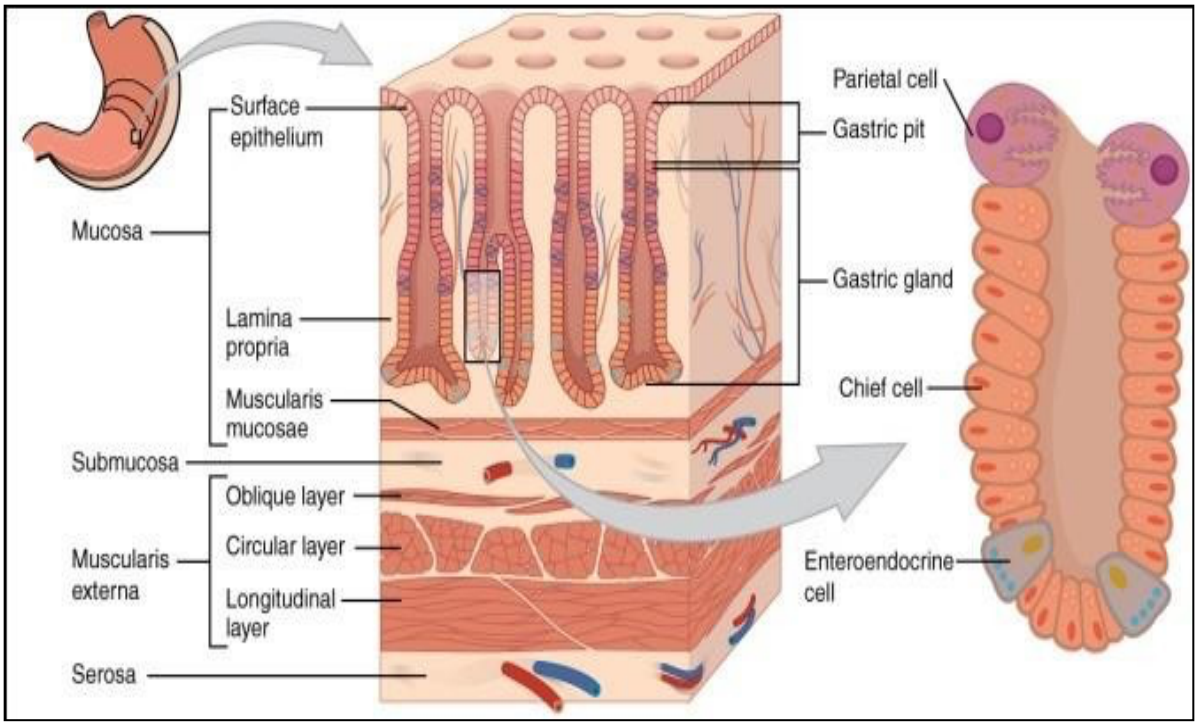


Figura 2. Lukthi struktura anatomike (Google, stomach, image)

3. Epidemiologjia

Vlerësohet se në botë gjatë vitit 2012 janë regjistruar rreth një million raste të reja të karcinomës së lukthit, 6,8% të malinjitetit total, që këtë sëmundje e vendos në vendin e 5-të sipas frekuencës së paraqitjes në botë dhe e vendos atë pas karcinomës pulmonare, gjirit, karcinomes kolorektale dhe prostatës.

Këto rezultate janë të ndryshme në krahasim me vitin 1975 ku karcinoma e lukthit zinte vendin e parë. Me shume se 70% e tyre evidentohen në vendet e zhvilluara dhe më shumë se gjysma e rasteve totale janë në Azinë Lindore [2]

Japonia ka incidencën më të lartë në botë (me 69,2 raste të reja në 100.000 meshkuj dhe me 28,6 raste të reja në 100.000 femra), ndërsa e pason në renditje Kina dhe Korea.

Incidencën më të ulët të karcinomës së lukthit e ka Amerika Veriore (me < 3,7 raste në 100.000 banore në të dy gjinitë), Europa perendimore, Austarlia, Zelanda e re. [3]

Në Kroaci vlerësohet se rreth 1200 paciente vdesin në vit nga karcinoma e lukthit dhe kjo përbën një shqetësim nacional, [4] ndërsa në vendin tonë (Kosovë) akoma nuk kemi as regjistrin elementar të sëmundjeve malinje.

Rezultatet e shumë studimeve kanë treguar që migrimi i popullsisë prej vëndeve me incidence të lartë të karcinomës së lukthit në ato me incidencë të ulët, zvogëlojnë rrezikun e shfaqjes së kësaj sëmundje. Kjo verteton rolin e rëndësishëm të faktorëve të ambientit si faktor etiologjik [5, 6].

Karcinoma e lukthit është shkaku i III-të i vdekshmerisë nga sëmundjet malinje në botë dhe shkalla e mortalitetit ndryshon në vënde të ndryshme.

Më e lartë është në Azinë Lindore (24 në 100 000 tek meshkuj, dhe 9,8 në 100 000 tek femrat) dhe më e ulta është në Amneriken Veriore (me 2,8 në 100.000 tek meshkujt i 1,5 në 100.000 tek femrat). Shkalle të larte të mortalitetit ka edhe në Evropen perëndimore, dhe SHBA (Jugore dhe Qendrore) [2]

Në 30 vitet e fundit incidenca e saj në SHBA është ulur në 20 %, por shkalla e mortalitetit është rritur deri në 30 % (4) dhe e tërë kjo lidhet me traditën e ushqimit dhe përpunimi termik të tij [7].

Studimet epidemiologjike kanë treguar dallime në incidencën dhe mortalitetin e karcinomës së lukthit sipas; moshës, gjinisë, lokalizimit anatomik, origjinës racore dhe gjeografike, statusit socialo epidemiologjik, shprehive të të ushqyerit, ekspozimit të infekcionit me helikobakter etj
Karcinoma e lukthit rrallë haset para moshës 40 vjeçare pas së cilës rritet incidenca me shkallë maksimale në dekadën e 7-të dhe 8-të për të dy moshat [8]
Karcinoma e lukthit më shpesh haset tek meshkujt në krahasim me femrat (2:1; M; F) [9, 10]. Ka edhe dallime racore, sepse tek të bardhët është dyfish më e ulët në raport me popullatën tjetër.
Studimet epidemiologjike kanë treguar dallime jo vetem në raport me moshën, gjininë, origjinën gjeografike, por edhe sipas lokalizimit anatomik të tumorit dhe tipit histopatologjik.
Sot është fakt i njohur që incidenca dhe mortaliteti i karcinomës së pjesës proksimale dhe kardias ka dallime me pjesën distale të lukthit. Këto dy nëntipe anatomike kanë epidemiologji por edhe patogjenezë të ndryshme, por ende nuk janë të qarta arsyet e këtyre dallimeve.
Përkundrejt incidencës totale që tregon ulje, incidenca e pjesës proksimale shënon rritje që nga vitet 1970, sidomos tek meshkujt në vendet e zhvilluara ndërsa incidenca e pjesës distale tregon një rënie [11, 12].
Karcinomat e pjesës proksimale kanë prognoze më të keqe dhe janë të ngjashme me adenokarcinomat e ezofagut.
Këto janë pesë herë më të shpeshta tek meshkujt se të femrat dhe dy herë më frekuente tek popullsia me ngjyrë të bardhë. [13]
Karcinomat e pjesës kardiale kanë prognozë pesëvjecare më të keqe se tek pjesa distale [13]

Karcinoma e lukthit sipas karakteristikave histopatologjike ndahet në;

- *Tipi intestinal* (mire i diferencuar) që përbëjnë rreth 50 % të rasteve.
- *Tipi difuz* (jo të diferencuar) që përbëjnë rreth 33 % të rasteve.
- *Tipi i perzier* (jo të klasifikuar) që përbëjnë rreth 17 % te rasteve. [14]

Karcinoma e kardias kryesisht është e tipit difuz ndërsa karcinomat e pjesës distale janë të tipit intestinal. Shumica e karcinomave të lukthit hasen tek pacientet e moshës 40 vjeçare dhe janë të tipit intestinal ndërsa ato më agresive, të tipit difuz, hasen kryesisht në moshat e reja. [15, 16]

Shumica e pacientëve është mbi moshën 50 vjeçare por janë regjistruar edhe raste në moshë të re, dhe në femijë. [17]
Në vendet me incidencë më të larte shkalla e mbijetesës është më e lartë se në vendet me incidence më të ulet. [18].
Një situate e tillë mund të shpjegohet me dallimet në lokalizimin e tumorit.
Gjithashtu në programet e screening-ut (ekzaminimeve) kanë bërë të mundur që tumori të zbulohet më herët, dhe kështu është shtuar efikasiteti i mjekimit dhe ndikimi i tij në shkallën e mortalitetit.
Në Japoni ku ka programe të rregullta ekzaminimesh shkalla e mortalitetit ka pësuar rënie më shumë se 50 %, krahasuar me ato të viteve 70-të [5], ndërsa në SHBA pak raste me karcinoma të lukthit zbulohen në stadet e hershme duke dhënë kështu një shkallë mbijetese 5-vjeçare më pak se 20 %. [19, 20].
Situatë e ngjashme është edhe në vëndet perëndimore, ku shkalla e mbijetesës është nga 10 deri 20% [21].

4. Etiologija dhe Patogjeneza

Të dhënat epidemiologjike dhe trendet në dinamike tregojnë që etiopatogjeneza e karcinomës së lukthit është multifaktoriale dhe presupozon kombinimin e veprimit të shumë faktorëve të rriskut,si atyre ambientalë, të jashtem dhe predispozicionin gjenetik.
Fakti që incidenca e karcinomës së lukthit në vënde të caktuara është në proporcion të zhdrejtë me nivelin e zhvillimit socialoekonomik (përjashtuar Japoninë), tregon qartë se shumë faktorë të rrezikut që lidhen me ambientin e jashtëm, si p.sh. mënyra e të ushqyerit, ekspozimi ndaj infeksioneve të ndryshme, profesioni, dhe faktorët e tjerë social dhe ekonomik kanë rolin e tyre në gjenezën e kësaj patologjie.
Në zhvillim e karcinomës së lukthit kanë ndikim edhe anamneza familare, infeksioni me Helicobacter pylori, prezenca e polipeve adenomatoze me diameter mbi 2 cm, gastritis kronik atrofik dhe anemia pernicioze. Shumica e studimeve të ndryshme tregojnë qartë lidhshmerinë e alergjisë ushqimore me etiologjinë e karcinomes së lukthit. Në të vërtetë marrja e sasive të

mëdha të kripës së kuzhinës, ushqimet e kripura ndikojnë në rritjen e incidencës së karcinomës së lukthit. Kripa vepron si promotor në dëmtimin direkt të mukozës së lukthit duke shkaktuar proliferimin e epitelit dhe rrit incidencën e mutacionit endogjen dhe ndikimi i hipergastrinemisë që shpie deri në dëmtimin i qelizave parietale të lukthit.

Kufizimi i marrjes së kripës dhe ushqimit të kriposur është srategjia më praktike në prarandalimin e karcinomës së lukthit [22].

Gjithashtu është gjetur edhe keorelacion i kripës me infeksionet me Helicobakter pylori, prandaj është e mundshme edhe një veprim sinergjik i këtyre dy faktorëve.

Gjithashtu në studimet e *Hisajama et al.* si factor predispozues është treguar edhe prezenca e gastritit atrofik [23].

Ushqimi i konservuar, i thatë dhe i përpunuar i mishit po ashtu ka ndikim në paraqitjen e karcinomes së lukthit sepse janë burime të kripës, nitriteve dhe nitrozaminës [24].

Konsumimi i alkoolit dhe pirja e duhanit përmenden shpesh si faktorë kancerogjen në shumë studime dhe lidhen me paraqitjen më të shpeshtë të adenokarcinomës skuamoze të lukthit dhe ezofagut [25].

Zvoglimi i incidencës së karcinomes së lukthit në përmasa boterore sot lidhet me konsumin e shtuar të ushqimeve të përpunuara dhe të ruajtura në temperatura të ulta, respektivisht me ftohjen dhe ngrirjen e tij, duke zvogluar formimimin e lëndëve kancerogjene si pasojë e fermentimit të pjesshëm dhe përpunimin termik të ushqimit.

Tashmë është e evidentuar roli protektiv i frutave dhe perimeve të freskëta [26, 27, 28, 29,].

Një studim ku janë hulumtuar popullatat me shkallë të lartë të rrezikut ka treguar se mjekimi efikas i infeksionit nga helikobakter pylori dhe marrja e suplementeve alimentare mund të ndikojë në proceset prekanceroze duke bërë regresion të tyre.[30]

Faktor i mundshëm në karcinogjenezen e karcinomës së lukthit është treguar edhe pesha e madhe (adipoziteti) [31].

Një prej faktoreve mbrojtës është përdorimi i Aspirinës apo anti-inftamatorëve jo-steroidë (AIJS) që lidhet me uljen e rrezikut të shfaqjes së adenokarcinomës jashtë regjionit të kardias së lukthit për 50%. [32]

Karcinoma e lukthit në rreth 8 deri 10 % përmban komponenten gjenetike. [33]

Karcinoma e lukthit më shpesh paraqitet në familjet me mutacione gjenetike të përcaktuara si në Cancerin Colorectal (MCC), Adenomatous Polyposis Coli (APC) dhe p53 gjene suppressive tumorale *(phosphoproteine aktiviteti i tij ndalon formimin e tumoreve)* [34] si psh te Polipoza adenomatoze familare (PAF) e lidhur me APC-ne.
Karcinoma e lukthit mund te zhvillohet edhe tek sindromi i karcinomës jopolipoide të kolonit si dhe Peutz-Jegers sindroma.[35]
Polipet e lukthit në 2-3 % të rasteve janë të dhëna të gjetura rastësisht gjatë endoskopisë dhe në 47 % të rasteve polipet e fundusit nuk paraqesin potencial malinj!
Karcinomat e lukthit të lidhura me Virusin Ebstein-Bar kanë karakteristika klinikopatologjike të veqanta me predominim të gjinisë mashkullore me lokalizim në pjesën kardiale, infiltrim limfocitar, tip difuz histopatologjik dhe prognozë më të mire. [36, 37]

Si faktor tjetër i rrezikut për paraqitjen e karcinomës së lukthit janë edhe rezeksionet e hershme të lukthit për shkak të refluksit biliar dhe inflamacionet kronike të mukozës të aktivizuara në fazat postoperative. Po ashtu tek pacientet e operuar për shkak të ulcerës të lukthit ka shkallë me të lartë të paraqitjes se në ata me ulcera duodenale [38]

4.1. Helicobacter pylori dhe karcinoma e lukthit

Si faktor kryesor etiologjik i njohur para disa dekadave hulumtohet sot edhe infeksioni me Helikobakter Pylori. [39]
Vetem infeksioni nga bakteri nuk është i mjaftueshëm për zhvillimin e karcinomës prandaj në këtë drejtim ka ende studime.
Ka hulumtime që tregojnë lidhjen e marrjes së shtuar të ushqimeve të konservuara dhe kripës, mishit të kuq dhe infeksionit në të njëjtën kohë që është ulur konsumimi i frutave dhe perimeve.
Në vitin 1994, Agjensia për studimin e Kancerit dhe OBSH evidentuan Helicobacter pylorin si tip kancerogjen tek njerezit, edhe pse mekanizmi i saktë qe sjell deri të karcinoma ende nuk është i qartë. [40]

Të dhënat epidemiologjike flasin se 90% e karcinomave të lukthit është e lidhur me infeksionin me HP.

5. Diagnostifikimi i karcinomës së lukthit

Të zbuluarit e karcinomës së lukthit zakonisht është i vonuar sepse 80% e të semurëve nuk paraqesin simptoma në fazat e para të zhvillimit të saj. Megjithatë, në vendet e zhvilluara me incidencë të lartë janë në përdorim programe të sukseshme ekzaminimesh si në Japoni të cilat mundësojnë zbulimin e hershëm të karcinomës së lukthit të lokalizuar në mukozë ose submukozë me ose pa përhapje në gjendrat limfatike.

Simptomat fillestare jane jospecifike ndersa intensiteti i pengesave variabil. Më së shpeshti pacientët ankohen për dhimbje epigastrike në abdomenin e sipërm sidomos pas ushqimit, lodhje dhe humbje te oreksit.

Pacientet zakonisht mjekohen qoftë me vetëinciative ose nga mjekët e specialiteteve të ndryshme me dyshimin për sëmundje ulçeroze, dhe me këtë humbin në kohë për vendosjen e diagnozës. Simptom i rëndësishëm përveç humbjes në peshë, dhimbjes së vazhdueshme në abdomen, lodhjes, dhe të vjellave, ndjenja e rëndimit në bark është shumë prezente në stadet e vonshme të semundjes.

Në rastet kur masa tumorale ka lokalizim në kardia symptomi i hershëm është fenomeni i disfagisë por edhe kjo varet nga lokalizimi dhe madhësia e tumorit.

Ndonjëherë si simptom i parë i karcinomës gastrike është zbulimi i nodusit metastatik në hepar ose në mushkeri. Metastatazat nodale supraklavikulare të majtë(Virchov) si shenje e prezencës se karcinomës [41]. (foto. 1)

Foto 1 - supraclavikulare të majtë Virchov.

Foto. 2 - Sister Mary Joseph's nodule (periumbilikal)

Ekzaminimi fizik në fazën e hershme është jospecifik, e mundshme ështe vetëm një ndieshmëri e lehtë palpatore në epigastrium por edhe ky reaksion mungon shumë herë.
Shenjat e një përhapjeje të mundshme janë prezenca e tumefaksionit në bark, rritja e heparit dhe shenjat jo normale të evidentimit si:

- *Noduli e Virchow-it* (majtas supraclavikular) *(Troiser sign)*,
- *Noduli i motër Mary Joseph* (periumbilikale) (foto.2)
- *Paketa tumorale e Blumer-it* - përfaqëson mbjelljen metastatike të një tumori primar gastrointestinal (zakonisht stomakut) në pjesën kaudale të zgavrës peritoneale, ose hapsirën e Douglas. Ekzaminimi digjiital rektal mund të zbulojë një masë të konsiderueshme. Simptomat mund të përfshijnë dhimbje në bark të poshtëm, ndryshim në zakonet e zorrëve dhe tenesmus. (tumori metastatik në ekzaminim rektal, me rritje në hapësirat rectouterine apo rectovezikale). Palpimi i tumefaksionit është shenjë e semundjës në stadet e vonshme.
- *Nodusi irlandeze* - Përhapja metastatike e kancerit të lukthit në nyjen limfatike aksilare anteriore të majta.
- *Krukenberg tumor* - Përhapja metastatike e kancerit të stomakut në ovare.

Për sa i përket vendosjes se një diagnoze të saktë mbeshtetemi tek të dhenat imazherike te cilat fillojne me:
-Rö-grafia e lukthit me kontrast si më e lira, më lehtë e zbatueshme e thjeshtë si hapi i parë në diagnozën e karcinomës së lukthit.
Ulçeracionet e lukthit me karakteristika beninje janë lehtë të identifikueshme nga radiologët në 95 % të rasteve.
-Ezofago-gastro-duodenoskopia (EGD) është metodë diagnostike e zgjedhur, standard i artë, shumë specifike dhe sensitive sidomos kur kombinohet me biopsinë endoskopike.
Në çdo vënd të dyshimtë mund të merren mostrat me mundësi të përsëritjes sipas rastit me qëllim të eksplorimit të detajuar dhe vendosjes së saktë të diagnozës.
Përveç se në dignostifikim kjo metodë përdoret edhe për evidentim të çfardo ndryshimi që me parë është klasifikuar si benjine.

Qëllimi i endoskopisë është zbulimi i hershëm i proceseve tumorale me lokalizim në mukozë, ç'ka do të bënte tumorin resektabil në aspektin kirurgjikal.
Ndonjëherë aspekti endoskopik është makroskopik (me sy) i dyshimtë si një proçes tumoral malinj, ndërsa biopsia tregon të dhëna benjine.
Në këto raste preferohet që endoskopisti të marrë mostrat nga shtresat e thella të murit të lukthit për ekzaminim histopatologjik. (foto. 3, 4) Në rastet e diagnozës endoskopike fals-negative preferohet të bëhet imunocytokimia për reticular activating system (RAS) onkogjenin p21(protein Oncogene) [42]

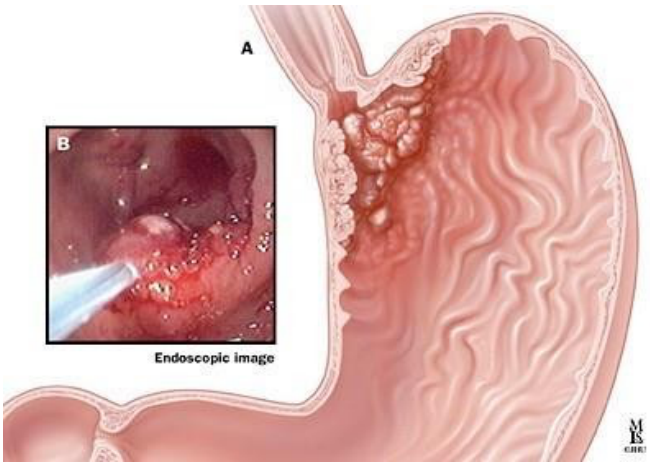


Foto 3. Pamje endoskopike e karcinomës së lukthit në fazat e përparuara (http://www.intechopen.com/)

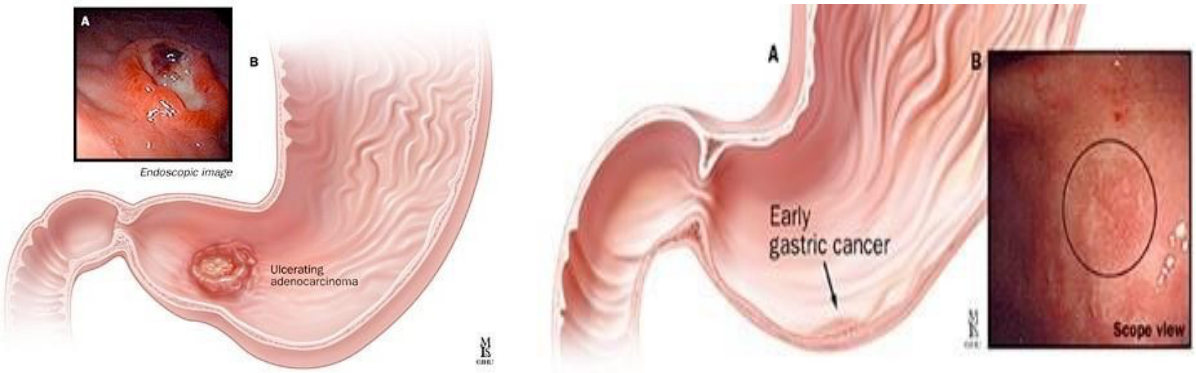


Foto 4. Pamje endoskpike e karcinomës së lukthit në fazat e hershme http://www.intechopen.com/

Për vërtetimin e përhapjes së karcinomës së lukthit me së shpeshti bëhet tomografia e kompjuterizuar (CT) e abdomenit me anë të cilës identifikohen metastazat në hepar me diametër prej 5 mm, infiltrimi në indin perigastrik, përhapja peritoneale dhe invazioni i strukturave të tjera.(foto 5)
Megjithatë, CT nuk mund të identifikojë invazionin e gjendrave limfatike lokoregjionale nëse ato nuk janë të rritura si dhe matastazat në hepar me diameter më të vogël se 5 mm.

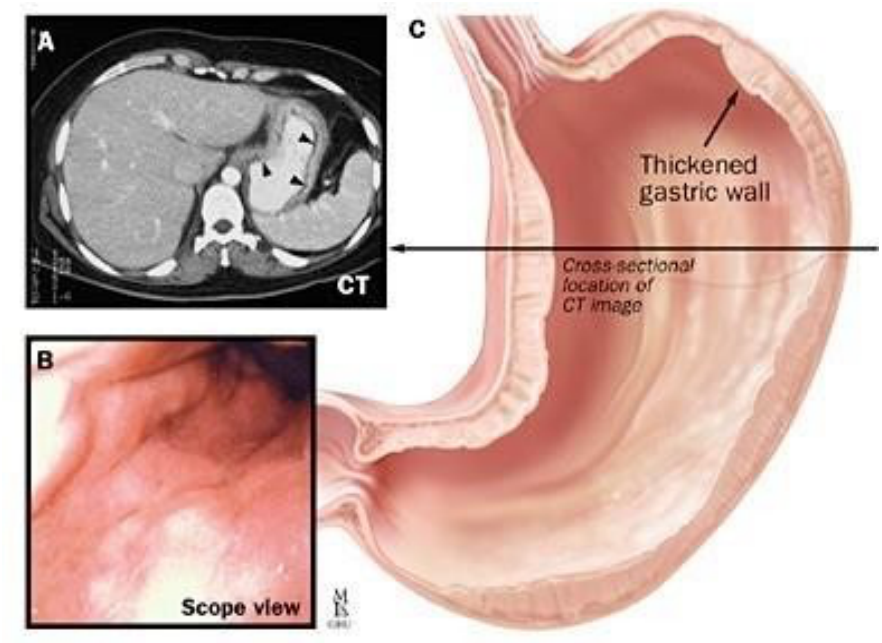


Foto 5. Pamje endoskopike dhe CT e lukthit – linitis plastic

Endoskopia ultrasonografike (EUS) është metodë që na ndihmon në precizitetin e përcaktimit të stadit të sëmundjes, (foto 6) na mundëson vlerësimin e thellësisë së invazionit të masës tumorale në murin e lukthit, përfshirjen e gjëndrave limfatike. Kjo metodë nuk na mundëson vlerësimin e indeve të vendosura me thellë se 5 cm dhe si e tillë as në vlerësim të metastazave hepatike dhe pulmonare.

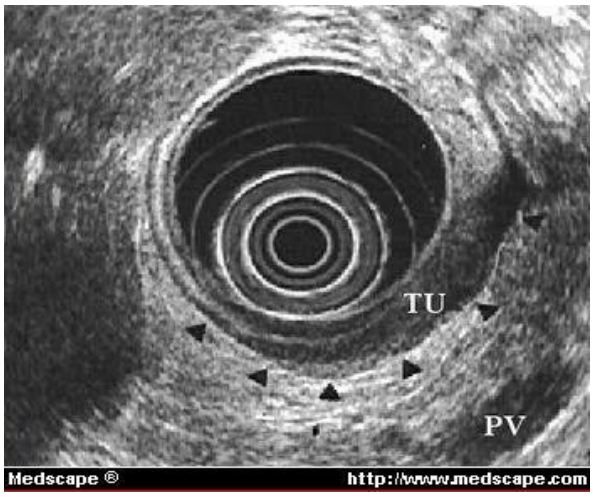


Foto 6. Karcinoma e lukthit e vizualizuar me EUS ***http://www.medscape.com/***

Për përcaktim të stadit dhe përhapjes së karcinomës së lukthit e domosdoshme është përpunimi komplet klinik i pacientit që nënkupton edhe vlerësimin radiologjik të zemres, mushkërive, ECHO abdominale, të pelvis minor, dhe analizat laboratorike (foto. 7).

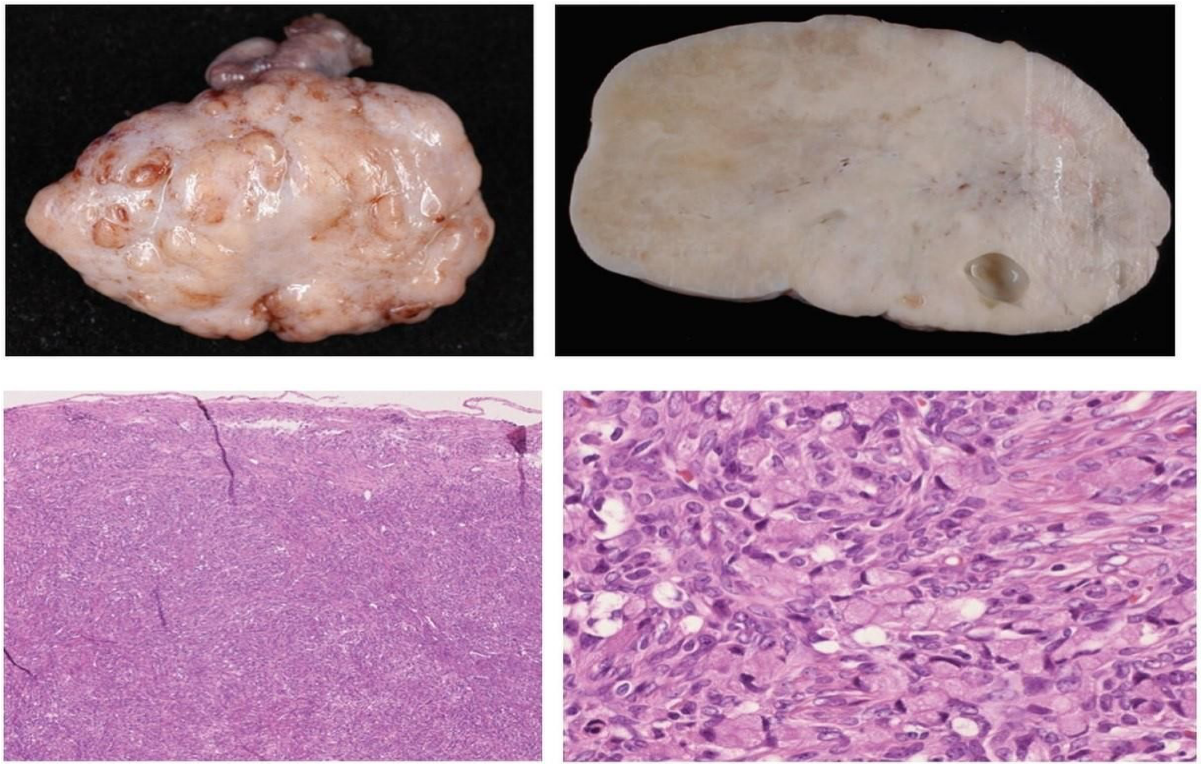


Foto 7 - Tumori Krukenberg

Të rreth 3 % të rasteve lajmërohen metastazat e implantuara në ovare (tumori Krukenberg) [43]

6. Karakteristikat klinike dhe histopatologjike të karcinomës së lukthit

Lukthi është organi i traktit gastrointestinal më së shpeshti i përfshirë nga proceset tumorale (60-70%) duke u ndjekur nga zorra e hollë, regjioni ileocekal, dhe rektumi.

Tipi më i shpeshtë është adenokarcinoma në 90-95 % të rasteve, tipi tjetër histologjik ështe karcinoma e qelizave skuamoze, adenoakantoma *(është një përzierje të qelizave kanceroze gjëndërrore dhe qelizave skuamoze jo kanceroze)*, karcinoidet, tumorët stromal gastrointestinal dhe limfomat.

Adenokarcinoma më së shpeshti është tek meshkujt mbi moshën 40 vjeçare.

Janë dy tipë në bazë të lokalizimit;

1. Adenokarcinomat e kardias ose proksimale
2. Adenokarcinomat e trupit dhe pylorit ose distale.

Këto dy tipe kanë karakteristika epidemiologjike dhe klinike të veçanta prandaj trajtohen si dy entitete. Shkalla e përfshirje së kardias shënon rritje ndërsa e ajo e pjesës distale shënon ulje vitet e fundit. [44]

Prognoza e pjesës proksimale është më e pafavorshme se ajo e pjesës distale. [45] Klasifikimi sipas Borrman [46] bazohet ne mënyrën dhe tipin e rritjes respektivisht pamjes makroskopike dhe ka katër forma:

a. *Tipi I Polipoide*
b. *Tipi II Fungating (karakterizohen zona nga ulcerative dhe nekrotike dhe që zakonisht kanë erë të keqe.)*
c. *Tipi III Ulcerativ*
d. *Tipi IV Infiltrativ*

Tipi i katërt që përfshin komplet lukthin quhet edhe si Linitis Plastika dhe gjendet në 10 % të rasteve.

Ky klasifikim është ende më i shpeshti në praktikën endoskopike edhe pse dihet që ulkusi i lukthit sipas natyrës mund të jetë malinj dhe benjinj.

Karaktristikat makroskopike të alterimit malinj të ulçeres së lukthit nënkuptojnë buzë të çrregullta, të ngritura, ngjyrë të ndryshuar të mukozës, dhe lokalizim në k*urvatura major.*

Diferencimi që bazohet për të dalluar procesin benjin nga ai malinj kërkon ekzaminim histopatologjik të materialit [47].

Në literaturën botërore përdoret edhe në ditët e sotme klasifikimi sipas Laurenit i vitit 1965 [48] për të përcaktuar tipin histomorfologjik të karcinomës së lukthit.

Për këtë ekzistojnë dy tipe:

1. Tipi difuz (jo i diferencuar) (foto. 8).
2. Tipi intestinal (mire i diferencuar) (foto. 9).

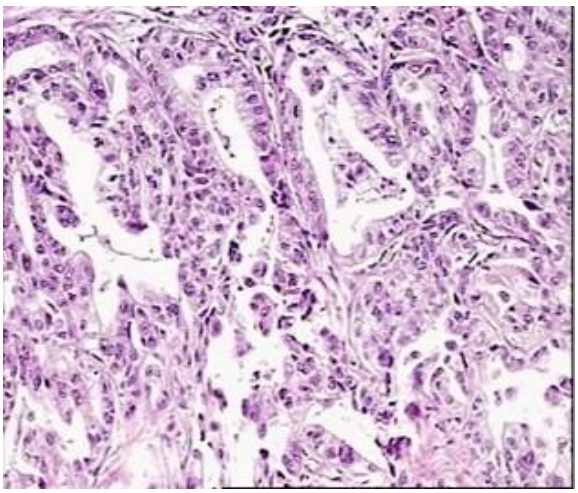


Foto 8. Tipi difuz i karcinomës së lukthit preparat patohistologjik

Foto 9. Tipi Intestinal i karcinomës së lukthit preparat patohistologjik

Tumoret e tipit intestinal kanë një progresion klasik të karcinogjenezës të ngjashëm me kancerin e kolonit. Ekspozimet fillestare ndaj faktorëve mjedisor (psh. dieta e pasur me kripë dhe e varfër në vitaminat C dhe E, infeksioni me H.pylori) çojnë drejtë gastritit sipërfaqësor kronik. Më tej ndodh kalimi nga gastritis atrofik në metaplazi intestinale, displazi dhe në fund kancer. Qelizat neoplazike përmbajnë vakuola me mucinë në zonat e tyre apikale dhe sasi të bollshme mucinë gjenden në lumenin e glandulave.[87]

Pacientët me adenomatozë polipoze familjare që kanë mutacione në genet adenomatoze polipoze coli (APC) kanë risk të shtuar për kancer gastrik tip intestinal. Kanceri gastrik sporadik intestinal është i lidhur edhe me disa abnormalitete të tjera gjenetike duke përfshirë: Mutacione të B kateninës, një proteinë e lidhur qoftë me CDH1 qoftë me APC. Karcinoma e tipit intestinal ka prirje për të qenë më mirë e diferencuar.[88]

Tumorët e tipit difuz hasen më shpesh tek të rinjtë dhe femrat. Forma familjare të këtij tipi janë identifikuar tashmë dhe njihet lidhja me grupin e gjakut A. Tumoret difuze janë pak të diferencuar me qeliza në formën e unazës me gur. Përhapja transmurale dhe limfatike është e zakonshme, metastazat shfaqen herët dhe prognoza është e keqe. Mbishprehja e proto-onkogjenit c- met është më e madhe në tumoret e tipit difuz, veçanërisht në format e avancuara. Funksioni dhe shprehja e ulur e Kadherinës E (CDH1) e cila është një proteinë transmembranore që merr pjesë në lidhjet ndërmjet qelizave, janë unikë në kancerin gastrik difuz. Në dallim nga tumoret e tipit intestinal gastritis këtu ndeshet më rrallë.

Dallimet në mes këtyre dy tipave mund të evidentoje më mirë në tabelën 1. [87]

Tipi INTESTINAL	**Tipi DIFUZ**
Faktori ambiental	Faktori hereditary
Atrofia gastrike, metaplasia intestinale	Grupi A i gjakut
Meshkuj > Femra	Femra > Meshkuj
Më shumë i diferencuar, formacione gjëndrore	Më pak i diferencuar, qelizat me unazë me gur
Rritje e incidencës me moshën	Prek me shumë moshat e reja
Të qartë	Të paqartë
Shpërndarje homogjene	Shpërndarje transmurale/limfatike
Pak mm jashtë kufijve të dukshëm	Shtrihet në submukozë, larg kufijve të dukshëm
Instabilitet mikrosatelitor	Ulje të E-cadherin

Tabela 1. Dallimet midis tipave kryesore te adenokarcinomave sipas Lauren

Organizata Boterore e Shëndetësisë (OBSH) [49] e ka futur klasifikimin e bazuar në karakteristikat morfologjike:

- *Adenokarcinoma (intestinale, difuze)*
- *Adenokarcinoma papillare*
- *Adenokarcinoma tubular*
- *Adenokarcinoma mucinoze*
- *Carcinoma me qeliza në formë unaze*
- *Carcinoma adenoskuamoze*
- *Carcinoma me qeliza skuamoze*
- *Karcinoma jo e diferencuar*
- *Të tjera*

Përkundër klasifikimeve të shumta sot në perdorim më të gjërë eshte TNM klasifikimi i cili bazohet në shkallën e përparimit të sëmundjës dhe është i rëndësishem për procesin e mjekimit dhe prognozës.

Ky system ka evoluar shpesh dhe nuk është i njëjtë si në Amerikë, Europë dhe Azi.

Në vitin 1960 Union Internationale Contra la Cancrum(UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC), dhe Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) publikuan sistemin e gradifikimit i cili ndërroi disa herë gjatë viteve të fundit. Faktori kryesor që ndikon në klasifikimin TNM është tumori primar(T) dhe shkalla e penetrimit të murit të lukthit (tab, 2, 3, 4).

Madhësia dhe lokalizimi i tumorit primar janë me më pak rëndësi në vlerësimin e prognozës.

Faktori i përfshirjes së nyjeve limfatike (N) ka të bëjë me numrin e atakimit të nyjeve limfatike, ndërsa metastazat (M) në prezencën ose mungesën e tyre në ndonjë organ dhe në vatrën primare.

Vlerësimi stadifikues në aspektin prognostik është i vështirë sepse ai varet edhe nga modaliteti terapeutik, procedurat kirurgjikale dhe mjekimi konservativ. Për këtë arsye sot përdoret edhe koncepti i tumorit rezidual, si shtesë e klasifikimit TNM.

Këtë klasifikim e ka përdorur *Hermanek* në vitin 1994-të duke marrë parasysh tumorin rezidual në regjionin e tumorit primar dhe nyjeve limfatike si dhe numrin rezidual të nyjeve limfatike pas interventit kirurgjikal. [50]

Me RO - shënohet heqja e plotë i tumorit me buzë rezeksioni mikroskopikisht negative

Me R1 - shënohet heqja makroskopikisht e dukshme i tumorit me buzë rezeksioni pozitive mikoroskopikisht.

Me R2 - shenohet heqja jo e plotë e tumorit makroskopikisht e dukshme.

Versioni TNM klasifikimit aktualisht në përdorim është i shtati(7) [51]

T - TUMORI PRIMAR	**Stadi**	**TMN**
• Tx- Tumori primar nuk mund të vlerësohet		
• T0- Nuk ka evidencë të tumorit primar		
• Tis- Karcinoid in situ/ displasia. (Tumor < 0.5mm, pa kalim të lamina propria)	0	Tis N0 M0
T1 - Tumori invadon lamina propria, muskularis mucosae ose submukozën	IA	T1 N0 M0
• T1a- Tumori invadon lamina propria ose muskularis mucosae 0.5 mm - 1 cm;		

• T1b- Tumori invadon submukozën me madhësi < 1 cm.		
T2 - Tumori invadon muscularis propria ose subserosën me madhësi > 1 cm.	IB	T1 N1 M0
• T2a - tumori perfshin muskularis propria		T2a N1 M0
• T2b - tumor perfshin subserosën -		T2b N0 M0
T3 - Tumori depërton në indin lidhor subserozal pa invaduar peritoneumin visceral dhe pa kaluar në strukturat fqinje	II	T1 N2 M0
T4 - Tumori invadon serozën (peritoneumin visceral) dhe indet fqinje		
• T4a - Tumori invadon serozën (peritoneumin visceral)		T2a N1 M0
• T4b - Tumori invadon strukturat fqinje		T2b N1M0
N- LIMFONODUJT REGJIONALË	IIIA	T2a N2 M0
• Nx - Limfonodujt regjionalë nuk mund të vlerësohen		T2bN2M0
• N0 - Pa metastaza të limfonodujve regjionalë		T3N1M0
• N1- Metastaza në 1-2 limfonoduj regjionalë		T4N0M0
• N2 - Metastaza në 3-6 limfonoduj regjionalë		
• N3 - Metastaza në 7 ose më shumë limfonoduj regjionalë		
o N3a - Metastaza në 7 -15 limfonoduj regjionalë	IIIB	T3N2M0
o N3b - Metastaza > 16 limfonoduj regjionalë	IV	T4N1M0
M – METASTAZAT E LARGËTA – T4N2m0		T4N2m0
• Mx - nuk mund të vlerësohen - T4N3M0		T4N3M0
• M0 - Nuk ka metastaza të largëta - T4N3Mo		T4N3Mo
• M1 - Ka Merastaza të largëta – T3N3M1		T3N3M0

Tabela 2 AJCC klasifikimi 6. e revizionuar [49]

T - TUMORI PRIMAR
• Tx - Tumori primar nuk mund të vlerësohet
• T0 - Nuk ka të dhëna për ekzistencën e tumorit primar
• Tis - Karcinoid in situ; Tumor intraepithelial s'ka invasion te laminapropria
T1 - Tumori invadon lamina propria, muskularis mucosae ose submukozën
• T1a - Tumori perfshin lamina propria ose muskularis mucosae
• T1b - Tumori invadon submukozën
T2 - Tumori invadon muscularis propria [a]
T3 - Tumori depërton në indin lidhor subseroza pa invaduar peritoneumin visceral dhe pa kaluar në strukturat fqinje. [b, c]
T4 - Tumori invadon serozën (peritoneumin visceral) dhe indet fqinje [b, c]
• T4a - Tumori invadon serozën (peritoneumin visceral)
• T4b - Tumori invadon strukturat fqinje

Tabela 3 AJCC klasifikimi 7. Revizion Tumori primar (TP)

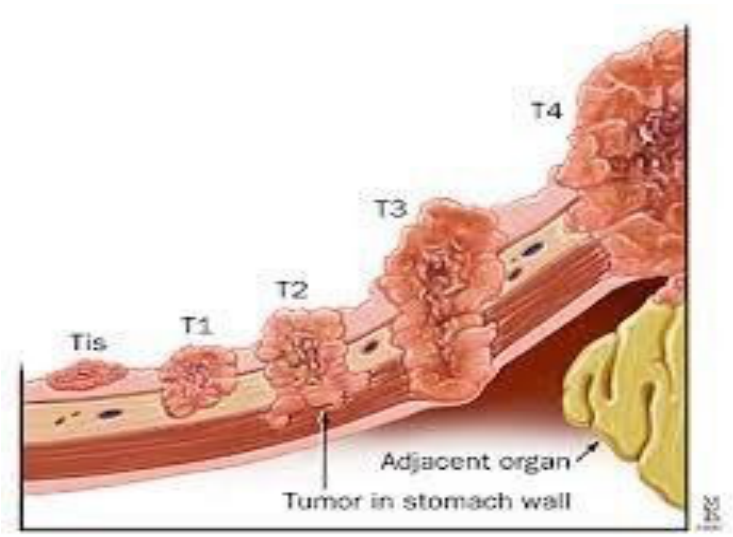


Foto 10. Tumori primar T sipas TNM klasifikimit

NLR– Nyjet Limfatike regionale
• Nx - NLR nuk mund të vlerësohet
• N0 - Nuk ka metastaza në NLR
• N1 - Ka metastaza në 1-2 NLR
• N2 - Ka metastaza në 3-6 NLR
• N3 - Ka metastaza në ≥7 NLR
o N3a - Ka metastaza në 7-15 NLR
o N3b - Ka metastaza në ≥16 NLR

NLR– Metastazat e largëta
• M0 - Nuk ka metastaza të largëta
• M1 - Ka metastaza të largëta

Tabela 4 AJCC klasifikimi 7. Revizion Nyjet limfatike regionale dhe Metastazat

7. Mjekimi i karcinomës së lukthit

Procesi i mjekimit të karcinomës së lukthit është kompleks dhe duhet të jetë muktidisiplinar me përfshirjen e mjekëve specialist të fushës të kirurgjisë, onkologjisë, patologjisë, gastro-enterologjisë dhe radiologjisë dhe vendimet të merren në mënyrë konsultative në harmoni me njohurit më të reja shkencore përkatësisht aplikimin rigoroz të protokolleve të mjekimit.(tabelat 5-11). [52]

Thellësia e invazionit	***Tipi Histollogjik***	***Madhësia***	***Indication***
Mucosa (M)	I differencuar	<2cm	EMR
Mucosa (M)	Të tjera		MG A
Submucosa (SM)	I differencuar	< 1.5cm	MG A
Submucosa (SM)	Të tjera		MG B
EMR = Endoscopic mucosal resection = rezeksion mukozal me endoskopi; MG A = Gastrectomi e modifikuar tip A; MG B = Gastrectomi e modifikuar tip B			

Tabela 5. Indikacionet e trajtimit për sëmundjen e Stadit IA

Gastrectomy	***Lloji i rezeksionit***	***Disseksioni***	***Opsionet***
MG A	< 2/3	D1 + No. 7*	Ruajtje të n. Vagus
MG B	< 2/3	D1 + No. 7, 8a** 9	Ruajtje të Pylorit Laparoscopikisht
Standard***	>2/3	D2	
e shtrirë	>2/3 Rezeksion i kombinuar	D2	D3
** Në cancerin e lukthit me lokalizim në 1/3 e poshtme; **No. 8a noduset gjithashtu duhet të dissekohen; MG A = Gastrectomi e modifikuar tip A; MG B = Gastrectomi e modifikuar tip B;* ****Gastrektomia standarde përfshin gastrektomi proksimale, distale ose totale të shoqëruar me Diseksioni D1, D2, D3 sipas madhësisë dhe vendndodhjes së tumorit.* - *Gastrektomia D1 përcaktohet si diseksion i të gjitha nyjeve të Grupit 1,* - *Gastectomia D2 është përcaktuar si diseksion i të gjitha nyjeve të Grupit 1 dhe Grupit 2.* - *Gastectomia D3 është përcaktuar si diseksion i të gjitha nyjeve të Grupit 1, Grupit 2 dhe Grupit 3.*			

Tabela 6. Tipet e gastrektomive

Thellësia e invazionit	***Madhësia***	***Noduset Limfatike***	***Indication***
T1 (M,SM)	<2.0 cm	N1	MG B
T1 (M,SM)	>2.1cm	N1	Standart
T2 (MP,SS)a		N0	Standart
a-MP = shtresa muskularis propria; SS = Shtresa subserose; MG B = Gastrectomi e modifikuar tip B; Gastrektomia standarde përfshin gastrektomi proksimale, distale ose totale të shoqëruar me Diseksioni D1, D2, D3 sipas madhësisë dhe vendndodhjes së tumorit.			

Tabela 7. Trajtimi kirurgjik për stadin IB

Thellësia e invazionit	***Noduset Limfatike***	***Indication***
T1	N2	Standart
T2	N1	Standart
T3	N0	Standart
Gastrektomia standarde përfshin gastrektomi proksimale, distale ose totale të shoqëruar me Diseksioni D1, D2, D3 sipas madhësisë dhe vendndodhjes së tumorit.		

Tabela 8. Trajtimi kirurgjik për stadin II

Thellësia e invazionit	*Noduset Limfatike*	*Indication*
T2	N2	Standart
T3	N1	Standart
T4	N0	E zgjeruar
Gastrektomia standarde përfshin gastrektomi proksimale, distale ose totale të shoqëruar me Diseksioni D1, D2, D3 sipas madhësisë dhe vendndodhjes së tumorit.		

Tabela 9. Trajtimi kirurgjik për stadin IIIA

Thellësia e invazionit	*Noduset Limfatike*	*Indication*
T3	N2	Standart
T4	N1	E zgjeruar
Gastrektomia standarde përfshin gastrektomi proksimale, distale ose totale të shoqëruar me Diseksioni D1, D2, D3 sipas madhësisë dhe vendndodhjes së tumorit.		

Tabela 10. Trajtimi kirurgjik për stadin IIIB

* Pacientët me M1 lezion(e) me PS** (0–2);
  - Kimioterapia, radioterapia ose kujdesi më i mirë suportiv (operacioni paliative)

* Pacientët me simptoma të rënda, të tilla si hemorragjia, stenoza, dhe kequshqyerja
  - Kirurgji Paliative (rezeksion, bypass, gastrostomy, enterostomy)

*Pacientët me lezione T1-3N3 ose T4N2-3 pa Metastaza:
  - Gastrektomi radikale e zgjeruar

***Statusi i performancës (PS) është një faktor prognostik i pavarur për mbijetesë në pacientët me kancer të avancuar të stomakut*

Tabela 11. Trajtimi kirurgjik për stadin IV

Pa marrë parasysh nivelin e lartë të evidencës negative për diseksion të nodujve limfatik, kirurgët Japonez dhe kirurgët në vëndet Perëndimore [53], akoma favorizojnë D2 disekcionin. GLs Onkologjia Praktike [54]. dhe Rrjeti Kombëtar i Kancerit Gjithëperfshirës në SHBA (National Comprehensive Cancer Network in the United States) (NCCN)gjithashtu rekomandojnë D2 reseksionin për kancerin resektabël të lukthit.

7.1 Mjekimi kirurgjikal i karcinomës së Lukthit

Mjekimi kirurgjikal është aplikuar vetëm në 25-30 % të rasteve. Veprimi më i ndërlikuar është në përcaktimin e stadit të sëmundjes me qëllim të seleksionimit të grupit të pacientëve të përshtatshëm për trajtim kirurgjikal, prej atyre që mund të kenë prognozë të mirë me kimioradioterapi të kombinuar ose me trajtim paliativ.

Qëllimi i trajtimit kirurgjikal është rezeksioni komplet i masës tumorale me status RO, sepse stadi sëmundjes është faktor prognostik me rëndësi për shkallën e mbijetesës.
Bazuar në literaturë në 20-30% e pacientëve në Europë janë me kancer inoperabël dhe vetëm 75% e tyre janë pacientë kirurgjikal dhe nga këto 20 % kanë kancer joresektabël në momentin kur trajtohen me kirurgji, ndërsa 25 % e tyre kanë kancer me buzë të rezekuara positive (R1) ndërsa 20 -30% i nënshtrohen procedurave kirurgjikale kurative paliative [55]
Udhëzimi standard është për procedure kirurgjikale D1 rezeksion me extirpim minimalisht të 15 gjëndrave limfatike [56] (para operacionit merret vendimi për karakterin e ndërhyrjes kirurgjikale ndërsa gjatë operacionit merret vendimi për vetë teknikën e zgjedhur).
Qëllimi i trajtimit radikal kirurgjikal është largimimi i tumorit në kufi mikroskopik të sigurt dhe gjëndrat limfatike të prekura.
Operacioni tek i cili tumori nuk është hequr plotësisht nuk përmirson prognozën prandaj duhet vlerësuar si ndërhyrje kirurgjikale paliative.
Vlerësohet se është e nevojshme që sipas klasifikimit histologjik të Laurenit, kufiri kirurgjikal i rezeksionit është përgjithsisht prej 5 - 10 cm për tipin intestinal, dhe extripimi i më së paku i një grupi të gjëndrave limfatike, mbi ato potencialisht të prekura. [57]
Për karcinomat e 1/3 distale të lukthit, mund të bëhet rezeksioni subtotal apo gastrectomia totale. Disa studime kanë hulumtuar rolin e gastrektomisë totale në raport me gastrektominë subtotale dhe shumica e tyre kanë ardhur në përfundim që gastrektomia totale e domosdoshme për të arritur në buzët rezeksionale adekuate nuk e ngrit shkallën e mbijetesës së pacienteve por mund të rrit shkallën e vdekshmërisë postoperatore. Karcinomat e 1/3 distale të lukthit gati rregullisht kërkojnë gastrektomi, ndërsa karcinomat e pjesës proksimale të lukthit kërkojnë të bëhet ezofagoektomia si procedurë shtesë e gastrektomisë. [58]
Për zgjedhjen e volumit të limfadenektomisë edhe në ditët e sotme diskutohet.

Nyjet limfatike në të cilat drenohet limfa nga lukthi ndahen në;

- *Perigastrike* (kardiale të majta dhe të djathta, përgjatë curvatures minor dhe major, dhe supra dhe infra pylorike)

- *Paragastrike* (përgjatë a. gastrice të majtë, a. hepatica communis, a. lienale, aa. hepatale dhe trunkut celiak)
- *Të largëta* (hepatoduodenale, mbrapa pankreasit, mezenterike, paraezofageale, dhe diafragmale)

Në bazë të këtij grupimi të gjëndrave limfatike edhe diseksioni i tyre ndahet si D1, D2, D3.

Në Japoni rezeksioni i lukthit dhe gjëndrave limfatike përshkruhet si R0 deri R4.

R0 - Rezeksioni nënkupton gastrectominë me diseksion jo të plotë të N1 nyjeve limfatike.

R1 - Rezeksioni nënkupton largimin e plotë të të gjitha nyjeve limfatike.

R2, R3 dhe R4 - Rezeksioni nënkupton gastrectominë me largimin e plotë të nyjeve limfatike N2, N3, N4.

Grupet e nyjeve limfatike të përfshira në R1 dhe R4 reseksionin variojnë në përputhje me lokalizimin e tumorit primar meqënëse nyjet limfatike N1 deri N4 varen nga lokalizimi i tumorit primar. Reseksioni profilaktik i nyjeve limfatike tek të cilat shtrirja e reseksionit rritet për një nivel, nga niveli i verifikuar i përhapjes limfatike (p.sh. R>N) është praktike rutinore në Japoni. [59]

Për dallim nga Japonia në vëndet Europiane grupet e nyjeve limfatike nuk janë të definuara me lokalizimin e tumorit primar por me lokalizim anatomik. Më tutje, kirurgët në SHBA dhe Europe rrallëherë bëjnë limfadenektomi profilaktike të zgjeruar.

Në vend të kësaj ata më shumë preferojnë që së bashku me reseksionin e preparatit të largojnë nyjet limfatike perigastrike.

Në Europë:

- *Rezeksioni R0* - bazohet në largimin jo të plotë të nyjeve limfatike perigastrike.
- *Rezeksioni R1* - nënkupton largimin e plotë të nyjeve limfatike perigastrike.
- *Rezeksioni R2* - nënkupton gastrectomin me largimin e nyjeve limfatike perigastrike dhe arterieve kryesore të lukthit.
- *Rezeksioni R3* - nënkupton R2 reseksionin dhe largimin e nyjeve limfatike përgjatë trunkut celiak.
- *Rezeksioni R4* - nënkupton rezeksionin R3 me largim të nyjeve limfatike paraaortale [58]

Autorët Japonez kanë publikuar rezultatet e mbijetesës më të mirë kur aplikohet limfadenektomia e zgjeruar. [60, 61]

Në vendet Perëndimore, studimet retrospektive dhe prospektive të randomizuara në numër të kufizuar të pacienteve nuk kanë arritur të tregojnë përparësi të D2 limfadenektomisë ndaj asaj D1.

Studimet klinike të randomizuara prospektive për D1 dhe D2 limfadenektominë e përhapur tek rezeksioni i lukthit në popullsine jo japoneze jane të kryera ne Holandë (dhe të botuara në British Medical Research Council. [62, 63]

Në këtë studim ishin të përfshirë 780 pacientë me karcinomë të lukthit të zgjedhur sipas rastësisë dhe të cilet i'u ishin nënshtruar gastrektomisë me limfadenektomi të limituar të N1 nyjeve limfatike (D1, 380 pacientë) dhe gastrektomise së zgjeruar me N2 diseksion të nyjeve limfatike (D2, 331 pacientë).

Për fat të keq, përkundër tentimeve të standardizimit të ndërhyrjes kirurgjikale, ndodhen shumë devijime prej protokollit standard që rezultoi me mbulimin e çfardo dallimi ndërmjet dy procedurave kirurgjikale.

Pacientët e nënshtruar D2 kishin shkallë më të lartë të sëmundshmërisë (43%: 25%) dhe vdekshmërisë (10%: 4%) se pacientët që u realizua D1 limfadenektomia, derisa shkalla e mbijetesës 5-vjeçare në të dy grupet ishte përafërsisht e njëjte (45%: 47%).

Studimet në Britaninë e madhe me 400 pacientë ngjashëm të randomizuara gjithashtu treguan shkallë të lartë të sëmundshmërisë (46%: 28%) dhe vdekshmërisë (13%: 6,5%), ndërsa shkalla e mbijetesës 5-vjeçare ishte e njëjtë (33%: 35%).

Autorët konstatuan që shkalla më e lartë e vdekshmërisë tek pacientët me D2 limfadenektomi mund të eliminojë çfardo efekti pozitiv në shkallën e mbijetesës tek D2 procedura.

Numri i pacientëve në raport me operatorët dhe kohëzgjatjen e studimit ishte i ulët.[64]

Analiza e studimeve të lartëpërmendura tregoi përparësi të limfadenektomisë së zgjeruar por pa rritje të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë [65, 66].

Studimet retrospektive nuk kanë treguar efekt të D3 limfadenektomia në shkallën e mbijetesës në raport me D2 limfadenektominë dhe për këtë arsye kjo temë është aktuale edhe në ditët e sotme.[67]

Për arsye se kishte nyje limfatike përgjatë arteries splenike histologjikisht të vërtetuara si pozitive një kohë është kryer në menyrë rutinore edhe splenectomia.
Por, splenectomia profilaktike nuk tregoi shkallë të rritur të mbijetesës së pacienteve me stad të njëjtë të sëmundjes por pa splenectomi por vetëm rritje të shkallës së sëmundshmërisë të gastrektomisë kurative [68]
Rezeksioni i pjesës distale të pankreasit tregon të njëjtin efekt të vdekshmërisë të rezeksionit kurativ. Për këtë arsye splenektomia dhe pancreatektomia distale mund të sjellë komplikime shtesë dhe nuk konsiderohen si mënyra rutinë të trajtimit [69]
Rezeksioni i organeve fqinje (lieni dhe pankreasi) është i indikuar në rastet e invazionit direkt nga tumori primar. Një prej studimeve të mëdha, i cili ka analizuar rezultatet e mjekimit kirurgjikal në SHBA është ai i iniciuar nga ACS *(American College of Surgeons)* në të cilin ishin të përfshirë 18365 pacientë me karcinomë të lukthit, ndërsa rezultatet e fituara ishin të ngjashme me ato të vendeve perendimore. [70]
Nyjet limfatike gastrike dhe perigastrike ishin të përfshira në diseksion në 47-49% të rasteve dhe të atakuara nga karcionoma në 67% të rasteve. Numër me i vogël i pacientëve i'u nënshtruan diseksionit të nyjeve limfatike ekstragastrike përfshire atë celiake (14%), të arteries hepatike (6%) dhe arteies splenike (8%) të rasteve. Metastazat ishin prezente në 57% të nyjeve limfatike celiake dhe 37 % në ato splenike dhe të aa. hepatica communis.
Mortaliteti operator 30 ditor për gjithë grupin ishte 7,2%.
Shkalla totale e mbijetesës pas reseksionit ishte 19% (50%, 29%, 13% të 3% për pacientët TNM stadi I-rë, II-të, III-të dhe i IV-tët). Pacientet me stadin I-rë ku tumori ka përfshirë 1/3 e mesme të lukthit, kishte buzë të pastra të rezeksionit, dhe kishte shkallën më të mirë të mbijetesës (61%).
Vetëm 14% të pacienteve që i'u nënshtruan diseksionit të nyjeve limfatike të trunkut celiak që është limfadenektomia minimale e nevojshme për R2 reseksionin sipas kritereve Japoneze.
Krahasimi me të dhënat retrospektive të grumbulluara në 56 qendra Japoneze theksojnë dallime në prognoze dhe klasifikim.
Të dhënat e ACS tregojnë një incidencë më të ulët në stadin I-rë (17% ne raport me 34%) dhe incidencë më të lartë në stadin III-të dhe IV-tët (66%: 52%). Për çdo stadium në veçanti dhe

shkalla e mbijetesës 5-vjeçare të pacientëve të operuar ishte më e lartë në Japoni (56%: 19%). Rezultatet e ACS studimit ishin më të dobëta se në disa instutucione të veçanta në SHBA [70].

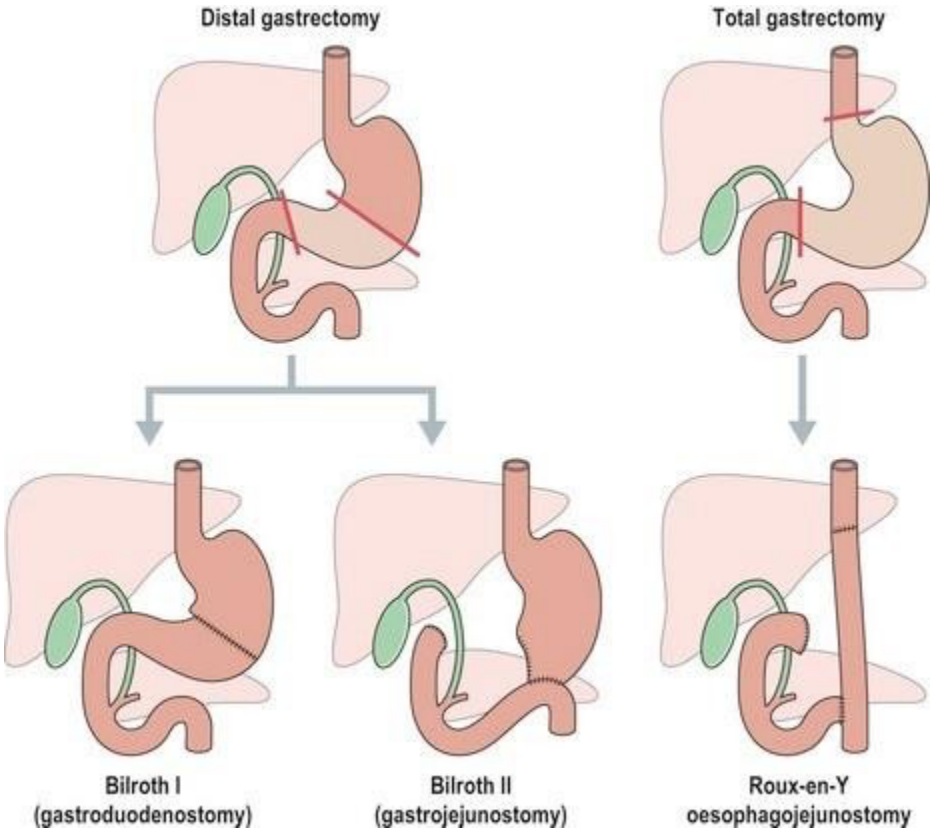


Figura 3. Llojet e operacioneve të karcinomës së lukthit (marre nga internet www. cancerhelp.org.uk)

7.1.1 Kimioterapia Adjuvante

Përkundër që deri më sot janë bërë disa studime të randomizuara të cilat tregojn përfitime *(benefite)* për jetëgjatësinë kur aplikohet kimioterapia adjuvante (*preoperatore dhe postoperatore)* dhe kimioradioterapia edhe më tutje nuk ekziston koncensus për zgjedhjen më të mirë dhe qasjen optimale.

Të dhënat prej studimeve Japoneze janë trimëruese ku kimioterapia adjuvante konsiderohet standarde dhe fillohet menjëherë postoperative ose intraoperative, ndërsa në vëndet perëndimore

terapia e tillë fillohet në periudhën postoperatore pas rezeksionit kurativ dhe e cila nuk ka treguar ndonjë benefit.
Aktualisht kjo terapi sot nuk rekomandohet jashtë kujdesit të shtuar të studimeve klinike të kontrolluara [71]
Rezultatet preliminare të disa studimeve të caktuara tek të cilat është përdorur kimioradioterapia e kombinuar, kanë treguar disa rezultate me interes për shkallën e mbijetesës veçanarisht për ata me D2 limfadenektomi joadekuate.
Për shkak të rezultateve të dobëta të aplikimit të KTA postoperative, në vëndet perendimore aplikimi i KTA preoperative po fiton me shumë rëndësi me qëllim të uljes së stadit të përparimit të tumorit *(eng. downstaging).*
Përdorimi i kimioterapisë intraperitoneale pas rezeksionit të lukthit ka kuptim në rastet e metastazave peritoneale masive si pikë primare në recidivat e sëmundjes. Autopsia ka treguar se 50 % të pacientëve kanë metastaza peritoneale evidente ndonjëherë si vend i vetëm i diseminimit.
Studimi Britanik MAGIC ishtë i pari që është përpjekur të studiojë rolin e kimioterapisë perioperative në kuptim e DFI dhe OS. me aplikimin e protokollit me 6 cikle të ECF në krahasim me pacientët vetëm të operuar në stadin II-të dhe III-të. [72]

7.1.2 Kimioradioterapia Adjuvante

Disa studime në Japoni dhe SHBA kanë treguar përparim në shkallën e mbijetesës dhe frekuencë më të ulët të paraqitjes së recidivave në rastet kur pacientet janë trajtuar me kimioterapi postoperatore të kombinuar me radioterapi.
Në një studim në SHBA ku ishin të përfshira 116 qëndra mjekësore ishin trajtuar 566 pacientë (275 –me kirurgji dhe 281-me kimioradioterapi).
Të gjithë pacientet kishin RO rezeksion, nuk ka evidencë për limfadenektomi…

Në grupin e I-rë (kirurgjikal) shkalla e mbijetesës ishte 26 muaj, ndërsa në grupin e II-të (me kimioradioterapi postoperative) ishte 40 muaj-
Në SHBA kimioradioterapia postoperative është procedure standard në mjekimin e të sëmurëve me N1 dhe N2 status, invazionin seroz dhe vijë rezeksionale pozitive.
Në kohët e fundit po aplikohet RT elektronike intraoperative pasi që ka më pak rrisk
të sekrecionit postradicional dhe efekte anësore.

7.1.3 Kimioterapia paliative

Në SHBA më tepër së 50% të pacientëve në momentin e dignostifikimt janë joresektabël ndërsa më tepër se 80% e pacientëve me mjekim radikal kirurgjikal zhvillojnë metastaza lokoregjionale ose të largëta.
Ripërseritja ndodh në disa vënde si indin perigastrik, lukthin e mbetur, gjëndrat limfatike, hapsirën retroperitoneale.
Karcinoma metastatike e lukthit është sëmundje e pamjekueshme. Afërsisht 2/3 e pacienteve me diagnozë me sëmundje joresektabile së bashku me rastet e metastazave përbëjnë kontigjentin tek të cilët përdoret kimioterapia palliative.

7.1.4 Strategjia e re në mjekimin e karcinomave të lukthit

Përkundër rezultateve të përmirësimit pas përdorimit të kimioterapisë mbijetesa mesatare e pacientëve me karcinomë të avancur të lukthit dhe metastaza nuk kalon mbi një vit. Për këtë në faza të ndryshme të hulumtimit të terapisë molekulare studimet orientohen në disa drejtime:

- Inhibimi i faktoreve të rritjes (antitrupa monoklonal)
- Inhibitorët e angiogjenezës (cetuximab)
- Inhibitorët e ciklit qelizor (Gefitinib, Ciklinkinaza)
- Inhibitorët e invazionit te indeve
- Inhibimi i neovaskularizimit (Bevacizumab)

II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E HULUMTIMIT

2.1 Qëllimi i hulumutimit

Qëllimi i hulumtimit është:

1) Analizimi i faktorëve prognostik:

-mosha,

-gjinia,

-lokalizimi i tumorit,

-tipi histologjik,

-stadi i semundjes (TNM),

-infiltrimi i nyjeve limfatike,

2)Evidentimi i faktorëve të rriskut tek karcinoma e lukthit.

3) Krahasimi i shkallës së mbijeteses totale në grupet e pacienteve me karcinomë të lukthit te cilët kishin të kombinuar kimioterapi dhe kirurgji dhe tek pacientet vetëm me intervenim kirurgjik.

2.2 Objektivat Specifike të hulumtimit

Hulumutimi synon të vlerësojë dhe analizojë faktorët prognostik si; mosha, gjinia, lokalizimi i tumorit, hystopatologjia, klasifikimi TNM dhe klasifikimi Borrman i kancerit të lukthit, përhapja e tij në nyjet limfatike metastatike, stadifikimin histopatologjik dhe ndikimin e saj në taktikën trajtuese dhe me ndikim në shkallën e mbijetesës 5-vjeçare tek pacientët e operuar.
Krahasimi i shkallës së mbijetesës totale në grupet e pacientëve me karcinome të lukthit të cilët kishin të kombinuar kimioterapi dhe kirurgji me pacientët vetëm me intervenim kirurgjikal.

III. METODOLOGJIA

3.1 Lloji i Hulumtimit

Studimi është i tipit të kombinuar si retrospektiv dhe prospektiv. Ai merr në studim pacientët me kancer lukthi të cilët u trajtuan dhe u ndoqën me kontrolle të rregullta deri në 5 vjet pas trajtimit.

3.2 Popullata në hulumutim

Ne hulumtim u përfshin 115 pacientë me kancer të lukthit, te cilet u regjistruan për një periudhë 10 vjeçare. Mosha mesatare e pacientëve të ndjekur ishte 56,7 ±13,2 vjeç

3.3 Përzgjedhja e pacientëve

Të gjithë pacientët që janë të përfshirë në këtë studim ishin të hospitalizuar në dy qendra mjekësore klinike të kirurgjisë në periudhën prej janarit 2009 deri në janar të vitit 2018 dhe atë në:

1. Qendrën Klinike Universitare në Prishtine-Departamenti i Kirurgjisë,
2. Spitali Rajonal në Ferizaj-Departamenti i Kirurgjisë.

Kriter për përfshirjen në studim ishte rezultati patohistologjik i verifikuar i karcinomës së lukthit.

Kriteret për mospërfshirjen në studim ishin:

- prezenca e malinjitetit në ndonje organ tjeter,
- dokumentacioni jokomplet mjekësor,
- ndonjë shkak tjetër i vdekjes gjatë kohës së observimit.

Në studim ishin të përfshirë 115 pacientë që i plotësonin kriteret.

Këta pacientë u ndanë në dy nëngrupe në raport me aplikimin e kimioterapisë adjuvante dhe llojin e rezeksionit kirurgjikal (gastrectomi totale dhe subtotale).

Kur ishin të plotësuara kushtet për trajtim kirurgjikal insistimi ishte për rezeksion gastrik.

Lokalizimi i tumorit përcaktoi edhe llojin e rezeksionit gastrik si më poshtë:

- Nëse tumori ishte i lokalizuar në 1/3 e sipërme behej gastrektomia totale,
- Nëse tumori ishte i lokalizuar në 1/3 e mesme bëhej gastrektomia totale ose distale.
- Nëse tumori ishte i lokalizuar në 1/3 e poshtme bëhej gastrektomia distale.

Rezeksion kurativ ishte i definuar kur kirurgu hiqte në tërësi masën tumorale makroskopike me buzë të lira histologjike. Në rezeksion gjithashtu ishin të përfshira edhe omentum minus dhe majus dhe gjëndrat limfatike perigastrike në bllok [5]
Në D2 limfadenektomine përfshiheshin largimi i nyjeve limfatike përreth stomakut dhe arterieve hepatike, splenike, dhe celiake (Niveli N2 anatomik sipas sistemit Japonez [5, 7]

Preparatet histopatologjike u trajtuan në dy qendra të Instituteve Patologjike me definim të qarte të buzëve të rezekuara (margjina) të preparatit, në kuptimin e prezencës ose mosprezencës së masës tumorale dhe u definuan si;

1. Me margjina pozitive
2. Me margjina negative.

Pankreatiko-splenektomia distale nuk u bë në mënyrë rutinore përveç se në rastet kur tumori përfshinte edhe bishtin dhe trupin e pankreasit dhe lienin.
Në rastet me prezencë të faktoreve të inoperabilitetit të karcinomes gastrike si:

- lëngu i lirë peritoneal
- metastazat e shumta dhe të dukshme në hepar,
- me përfshirje të nyjeve limfatike të largëta,

u kryen procedura operative paliative.

Si trajtim paliativ u konsideruan rastet e operuara me prezencë të margjinave pozitive të preparatit histologjik por pa limfadenektomi të përgjithshme.

3.4 Analiza statistikore

3.4.1 Përkufizimi i Variableve (Ndryshorëve)

Përkufizimi i variableve (ndryshorëve) të përfshirë në studim paraqitet më poshtë sipas kontigjentit përkatës (popullatës së përfshirë në studim):mosha, gjinia, përdorues alkoli, duhanpirës, pozitiviteti i Helikobacter pylori, lokalizimi i tumorit, madhësia e tumorit, margjinat e rezeksionit, klasifikimi Borrman dhe TNM,
lloji i gastrektomisë, tipi histologjik, prania e noduleve limfatik metastatike,dhe stadi patologjik.

Preparatet histologjike janë përshkruar dhe studiuar sipas rregullave të përgjithshme të studimeve Japoneze për kancerit gastrik. [5]
Klasifikimi sipas TNM është bërë sipas UICS's të vitit 1997. [4]

Të dhënat histopatologjike u klasifikuan në dy tipe:

1. *Të diferencuara ose intestinale* (adenokarcinoma tubular ose papillare)
2. *Të padiferencuara ose difuse* (Adenokarcinomat e keqdiferencuara, Karcinomat me qeliza në formë unaze - signet-ring cell carcinoma, dhe adenocarcinoma mucinoze) [10]

Periudha postoperatore është evindentuar për të përcaktuar shkallën e sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë për secilin grup gjatë kohës së trajtimit në spital dhe përmes pyetjeve telefonike deri në momentin e vdekjes.
Vdekshmëria operatore është shënuar si gjendje gjatë tërë periodhës së vëzhgimit.

3.4.2 Analiza Statistikore

Të gjitha të dhënat e mbledhura u hodhën në kompjuter në programin Microsoft-Excel, nga ku më pas u eksportuan në SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0, program në të cilin u realizua e gjithë analiza statistikore.
Për të gjitha variablet (ndryshorët) kategorike (nominale përfshi shkallën binare/dikotomike dhe ordinale), u llogaritën numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse.
Paraqitja e të dhënave u krye me anë të tabelave të thjeshta dhe të përbëra si dhe përmes grafikëve të tipit bar-diagramë, linearë dhe grafikë me sipërfaqe. U konsideruan sinjifikante vlerat e $p \leq 0.05$.
Për të gjitha variablet numerike kur të dhënat që i nënshtroheshin shpërndarjes normale u llogaritën mesataret aritmetike ± deviacionet standarte përkatëse.
Kurba kumulative (grumbulluese) e mbijetesës është llogaritur sipas *metodës Kaplan dhe Meier.*

Vlerësimi i shkallës së përhapjes së tumorit është bërë në bazë të AJCC klasifikimit të vitit 2002 me ndjekje 5-vjeçare të pacientëve pas operacionit sipas një programi standard me anamnezë, ekzaminim fizik, analiza laboratorike, USG dhe CT abdominale në çdo 1 vit.
Qëllimi ishte të matet koha e mbijetesës pas operacionit e cila u definua si koha prej datës së operacionit deri në datën e vdekjes për shkak të karcinomës së lukthit.
Kriteret për vlerësimin e sëmundjes rekurente ishte vërtetimi patohistologjik i malinjitetit, masa tumorale e palpueshme dhe analiza e mara nga ekzaminimet radiologjike.
Intervali pa semundje *(eng. disease-free interval - DFI)* është definuar si koha prej operacionit deri tek data kur është vërtetuar recidivimi(rishfaqja).
Recidivë lokale është definuar si masë në fushën operative apo regjionin e anastomozës.
Sëmundja e përhapur (prezenca e metastazave) është definuar si paraqitje e tumorit jashtë fushës operatore dhe nënkupton metastazat në abdomen, hepar, pulmone, tru dhe kocka.
Mjekimi operator në formën e gastrektomisë nënkupton gastrektominë totale me D2 limfadenectomi me vërtetim histopatologjik negativ të buzëve të rezekuara dhe mungesë të metastazave lokale dhe të largeta. (RO rezeksioni).
Të dhënat e vazhdueshme janë treguar si vlera mesatare (SD), vlerat joparametrike janë prezentuar si vlera mediane me besueshmëri 95% në intervalin e vlerave.
Variablat kategorike janë paraqitur me përqindje. Analiza statistikore krahasuese është bërë me ndihmen e *(χ^2)chi-squared test* për të dhënat cilësore.
Analiza e mbijetesës është bërë me ndihmën e *metodës Kaplan-Meier* ndërsa *log-rank testi* është shfrytëzuar për krahasimin e kurbës së mbijetesës.
Ndikimi i pavarur i faktorëve të riskut për paraqitje të recidivave dhe vdekshmërisë janë të shprehura si *rrezik relative (eng. odds ratio)* me interval të besueshmërisë prej 95%.
Për të dhenat satitistikore me rëndësi është marrë vlera $P < 0.05$.
Rezeksioni kirurgjikal me anë të laparatomisë se hapur është bërë nga kirurgët me përvojë.

Fibrogastroskopia u aplikua për të gjithë pacientët e studiuar dhe u krye duke përdorur xhel xylocaine 15% si një anestetik lokal. Të paktën tetë biopsi u morën më pas nga zonat e dyshuara në secilin pacient, të cilat u fiksuan në 10 % formalinë në temperaturën e dhomës dhe më vonë u përpunuan për histopatologji.

Materiali i biopsisë u mor edhe nga mukoza normale për përcaktimin e Helicobacter pylori. ***Për testimin e Helicobacter pylori***, u bë testi i shpejtë i ureazës 90% me specifikim 90% ku ndryshimi i ngjyrës nga e verdha në të kuqe brenda një periudhe kohore prej 15-20 minutash konfirmoi praninë e H. pylori.

Aplikimi i kimioterapisë është bërë në pajtim me vendimin e konsultës onkologjike me kriteret e moshës, gjendjes klinike, TNM statusin, dhe pëlqimin e pacientit. Kimioterapia është aplikuar me protokollin e Mayo Clinic si: Leukovorin 200 mg/m2 D1-D5 + 5-FU 370 mg/m2 me antiemetik përkatës në ciklin 4 javor.

IV. REZULTATET

- Nga 115 pacientë të perfshirë në studim 68 ishin (M) meshkuj (59,14 %) dhe 47 ishin (F) femra (40,86%).
- Mosha mesatare e pacienteve në studim ishte 56,7 ±13,2.

Pacientet ishin të ndarë në dy grupe:

- Në grupin I-rë ishin të perfshirë 64 pacientë; [M - 38 (59,37%) dhe F 26 (40.63%)]
- Në grupin e II-të ishin të përfshirv 51 pacientë; [M-30 (58.82%) dhe F - 21 (41,17%)].

Vlera mesatare e moshës në grupin I-rë ishte 54.7 vjeç, ndërsa në grupin e II-të ishte 58.1vjeç.

Në grupin e I-rë 31(48,43%) e rasteve ishin në stadin II-të dhe III-a, ndërsa 33(45,09%) e rasteve ishin në stadin e III-b dhe IV-tët.

Në grupin e II-të 23 (45,09%) e rasteve ishin në stadin II-të dhe III-a, ndërsa 28 (54,91%) e rasteve ishin në stadin III-b dhe IV-tët.

Në mes grupeve nuk kishte dallim sinjifikant përsa i përket stadit të sëmundjes.

		Grupi I-rë	***Grupi II-të***
Gjinia	M	38 (59,37%)	30 (58,82%)
	F	26 (40,63%)	21 (41,7%)
Mosha (Vitet)			
Mesatarja		54,7 ±9,0	58,1 ±10,30
Rang (diapazoni)		36-78	38-79
Stadi i sëmundjes	II-të, III-a	31 (48,43%)	23 (45,09%)
	IIIb, IV-tët	33 (51,57%)	28 (54,91%)

Tabela 12. Karakteristikat e pacientëve

Për lehtësinë e studimit dhe për të vlerësuar moshën më të prekur ne grupuam në 8 dekada pacientët e studiuar. Grup mosha më e prekur është 51-70 vjeç e cila përfshin rreth 61.6% të pacientëve. (tab 13)

Grupmosha	10-20	21 - 30	31-40	41-50	51-60*	61-70*	71-80	81-90
Nr. Pac.	1	2	8	18	31	40	13	2
%	0.8	1,7	6.9	15.6	26.9	34.7	11,3	1.7

*+ ** Grupmosha 51-70 vjeç përfshin 71(61.6%) të pacientëve

Tabela 13. Shperndarja e pacienteve sipas grupmoshave

Në studimin tonë H. pylori ishte pozitiv në 103 (89.5%) raste të cilat pas ekzaminimit histopatologjik me karcinomë gastrike me incidencën më të shpeshtë në nëntipin e zorrëve (93.6%) e ndjekur nga tipi difuz (81.6%), sipas klasifikimit Lauren.
Prania e infeksionit H. pylori është e ndryshme në studimin tonë dhe u gjet gjatë procedurës FGS me këtë shpërndarje sipas nëntipeve histopatologjike që kishim këto të dhëna:

- - në tipin intestinal me 59 (92.1%) pacientë;
- - në tipin difuz 27 (84.4%);
- -në tipin e papërcaktuar 19 (31%).

- Lidhur me faktorët e riskut si duhanpirja dhe përdorimi i alkolit kishim këto të dhëna:

- *duhanpirësit*, në studimin tonë i ndamë në tre grupe:

a) nuk kishin përdorur kurrë duhan - 21 (18.2%) [M - 8 (6.9%): F - 13 (11.3%)];

b) kishin mbi 5 vjet lënie të duhanit - 26(22.7%), [M - 21 (18.2%): F - 5 (4.5%)];

c) ishin duhanpirës në kohën e diagnostikimit - 68 (59.1%) [M - 63 (54.6 %): F - 5 (4.5 %)]; (Tab.12)

-përdoruesit e alkoolit në studimin tonë i kemi ndarë *në tre grupe:*

a) nuk kishin përdorur kurrë alkool - 22 (19.1%) [M - 14 (12.1%): F - 8 (7.0%)];

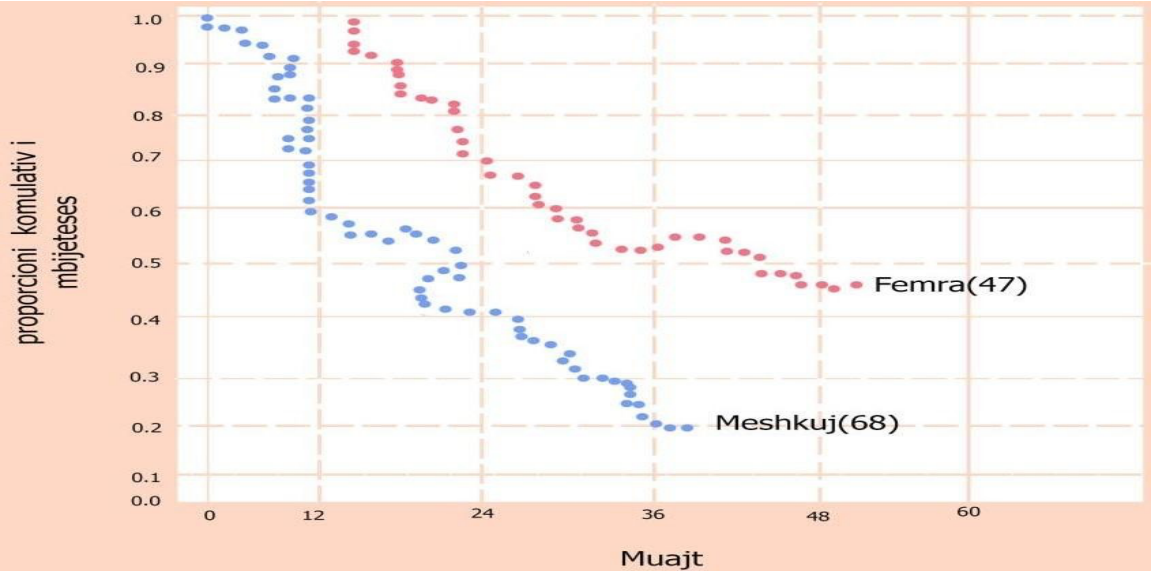
b) kishin përdorur ndonjëherë alkool - 45 (39.2%), [M - 33 (28.6%): F - 12 (10.6%)];

c)kishin përdorur alkool çdo ditë - 48 (41.7%) [M - 45 (39.1%): F - 3 (2.6%)]; (Tab. 2)

	M		F		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Përdorues Duhani						
a) Asnjëherë	8	6.9	13	11.3	21	18.2
b) Kishin 5 vite që e kishin ndërprerë	21	18.2	5	4.5	26	22.7
c) në kohën e vendosjes së diagnozës	63	54.6	5	4.5	68	59.1
Përdorues Alkoli						
a) Asnjëherë	14	12.1	8	7.0	22	19.1
b) Ndonjëherë	33	28.6	12	10.6	45	39.2
c) çdo ditë	45	39.1	3	2.6	48	41.7

Table 14. Shpërndarja e të dhënave për duhanpiresit dhe përdoruesit e alkoolit

- Vlerat mediana të mbijetesës totale për tërë popullatën e hulumtuar në të dy grupet për meshkujt ishte 33 muaj ndërsa për femrat 40 muaj. Në studimin tonë janë përfshirë 115 pacientë dhe kanceri i stomakut prek të dy gjinitë me preferencën e meshkujve me një raport 4: 1 (M; F), [M - 92; (80%): F - 23 (20%)].



Grafiku 1. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me gjininë

Të sëmurët meshkuj treguan shkallë më të ulët mbijetese në raport me femrat ku koeficienti p= 0.01388. DFI tek pacientet femra ishte 29 muaj ndërsa për grupin e pacientëve meshkuj ishte 23 muaj. Nuk u vertetua dallim sinjifikant për DFI në raportin e gjinisë së pacientëve (Log rank = 1,500, p> 0,05) (Grafiku 1)

- Sipas lokalizimit të kancerit të stomakut në studimin tonë (tab 15), pacientët u ndanë në tre grupe:

-Grupi A - me lokalizim në kardia ishte 18 (15.7%); M - 11 (61.1%); F - 7 (38.9%),

-Grupi B - me lokalizim në korpusin e stomakut ishte 53 (46%); M - 35 (66 %); F - 18 (34 %),

-Grupi C - me lokalizim në pjesën antrale të stomakut ishte 44 (38.3%); M - 29 (66 %); F - 15 (34 %);

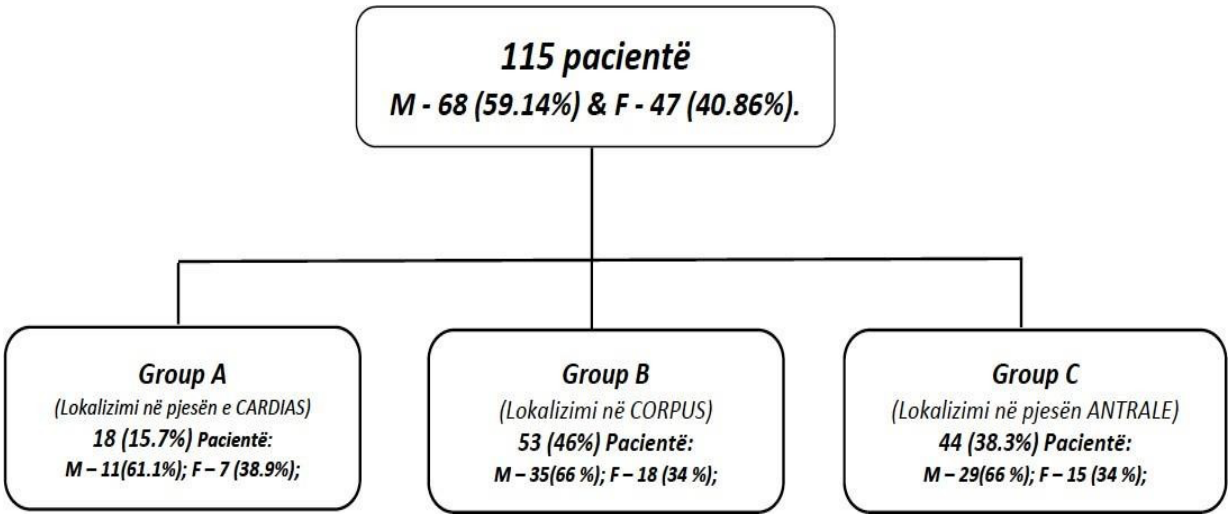
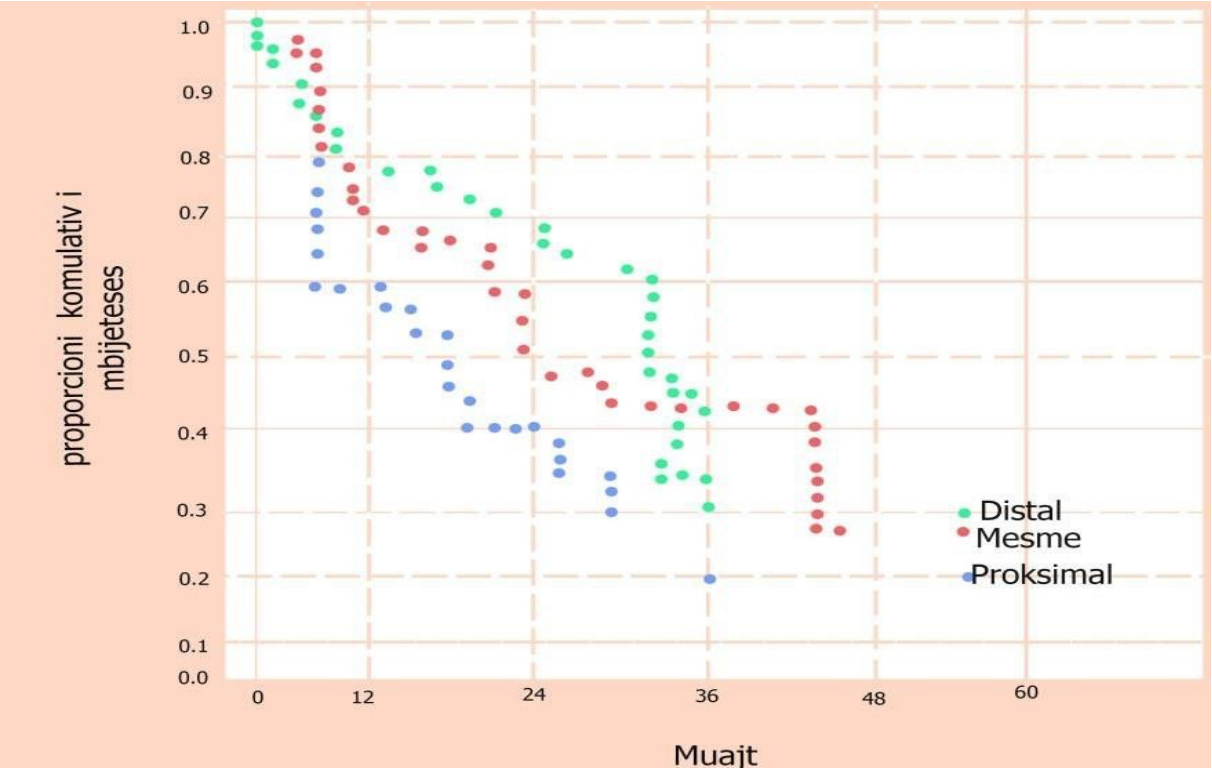


Tabela 15- Shpërndarja e të dhënave sipas lokalizimit të kancerit të stomakut



Grafiku 2. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me lokalizimin e kancerit te lukthit

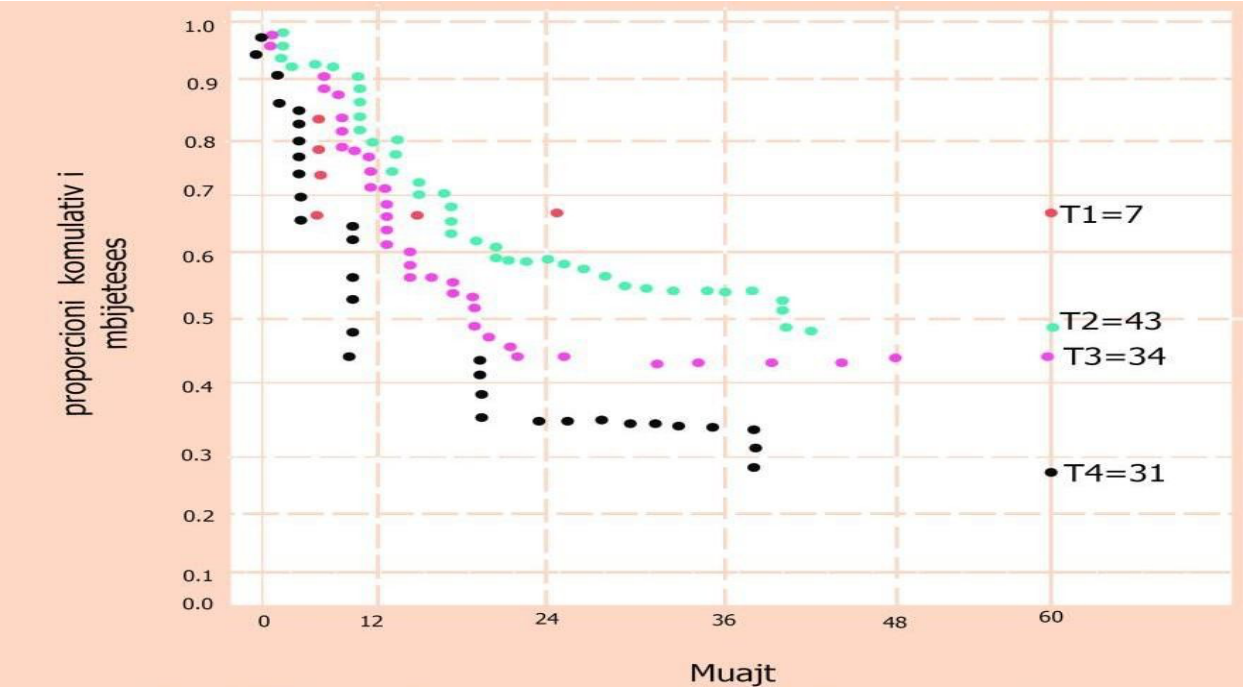
Të semurët që kishin lokalizim në pjesën proksimale të lukthit treguan shkallë më të ulët mbijetese ku koeficienti ishte p = 0.073.*(Grafiku 2)*

- Sipas fazës së Tumorit (TMN), pacientët u ndanë në dy grupe:

  Grupi I përfshiu 64 pacientë [38 meshkuj (59.37%) dhe 26 femra (40.63%)];

  Grupi II përfshiu 51 pacientë [(30 meshkuj (58.82) dhe 21 femra (41.17%)].

  Vlera mesatare e moshës në grupin I-rë ishte 54.7 vjet, ndërsa në grupin II ishte 58.1 vjet. Në grupin e I-rë, 31 pacientë (48.43%) ishin në stadin 2 dhe 3a, ndërsa 33 pacientë (45.09%) ishinnë fazat 3b dhe 4. Në grupin II-te 23 pacientë (45.09%) ishin në stadin 2 dhe 3a, ndërsa 28 pacientë ishin në fazat 3b dhe 4 (54.91%). (tab 12)

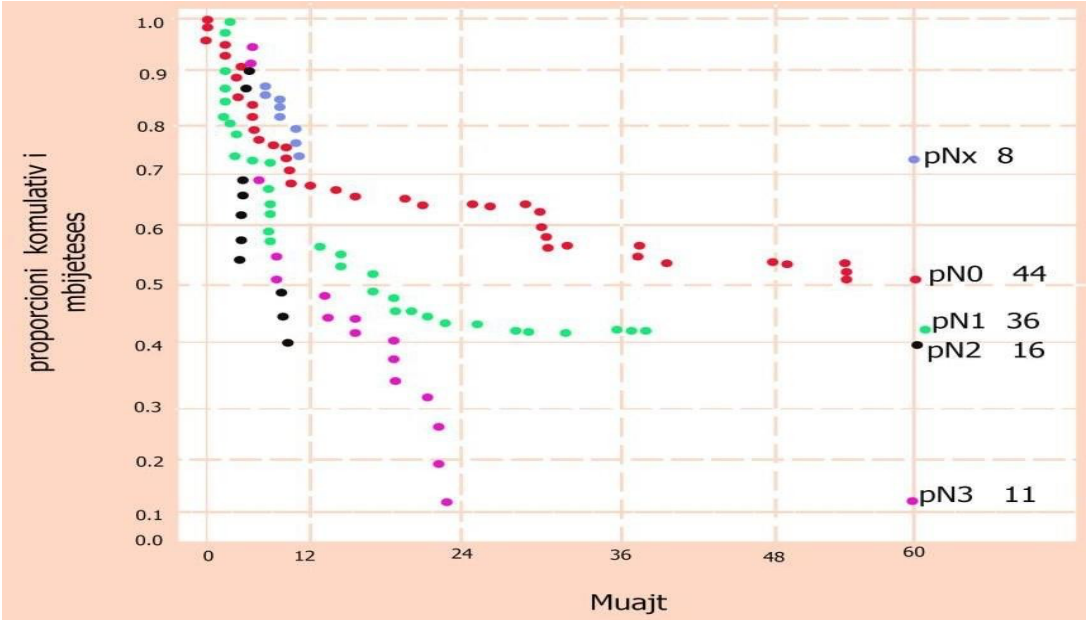


Grafiku 3. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me stadin e kancerit

Të semurët që kishin stad më të avancuar të lukthit treguan shkallë më të ulët mbijetese ku koeficienti ishte p = 0.00374.*(Grafiku 3)*

Në të dy grupet mbijetesa totale ishte më e mirë tek pacientet në stadin II-të dhe III-a (mediana në grupin e I-rë ishte 43.0 muaj, ndërsa në grupin e II-të ishte 42 muaj), në krahasim mbijetesën totale të pacientëve që ishin në stadin e III-b dhe IV-tët (mediana në grupin e I-rë ishte 24 muaj, ndërsa në grupin e II-të 24.0 muaj).

Analiza e pacientëve në stadin II-të dhe III-a tregoi se s'ka dallim në DFI ndërmjet grupit I-rë dhe II-të. Gjithashtu i njëjti konstatim vlen edhe për OS ndërmjet dy grupeve për stadin II-të dhe III-a.



Grafiku 4. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me stadin e kancerit

- Të semurët që kishin stadin N më të madhe kanë shkallë mbijetese statistikisht më të shkurtër ku koeficienti ishte p = 0.0035.*(Grafiku 4)*

Pamja makroskopike e kancerit të stomakut përcaktohet në klasifikimin japonez të karcinomës gastrike [8] në lidhje me klasifikimin e Borrmann si më poshtë:

Tipi 0 (sipërfaqësor), tipik për tumoret T1; në studimin tonë ishte 5 (4.3%), pacientë.

Tipi I (masa), tumoret polipoide të kufizuar ashpër nga mukoza përreth; në studimin tonë ishin 20 (17.3%) pacientë.

Tipi II (ulcerative), tumoret e ulçeruar me kufij të ngritur të rrethuar nga një mur i trashë i stomakut me kufij të qartë në studimin tonë ishin 40 (34.7%) pacientë,

Tipi III (ulcerative infiltrative), tumore të ulçeruara me kufij të ngritur të rrethuar nga një mur i trashë i stomakut pa kufij të qartë, në studimin tonë ishin 35 (30.4%) pacientë.

Tipi IV (infiltrative difuze), tumore pa ulcera të theksuara ose margjina të ngritura, muri gastrik është i trashur dhe i nxitur dhe margjina është e paqartë; në studimin tonë ishin 15 (13.3%) pacientë.

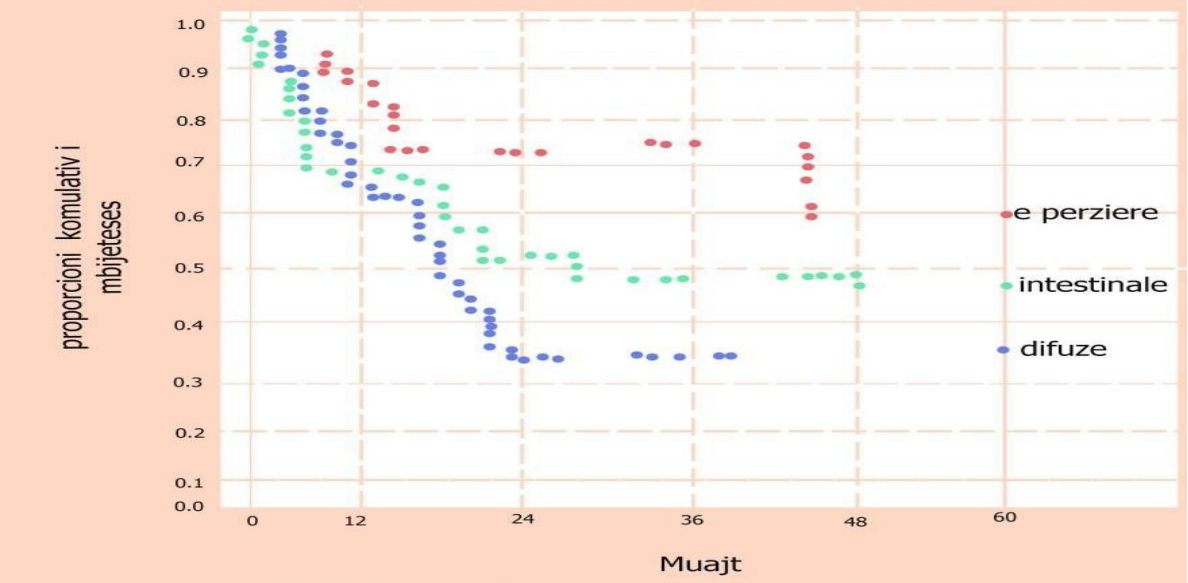
Tipi V (i paklasifikueshëm), që nuk mund të klasifikohen në asnjë nga llojet e mësipërme. [9]

Të dhënat histopatologjike u klasifikuan (Lauren 1965) në tre lloje:

Lloji I - I diferencuar ose intestinal (adenokarcinoma tubulare /papilare) me 64 pacientë (55.6%).

Lloji II - Të padiferencuar ose të shpërndarë (adenokarcinoma e diferencuar dobët, karcinoma e qelizave të shenjës ose adenokarcinoma mukoze), me 32 (27.8%) pacientë.

Lloji III - i papërcaktuar (përzierjet e dy llojeve të mësipërme) me 19 (16.8%) pacientë.



Grafiku 5. Mbijetesa 5 vjeçare në raport me klasifikimin histopatologjik (Lauren 1965)

- Të semurët në hulumutimin tonë në bazë të tipit histopatologjik (difuz, intestinal dhe i perzier - sipas Lauren) nuk treguan sinjifikance statistikore në shkallën e mbijetesës ku koeficienti ishte p = 0.031435.*(Grafiku 5)*

Në vlerësimin se a kanë të dhënat histopatologjike ndikim në mbijetesën e përgjithshme është gjetur se nuk ka dallim sinjifikant statistikor për OS.

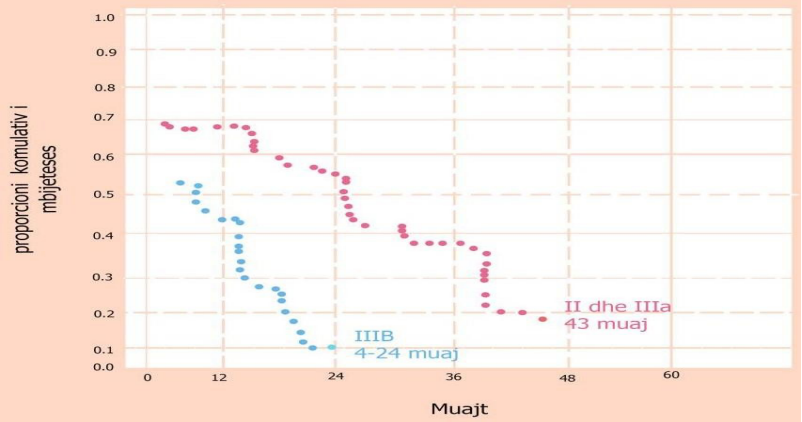
Te pacientet me karcinome difuze të lukthit kishin medianen OS 33 muaj, ndërsa mediana OS tek pacientet me tip intestinal të karcinomes ishte 36 muaj ((Log rank = 1,130; p > 0,05).

- Eshte gjetur dallim i rëndësishem statistikor për mbijetesen totale në grupen e pacienteve që pranuan kimioterapi ne raport me stadin e semundjes.

Periudha pa shenja të sëmundjes (*eng. disease free interval - DFI*) për pacientet e grupit të I-rë ishte 35,1±18,8 muaj, ndërsa mbijetesa totale *(eng. overall survival - OS)* ishte 39,7±17,3muaj.

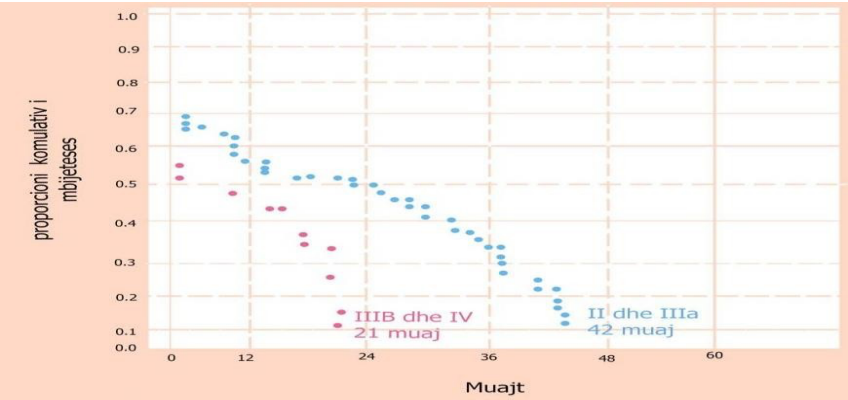
Në grupin e II-të periudha DFI ishte 32,1±19,6 muaj, ndërsa OS 38,1±17,1 muaj.

Është vertetuar që ekziston dallim i rëndësishen statistikor në mes dy grupeve për DFI (p > 0,05),



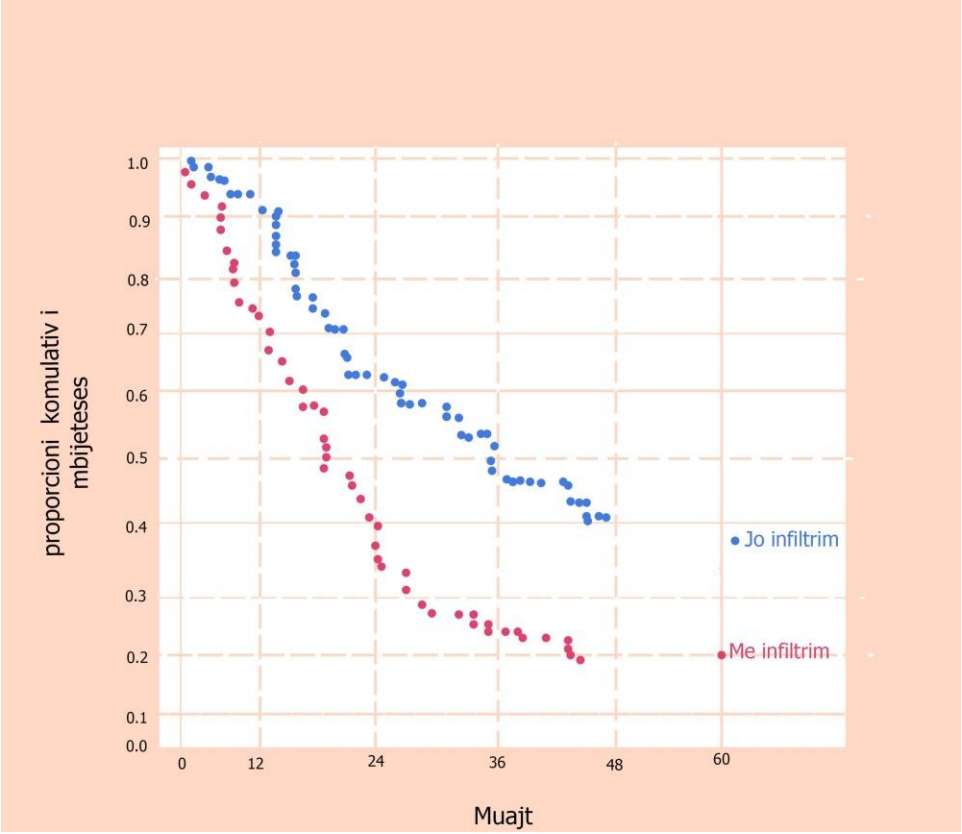
Grafiku 6. Mbijetesa 5 vjeçare në pacientet që moren Kemioterapi në raport me stadin e sëmundjes (II dhe IIIa 43 muaj, ndërsa IIIB 4-24 muaj)

Në humulutimin tonë u gjet dallim i rëndesishëm statistikor në kohëzgjatjen e periodës pa shenja të sëmundjes në grupet që kanë marre kimioterapi në raport me stadin e sëmundjes në mbijetesën totale e cila ishte më e lartë në grupin e pacienteve me kimioterapi, në krahasim me ato që nuk kane perdorur kimioterapi paraoperatore *(Grafiku 6)*



Grafiku 7. Mbijetesa totale (eng. overall survival –OS) në grupin e pacientëve që nuk kanë përdorur KT në raport me stadin e sëmundjes (II i IIIa- 42 muaj, IIIb i IV-21 muaj)

- Nga rezultatet e studimit tonë u gjet lidhje statistikore e rëndësishme e shkallës së mbijetesës në grupin e pacientëve që nuk kishin përdorur kimioterapi paraoperatore, në raport me stadin e sëmundjes e cila ishte më e ulët në grupin e pacientëve tane të marrë në studim në krahasim me ato që kishin përdorur kimioterapi paraoperatore (Log rank = 13,280; p < 0,01) *(Grafiku 7)*



Grafiku 8.Të treguarit e mbijetesës 5 vjeqare në bazë të infiltrimit të nyjeve limfatike

Koment:Të sëmurët tek të cilët tumori kishte infiltrim limfatik kishin dallim të rendësishëm statistikor të shakllës së mbijetesës në raport me të sëmurët që nuk kishin infiltrim të nyjeve limfatike.

IV. DISKUTIMI

Ekziston një spektër i larmishëm i incidencës mesatare të moshës së pacienteve me kancer të lukthit të raportuar në pjesë të ndryshme të botës ku mund të veçojmë sa vijon:
-në vendet perëndimore ishte 71 vjeç (në SHBA),
- në vendet aziatike, në Japoni ishte 61 vjet [73]).
Në studimin tonë mosha mesatare ishte 58.5 +/- 11.8 vjet, e cila ishte shumë e ngjashme me studimin e bërë në SHBA. [74,115]
Raporti meshkuj me femra ishte 1.4: 1.
Incidenca mesatare e kancerit të stomakut është 32.1 për 100,000 tek meshkujt dhe 13.2 tek femrat. Në Amerikën e Veriut kjo incidencë është 5.6 për 100,000. Shkalla është më e ulëta në Afrikën Veriore dhe Lindore me vetëm 4.7. Koreja ka incidencën më të lartë kombëtare me pothuajse 60 për 100,000 raste të reja në vit për meshkujt, ndërsa normat e incidencës së grave janë më të ulëta (vetëm 25 për 100,000 në Kore)[74, 75].
Studimi ynë tregoi se grupmosha më e prekur ishte 51-70 vjeç, e cila përfshinte rreth 61.3% të pacientëve dhe e cila mund të jenë për shkak të shpërfilljes së dietës në formën e ushqimit turshi, dietës me proteina të lartë dhe pirjes së duhanit [115].
Kelley dhe J. M. Duggan në një përmbledhje të 18,365 pacientëve nga Kolegji Amerikan i Kirurgëve rendisin simptomet si mëposhtë
-humbje peshe (66.6%),
-dhimbje barku (51.6%),
- nauze/vjellje (34%),
-anoreksi (32%) dhe
- melena (20.2%) [77]

Studimi ynë zbuloi se dhimbja e barkut (60.8%) ishte simptoma më e zakonshme pas humbjes së peshës (48.6%), dispepsi (40%), anoreksi (35.6%), nauze / vjellje (30.4%), dhimbje pas ngrënies (33.9%), dhe melena (16.5%).

Raporte të ndryshme zbuluan rritje progresive proksimale të kancerit të stomakut dhe rënie shoqëruese të kancerit distal të stomakut në botën perëndimore [77, 78].
Raportet nga vendet aziatike ishin të kundërta. Popullsia japoneze dhe koreane kishin incidencën mbizotëruese të kancerit të stomakut në kardia ndërsa në studimin tonë trupi ishte i përfshirë kryesisht (46%) i ndjekur nga antrum (38%) dhe fundus (16%). [115]
Qurieshi et al.tregoi se në popullatën indiane incidenca e kancerit në stomakun proksimal, të mesëm dhe distal ishte përkatësisht 42%, 6.2%dhe 45.7% [80].
Shfaqja mikroskopike e kancerit të stomakut në studimin tonë si lezioni ulcerativ ishte 58 (50.4%) pacientë, i ndjekur nga lezionet polipoide 33 (28.8%) pacientë, dhe lezionet ulceroproliferative 24 (20.8%) pacientë. Një studim tjetër i bërë nga *Kabir et al*. tregoi se lezioni ulcerativ ishte 56%, lezionet ulceroproliferative 10%, dhe lezionet polipoide 34% [81].

Në studimin tonë të dhënat ishin 64 (55.6%) për tipin intestinal, me 32 (27.8%) pacientë për tipin difuz, dhe me 19 (16.8%) pacientë për llojin e papërcaktuar.
Afridi et al. tregoi se të dy (66.6%) pacientë kishin nëntip të përhapur, 20% kishin nëntip të zorrëve dhe 13.3% limfoma gastrike [86].
Në studimin tonë grup mosha më e prekur është 51-70 vjeç dhe e cila përfshin rreth 61.6% të pacientëve. [115]
Howlader et al. në një studim të rasteve të diagnostikuara midis 2005 dhe 2009 në Shtetet e Bashkuara afërsisht 1% e rasteve ndodhën midis moshës 20 dhe 34 vjeç ndërsa 29% ndodhën midis 75 dhe 84 vjeç [88]. Gjatë kësaj periudhe, mosha mesatare ishte 70 vjec [12].
Në studimin tonë janë përfshirë 115 pacientë, dhe kanceri i stomakut prek të dy gjinitë me preferencën e meshkujve me një raport 1.4: 1 (M; F). *Brown et al.* gjetën se kanceri i stomakut, tek meshkujt ka një shpeshtësi më të lartë në ato me lokalizm në Cardia (5X) dhe jo në Cardia GC (2X) në krahasim me femrat [12].

Arsyet për dallime të tilla nuk janë të qarta. Ekspozimet mjedisore ose profesionale mund të luajnë një rol, estrogjenet mund të mbrojnë kundër zhvillimit të kancerit gastrik. *Sheh et al.* të gjetura tek gratë, menopauza e vonuar dhe rritja e pjellorisë mund të ulin rrezikun, ndërsa barnat anti- estrogjene p.sh., tamoxifen mund të rrisin normat e kancerut gastrik [89]. *Sipponen et al.* zbuluan se këto hormone mund të sigurojnë mbrojtje kundër kancer gastrik gjatë viteve pjellore të grave por efekti i tyre zvogëlohet pas menopauzës kështu që femrat zhvillojnë GC në një mënyrë të ngjashme me meshkujt megjithëse me një vonesë 10 deri në 15 vjet pas homologëve të tyre meshkuj [90].

Në studimin tonë H. pylori ishte pozitiv në 103 (89.5%) raste të cilat pas ekzaminimit histopatologjik me karcinomën e stomakut me incidencën më të shpeshtë në nëntipin intestinal (93.6%) e ndjekur nga tipi difuz (81.6%), sipas klasifikimit Lauren.

Në 1994, H. pylori u klasifikua si kancerogjen i klasës I-rë nga Agjencia Ndërkombëtare për Hulumtimi mbi Kancerin. [91]

Ne hulumutimet e *Parsonnet & Howson et al.* nga pjesë të ndryshme të botës treguan lidhje lineare midis kancerit të stomakut dhe infeksionit H. pylori [92, 93].

Mukaisho et al. në studimin e tyre të treguar në 90% të rasteve nëntipi jo kardiak shoqërohet me H. pylori [94]. Në popullatën e përgjithshme, sipas *Gonzales et al.* evidentoise infeksioni me H. pylori arrin afërsisht 60%, por në pacientët me GC, është më i zakonshëm (84%) apo edhe i pashmangshëm (GC jo-kardiake). [95]

Lidhur me duhanpirësit, në studimin tonë i ndamë në tre grupe: a) nuk kishin përdorur kurrë duhan - 21 (18.2%) [M - 8 (6.9%): F - 13 (11.3%)]; b) kishin mbi 5 vjet lënie të duhanit – 26 (22.7%), [M - 21 (18.2%): F - 5 (4.5%)]; c) ishin duhanpirës në kohën e diagnostikimit - 68 (59.1%) [M - 63 (54.6 %): F - 5 (4.5 %)]; (Tab. 14)

Një meta-analizë e studimeve të kohës *Ladeiras-Lopes et al.* tregoi se rreziku i GC ishte rritur me vetëm 60% (RR: 1.6) te burrat që pinin duhan dhe 20% (RR: 1.2) te gratë që pinin duhan në krahasim me joduhanpirësit dhe janë gjithashtu më të dobët tek ish-duhanpirësit [114].Rreziku i GC është më i ulët tek duhanpirësit e mëparshëm në krahasim me duhanpirësit e rastit, dhe duhanpirësit me konsum më të lartë të cigareve (> 20 cigare në ditë) janë në rrezik më të lartë të GC. [96]

Ndërsa studimet ndryshojnë, *Cook et al.* në përgjithësi të dhënat e grumbulluara sugjerojnë se pirja e duhanit është një faktor rreziku për GC kardiake dhe jo kardiake [97].

Nishino dhe të gjithë. është treguar se rreziku i GC është rritur me 60% te meshkujt dhe duhanpirësit femra në krahasim me jo duhanpirësit. [98]

Në rastet tona të regjistruara kemi bërë identifikimin e përdoruesve të alkoolit, duke i ndarë në tre grupe: a) nuk kanë përdorur kurrë alkool - 22 (19.1%) [M - 14 (12.1%): F - 8 (7.0%)]; b) ndonjëherë kishin përdorur alkool - 45 (39.2%), [M - 33 (28.6%): F - 12 (10.6 %)]; c) kishte alkool të përdorur çdo ditë - 48 (41.7%) [M - 45 (39.1%): F - 3 (2.6%)]; (Tab. 14)

Në studimin tonë ne zbuluam se meshkujt janë përdoruesit më të shumtë të alkoolit dhe pjesa e tyre që konsumojnë alkool çdo ditë me rreth 41.7%, [87] që nuk bën shumë ndryshim me ata që kanë përdorur ndonjëherë alkool në 39.2% të rasteve, çfarë qëndron jashtë është numri i grave që përdorin alkool me 13% të rasteve të marra në studim, të cilat janë të sinkronizuara me të dhënat e literaturës si më poshtë; *Marcos-Prieto et al.* treguan se një individ me konsum alkool të rrezikshëm, pavarësisht nga mosha. [99]

Në studimin e tyre *Kim MH et al*. ka gjetur se përdorimi i alkoolit është me rrezik të lartë dhe duhet të konsiderohet si një nga faktorët e rrezikut që mund të kontribuojë në paraqitjen e kancerit gastrik [100].

Matsuo K et al. evidentuan se njerëzit me në një rrezik më të lartë të kancerit të lukthit janë të lidhura me përdorimin e alkoolit, edhe me sasinë e alkoolit të konsumuar [101]

Karcinoma e lukthit është një nga semundjet malinje më të shpeshta në botë dhe shkaku i dyte i vdekshemërisë prej tumoreve malinj. Mortaliteti dhe incidence e lartë e kanë rendit këtë patologji në nivel të lartë të interesimit të shkencës mjekësore me qëllim të rritjes së mbijetesës pas terapisë.

Hulumtimi tregoi se terapia neoadjuvante me 5-FU protokollin tek të sëmurët me karcinomë të lukthit të stadit IIIb dhe IV nuk ka ndikim shtesë në shkallën e mbijetesës (mediana ishte 18.0 muaj tek grupi I dhe 14.0 muaj tek grupi II)

Ajo gjithashtu nuk ndikon në OS në stadin IIIb dhe IV (mediana ishte 24.0 muaj tek grupi I dhe 21.0 muaj tek grupi II-të. Këto rezulatate tregojne nevojen e rishikimit të protokoleve të trajtimit me kimioterapi të të sëmureve në stadin IIIb dhe IV. Rezultatet jane në pajtim me hulumtimet nga literature boterore [102, 103]. Gjithashtu punimi tregoi që rezultati HP nuk ka ndikim me rëndësi në shkallën e mbijetesës.

Në të dy grupet (te operuar dhe të mjekuar me terapi adjuvante ose vetëm të operuar) shkalla e përgjithshme e mbijetesës është me e mirë te pacientët me stadin II dhe IIIa (mediana në gr e I-rë ishte 43.0 muaj në grupin e dytë ishte 42 muaj) në krahasim me pacientët e stadit III b dhe IV (mediana për gr I-rë ishte 24.0 muaj dhe grupi II me 24.0 muaj). Qellimi i aplikimit të kimioterapise adjuvante është që të eliminoj mikrometastazat eventuale pas mjekimit radikal kirurgjik (RO) dhe të përmisoj shkallën e mbijetesës totale dhe zgjatjen e periodës pa shenja të sëmundjes (eng. disease free survival – DFI),

Viteve të fundit është bërë hulumtimi i efektit të kimioterapeutikeve të ndryshëm në prevencen e paraqitjes së recidivave. Aplikimi i kimioterapisë adjuvante dhe kimioradioterapisë mbetet ende kontravers përkunder studimeve te shumta të randomizuara në Evrope, Japoni dhe SHBA. Hulumtimi Magic tregoi përmisime në kuptim të DFI dhe OS kur përdoret protokoli ECF (epirubicin, cisplatin, 5FU) para dhe pas operacionit tek pacientët me karcinom të lukthit dhe pjesës distale të ezofagut. [104]

Studimi Francez ACORD, tregoi që aplikimi para operacionit i kimioterapise (5-FU dhe Cisplatin) jep rezultat të rëndësishme në zgjatjen e periodës së paraqitjes së recidivave dhe përmisimin e shkallës së mbijetesës në krahasim me pacientët tjerë. Shkalla e mbijetesës 5-vjecare ishte 24 % tek pacientet vetëm të operuar ndërsa tek ata që u aplikua ky protokol shkalla e mbijetesës pesëvjecare ishte 38% [105].

Hulumtimi në Korenë Jugore me titull CLASIC, në të cilin ishin të percjellur pacientet e operuar me karcinome te lukthit te stadit II dhe IIB, tregoi se mjekimi me kapecitabin dhe oksiplatin (XELEODA), e zvogëlon rrezikun për 34% brenda 5 vjeteve krahasuar me pacientet që kishin vetem operacion. [106]

Pacientet me karcinome të lukthit që kanë rrezik të lartë të paraqitjes së recidivave kanë edhe benefitin më të lartë për shkak të marrjes së terapisë neoadjuvante, por për fat të keq nuk kanë dobi prej protokolit 5 –FU [107].

Në hulumtimin tonë stadi i sëmundjes dhe numri i gjëndrave pozitive limfatike të gjetura ishin faktor i rëndësishem prognostik, derisa mosha, të dhënat histopatologjike dhe tipi i operacionit nuk u treguan si faktor të rëndësishem prognostik. Stadi i përparuar i sëmundjes (stadi II dhe III shkalla e mortalitetit ishte 55, 2 %, ndërsa në stadin III dhe IV të gjithë pacientët kishin vdekur) dhe numri i madh i gjëndrave pozitive limfatike (me vlerë mesatare nga 5,2 deri 8,8) ishin faktor i rëndësishem për ecurin letale. Këto rezultate janë në përputhshmeri me studimet klinike te autorit *Chen et al*. [108].

Faktor të rëndesishem prognostik për shkallën e mbijetesës janë prania e: nodujve limfatike metastatikë, invazioni i serozës, prezenca lëngut peritoneal, e margjinave positive të resekcionit, metastazave hepatike, mosha e pacientit, madhësia e tumorit dhe invazioni limfatik.

Shkalla pesëvjecare e mbijetesës tek gastrektomia distale është 51,78 % për dallim nga gastrektomia totale me 30.05 %.

Dy elementë të rëndësishme prognostike si klasifikimi i tumorit rezidual (RO, R1 dhe R2) dhe margjinat resektive të tumorit (positive ose negative) tregojnë dallime sinjifikante në shkallën e mbijetesë pesëvjecare dhe deshmojnë se kjo patologji e trajtuar nga ekipet e kirurgeve të specializuar është me interes për pacientin [69]

Stadi patologjik (p TNM), madhsia e tumorit dhe kemoterapia perioperative janë faktoret që kanë ndikim sinjifikant në prognozen e karcinomës së lukthit pas operacionit radikal kirurgjikal. [74,75]Autor të shumtë theksojne se:

1. *Noduli limfatik metastatic*
2. *Tipi i operacionit*
3. *T2 thellesia e invasionit të murit të lukthit*
4. *Humbja e më shumë se 10 kg janë faktore të prognozes së keqe*

Parametrat që lidhen me komplikimet postoperative nuk kanë ndikim në shkallën e mbijetesës.

Disa studime tregojnë që numri total i nodujve limfatik të disekuar nuk ka influence në mbijetesen e pacienteve por numri i nodujve limfatik metastatik është faktor i prognozes së keqe të kancerit të lukthit. [72] (tab. 16, 17)

	+E	U	M	L	Whole	TOTAL
IA	*71.4 (7)*	*88.0(225)*	*95.1(910*	*93.0(854)*	*100.0(8)*	*93.4(2004)*
IB	*68.8(21)*	*82.5(163)*	*91.0(300)*	*86.6(243)*	*57.1(7)*	*87.0(734)*
II	*44.9(28)*	*63.7(117)*	*72.7(200)*	*66.1(198)*	*66.6(19)*	*68.3(562)*
IIIA	*33.7(30)*	*44.6(137)*	*57.0(150)*	*53.0(167)*	*17.0(25)*	*50.1(509)*
IIIB	*21.7(24)*	*26.2(73)*	*35.4(71)*	*35.2(98)*	*10.1(28)*	*30.8(294)*
IV	*16.1(40)*	*17.1(120)*	*23.2(92)*	*13.6(152*	*11.0(67)*	*16.6(440)*
TOTAL	*35.9(150)*	*61.3(835)*	*82.6(1723)*	*74.8(1712)*	*25.6(154)*	*73.7(5044)*

Të dhënat jane marë nga regjistri kombëtar i cancer-it gastric (1991)
Numrat në kllapa tregojnë numrin e pacientëve. U – Upper = superiore; M – middle = medium; L – lower = inferior; 1/3 e stomakut; Whole = komplet stomaku; _E= I perfshirë esophagus-i

Table 16. Shkalla e mbijetesës pesëvjeçare në pacientët e trajtuar me gastrectomy standard (D2 dissection) në raport me madhësine e tumorit [49]

		Mbijetesa 5 - vjeçare (%)					
		T1		***T2***	***T3***		***T4***
Autorët	***Nr. i pacientëve***	***M***	***SM***	***PM***	***SS***	***SE***	***SI SEI***
Noguchi (Japan)	3143	94	87	75	51	23	5
Maruyama (Japan)	3176	95	87	82	65	34	14
Boku (Japan)	238	-	-	90	-	42	29
Baba (Japan)	142	-	-	55	-	34	32
Hermanek (Germany)	977	84	75	73	40	24	25
Shiu (SAD)	246	-	-	56	-	32	-
Bozzetti (Italy)	361	82	69	38	-	-	-
MSKCC (United States)	944	91	-	56	-	26	-

M-mukoza; MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PM - lamina muscularis propria; S2 - invazioni i serozës; SE - qeliza tumorale në kavitetin peritoneal; SEI- të ekzistuarit e njëkohshëm të SE dhe SI; SI - infiltrimi i indeve përreth; SM - submukosa; SS - subseroza, TNM - tumori, nodusi, metastaza.

Tabela 17. Shkalla e mbijetesës pas kirurgjisë kurative në raport me stadin e sëmundjes [109, 112]

Studimet e shumta kanë treguar se nuk ka dallim në mbijetesë në mvartësi të tipit të resekcionit përderisa margjinat janë negative.
Studimet e shumta treguan se gastrektomia totale ishte një faktor prognostik negativ i pamvarur i mbijeteses.
Nevojiten studime të kontrolluara për të verifikuar këto indikacione si; pTNM faza, madhësia e tumorit, kimioterapia perioperative jane faktorë të rendesishëm që ndikojne në prognozën e karcinomës së lukthit pas operacionit radikal dhe kimioterapia preoperative i kontribuon rritjes së shkallës së mbijetesës. [110, 111, 113]
Autor të ndryshëm theksojn se rreziku për përfundim letal është më i lartë se 70% kur ka më tepër se tri nyje limfatike pozitive.
Pacientët që kanë më tepër se tre nyje limfatike pozitive tregojnë rrezik relative për përfundim letal dy herë më shumë se ata që kanë më pak se tre nyje limfatike, ndërsa ata që kanë 5 nyje limfatike pozitive tregojnë shkallë të rrezikut tre herë më të lartë, ndërsa kur identifikohen tetë nyje limfatike positive kanë katër herë rrezik më të lartë të perfundimit letal.[114]
Prandaj këtu vlen të potencohet rëndësia e diagnostifikimit të hershëm dhe operacionit radikal kirurgjik të hershëm sepse radikaliteti dhe ekstensiviteti i operacionit ka efekt të rëndësishëm në shkallën e mbijetesës.
Efekti i terapisë neoadjuvante ende është i diskutueshëm prandaj hulumtimet duhet të hapin dilemat terapeutike rreth kësaj problematike në kuptim të shkallës e mbijetesës por edhe kualitetin e jetës tek pacientet me karcinomë të lukthit.

Ne studimin tonë nuk kemi të dhëna për mortalitetin operator.
Në literature kjo e dhënë është midis 3-5 %. Në artikullin Chang Gung ky mortalitet është 3,3 % dhe kur pacientet ndahen në grupin kurativ dhe paliativ shkalla e mortalietit operativ është më e lartë në grupin paliativ. [70]

VI. PERFUNDIMET

Kanceri i stomakut prek të dy gjinitë me preferencën e meshkujve me një raport prej 1.4: 1 (M; F). Grup mosha më e prekur është 51-70 vjeç e cila përfshin rreth 61.3% të pacientëve. Në varësi të lokalizimit të kancerit të stomakut, pjesa më e prekur e studimit tonë ishte trupi i stomakut (46%), pjesa antrale 38%, pjesa kardiake me 15.7%. Simptomat tipike në pacientët tanë përfshihen; Dispepsi 46 (40%); Humbja e oreksit 41 (35.6%); Dhimbje barku 70 (60.8%); Nauze/ vjellje 35 (30.4%); Dhimbje pas ngrënies 39 (33.9%); Humbje peshe 56 (48.6%); Melena 19 (16.5%).

Në lidhje me faktorët e rrezikut ne mund të konfirmojmë se zbulimi i hershëm i kancerit të stomakut është jetik në parandalimin e tij. Ndër faktorët e rrezikut të ndryshueshëm që favorizojnë shfaqjen e kancerit të stomakut dhe varen nga pacienti janë:marrja e moderuar e alkoolit, lënia e duhanit dhe mbajtja e një peshe normale, mbajtja e një diete të ekuilibruar; dhe ato që varen nga trajtimi mjekësor: Çrrënjosja e H. pylori, duke marrë parasysh trajtimin dhe rivlerësimin e duhur për raste të dyshimta.

Protokolli që më së shpeshti përdoret në vendet Perendimore për kimioterapi adjuvante postoperative për mjekimin e karcinomës së lukthit pas operacionit kurativ potencial (D2 gastrektomise) është monoterapia me 5-fluorouracil.

Rezultatet tona tregojnë që kimioterapia adjuvante nuk ka ndonjë rol të rendesishem mbijetesën totale të pacientëve të operuar, dhe nuk e zgjat as periudhen pa shenja të sëmundjes (DFI).

Është gjetur vetëm në 10% zvoglimi i rrezikut të përfundimit letal dhe rishfaqjes së sëmundjes në rastet kur baza e kimioterapeutikëve të përdorur është preparati i platinës.

Aplikimi i protokolleve të kimioterapeutikëve të kombinuar ka jo vetem probleme farmako-kinetike por edhe sociale për shkak të gjëndjes ekonomike dhe çmimit të shtrenjtë të tyre.

Shkalla e lartë e recidivitetit të sëmundjes malinje pas rezeksionit kirurgjikal tregon nevojën e aplikimit të terapisë së kombinuar të kimioterapeutikeve adjuvant me radioterapi.

Në fund duhet theksuar që aplikimi i monoterapisë me 5-FU përkunder përparësive farmako-ekonomike dhe nivelit të ulët të toksicitetit nuk ka ndonjë përparësi dhe efekt pozitiv sinjifikant.

VII.LITERATURA

1 .(M Dragoviq,Z Gerziq Hirurgija Medicinska knjiga 1998 Beograd ,fq 1307
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 08/04/2014.
3. Haenszel W. Migrant studies, in Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds): Cancer Epidemiology and Prevention, pp 194–207. Philadelphia, WB Saunders, 1982. Jan 21;12(3):354-62
4. Mladen Stulhofer ,Kirurgija Probavnog Sustava ,drugo izdanje ,Medicinska naklada Zagrem 1999 str 181
5. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006
6. Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, Cook LS, Weiss NS. The incidence of gastric carc inoma in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control 1999;
7. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H Risch HA, Vaughan TL, Chow WH. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1277-84.
8. Kranenbarg EK, van de Velde CJ. Gastric cancer in the elderly. Eur J Surg Oncol.1998;24(5):384 -90.
9. Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Kim NK, Heo DS, Lee JK, et al. Incidence estimation of s tomach cancer among Koreans. J Korean Med Sci. 1991 Mar;6(1):7- 14.
10. Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. Gastric cancer among the Japanese in Hawaii. Jpn J Cancer Res. 1995 Oct;86(10):916-23
11. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastr ic cancer. Semin

Radiat Oncol. 2002;12(2):111-27.
12. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Surg Oncol Clin N Am. 2002 Apr;11(2):235 -56
13. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. Gut. 2002 Mar;50(3):368-72.
14. Lauren P. The two histological main types of gastric Carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand.1965;64:31 -49.
15. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet. 1975 Jul 12;2(7924):58-60.
16. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. Int J Surg Pathol. 2006 Jan;14(1):21-33. 17.(Dupont JB ,Lee JR .Adenocarcinoma of the stomach .Review of 1497 cases .Cancer 1978;41;941-947
18. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. Int J Cancer.2004 May 1;109(5):737-41.
19. Howe HL, Wu X, Ries LA, Cokkinides V, Ahmed F, Jemal A , et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. Cancer. 2006 Oct 15;107(8):1711-42.
28. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, Greenlee RT, Ries LA, Anderson RN, et al.
20. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. Cancer. 2003 Jun 15;97(12 Suppl):3133-275
21. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D. Explaining gastric cancer survival difference s among European countries. Int J Cancer.2004 May 1;109(5):737-41.
22. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. World J Gastroenterol. 2009;15:2204–2213.
23. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. Int J Cancer. 2006 Jul 1;119(1):196-201.
24. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in

etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. Cancer Lett 1995 ; 93 : 17 – 48. 115.
25. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. Gut. 2010;59:39–48.
26. Graham S, Haughey B, Marshall J. Diet in the epidemiology of gastric cancer. Nutr Cancer. 1990;13:19–34.
27. Risch HA, Jain M, Choi NW. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. Am J Epidemiol.1985;122:947–59.
28. Buiatti E, Palli D, Decarli A. A case - control study of gastric cancer and diet in Italy. Int J Cancer.1989;44:611–16.
29. Lunet N, Valbuena C, Carneiro F, Lopes C, Barros H. Antioxidant vitamins and risk of gastric cancer: a case-control study in Portugal. Nutr Cancer. 2006;55:71–77.
30. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. J Natl Cancer Inst 2000 Dec 6; 92 (23): 1881-8.
31. Lindblad M, Rodriguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. Cancer Causes Control. 2005;16:285–94.
32. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998;7:97–102.
33. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colore ctal cancer. Cancer. 1992 Jul 1;70(1):50-5.
34. Rhyu MG, Park WS, Jung YJ, Choi SW, Meltzer SJ. Allelic deletions of MCC/APC and p53 are frequent late events in human gastric carcinogenesis. Gastroenterology. 1994;106:1584–88.
35. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. Am J Gastroenterol.2010;105:1258–1264.
.36. Graham S, Haughey B, Marshall J. Diet in the epidemiology of gastric cancer. Nutr Cancer. 1990;13:19–34.

37. Risch HA, Jain M, Choi NW. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. Am J Epidemiol.1985;122:947–59.
38. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. J Clin Gastroenterol. 2003 May-Jun;36(5 Suppl):S29-36; discussion S61-2.
39. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta -analytic, and experimental evidence. World J Gastroenterol. 2006 May 21;12(19):2991-9.
40. Internarional Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter Pylori. Lyon:International Agency for Research on Cancer. 1994:177-240.
41. Rosai and Ackermans Surgical Patology Volumi 1 ninth edition 2004 faqe 633
42. Czerniak B, et al Oncogjene p 21 as the tumor marker in the cytodiagnosis of gastric and colonic carcinomas.Cancer 1987. 60 (2432-2436)
43. Dalip Sh Limani Kirurgjia abdominal dhe Pediatrike kapitulli 2 faqe 36 . Prishtine 1988
44. He YT, Hou J, Chen ZF. Trends in incidence of esophageal and gastric cardia cancer in highrisk areas in China. Eur J Cancer Prev. 2008;17:71–76 45.Maeda H, Okabayashi T, Nishimori I. Clinicopathologic features of adenocarcinoma at the gastric cardia: is it different from distal cancer of the stomach. J Am Coll Surg. 2008;206:306–10.
46. Bormanit (1926) Borrman R. Geschwulste des Magens und Duodenums ,Berlin,1926,Julius Springer
47. Adachi Y, Mori M, Tsuneyo shi M. Benign gastric ulcer grossly resembling a malignancy: a clinicopathological study of 20 resected cases. J Clin Gastroenterol. 1993;16:103–108.
48. Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S, Mukai M, Inokuchi H, Miki K, et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. Dig Dis Sci. 1997 Jul;42(7):1383-7.

49. Organizata Boterore e Shendetesise Worl Health Organisation (WHO).Clasification of tumors of the digestive sys.Hamilton S,,Lyon ,IARC Press 2000 p.38 ne vitin 2000

50. Prof. Dr. Paul Hermanek MDChristian Wittekind M Residual tumor (R) classification and prognosis Volume 10, Issue 1January/February 1994 Pages 12–20
51. Stomach. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 120.
52. Toshifusa Nakajima Gastric cancer treatment guidelines in Japan February 2002 DOI ;10.1007/s 101200200000 Pub Med
53. Roukos DH. Current advances and changes in treatment strategy may improve survival and quality of life in patients with potentially curable gastric cancer. Ann Surg Oncol 1999;6:46–56.
54. National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer. In: Anonymous. The complete library of NCCN oncology guidelines. Rockledge: NCCN; 2000.
55.(Rubin P: Clinical oncology: A multidisciplinary approach for Physicians and students 8 th ed. New York WB Saunders 2001)
56. Springer Science LLC 2010, Current Treatment Options in Oncology (2010) 11:14-23
57. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Ann Surg. 2005 Jan;241(1):27-39.
58. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Prfactise. 17 ed: Elsevier Saunders; 2004.
59. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Ann Surg. 2005 Jan;241(1):27-39.
60. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery inJapan and its limits of radicality. World J Surg. 1987 Aug;11(4):418-25.
61. Shimada S, Yagi Y, Honmyo U, Shiomori K, Yoshida N, Ogawa M. Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma. Gastric Cancer. 2001;4(2):54-9.
62. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 1999 Mar 25;340(12):908-14.
63. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. P atient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer. 1999 Mar;79(9-10):1522-30

64. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. J Clin Oncol. 2004 Jun 1;22(11):2069-77.
65. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Cho H, Okamoto K, Hagiwara A, et al. Longterm benefit of extended lymphadenectomy with gastrectomy in distally located early gastric carcinoma. Am J Surg. 2000 Aug;180(2):127-32.
66. Roukos DH. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ann Surg. 2000 Nov;232(5):719-20.
67. Di Martino N, Izzo G, Cosenza A, Vicenzo L, Monaco L, Torelli F, et al. [Total gastrectomy for gastric cancer: can the type of lymphadenectomy condition the longterm results?]. Suppl Tumori. 2005 May-Jun;4(3):S84
68. W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. Br J Surg. 2006 May;93(5):559-63.
69. Biffi R, Chiappa A, Luca F, Pozzi S, Lo Faso F, Cenciarelli S, et al. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. J Surg Oncol. 2006 Apr 1;93(5):394-400.
70. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg. 1993 Nov;218(5):583 -92.
71. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. Acta Oncol. 2001;40(2-3):309-26.
72. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson m, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 11-20.

73. A. A. Julian and C. W. Timothy, "Adenocarcin oma and other tumors of the stomach," in Sleisenger and Fordtrean's Gastrointestinal and Liver Disease, M. Feldman, L. S. Friedman, and
L. J. Brandt, Eds., Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 9th edition, 2010.
74. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394-424.
75. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. Curr Gastroenterol Rep 2017; 19: 36.

76. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. Brit J Can 2010; 102: 237-42.
77. J. R. Kelley and J. M. Duggan, "Gastric cancer epidemiology and risk factors," Journal of Clinical Epidemiology, vol. 56, no. 1, pp.1–9, 2003.
78. W. J. Blot, S. S. Devesa, R. W. Kneller, and J. F. Fraumeni Jr., "Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia," The Journal of the AmericanMedical Asso ciation, vol. 265, no. 10, pp. 1287–1289, 1991
79. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer. 2011;14(2): 101– 12.
80. M. A. Qurieshi, M. A. Masoodi, S. A. Kadla, S. Z. Ahmad, and P. Gangadharan, "Gastric cancer in Kashmir," Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, vol. 12, no. 1, pp. 303–307, 2011.
81. M. A. Kabir, R. Barua, H. Masud et al., "Clinical presentation, histological findings and prevalence of Helicobacter pylori in patients of gastric carcinoma," FaridpurMedical College Journal, vol. 6, pp. 78–81, 2011.
82. S. Kaneko and T. Yoshimura, "Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975 1989," British Journal of Cancer, vol. 84, no. 3, pp. 400–405, 2001.
83. J. Parsonnet, D. Vandersteen, J. Goates, R. K. Sibley, J. Pritikin, and Y. Chang, "Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas," Journal of the National Cancer Institute, vol. 83, no. 9, pp. 640–643, 1991.
84. K. D. Crew and A. I. Neugut, "Epidemiology of gastric cancer,"World Journal of Gastroenterology, vol. 12, no. 3, pp. 354–362, 2006.
85. S. W. Hwang, D. H. Lee, S. H. Lee et al., "Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography," Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 25, no. 3, pp. 512 –518, 2010.
86. S. P. Afridi, F. Bano, and S.-U. Shafiq-ur-Rahman, "Pattern and presentation of carcinoma stomach," Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, vol. 21, no. 3, pp. 161– 163, 2011.
87. Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S, Mukai M, Inokutchi H, Miki K, et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. Dig Dis Sci. 1997 Jul; 42(7): 1383-7
88. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER cancer statistics review, 1975 2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2011;19.
89. Sheh A, Ge Z, Parry NMA, Muthupalani S, Rager JE, Raczynski AR, et al. 17β- Estradiol and Tamoxifen Prevent Gastric Cancer by Modulating Leukocyte Recruitment and Oncogenic Pathways in Helicobacter Pylori–Infected INS-GAS Male Mice. Cancer Prev Res 2011; 4:1426- 35.
90. Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis. Gastric Cancer 2002; 5:213-9.
91. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61: 1–241
92. J. Parsonnet, "The incidence of Helicobacter pylori infection," Alimentary Pharmacology andTherapeutics, vol. 9, supplement 2, pp. 45–51, 1995.

93. C. P. Howson, T. Hiyama, and E. L. Wynder, "The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph," Epidemiologic Reviews, vol. 8, no. 1, pp. 1–27, 1986.
94. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, et al. Two distinct etiologies of gastric cardia adeno - carcinoma: interactions among pH, Helicobacter pylori, and bile acids. Front Microbiol 2015; 6: 412.
95. González CA, Megraud F, Buissonniere A, et al. Helicobacter pylori infection assessed by ELISA and by

immunoblot and non-cardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. Ann Oncol.2012;23(5):1320–1324.
96. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos -Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes Control 2008; 19: 689-701.
97. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1344-53.
98. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, et al; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(12):800–807.
99. Rodríguez-de-Santiago E, Hernanz N, Marcos-Prieto H et al. A multicentric Spanish study on the characteristics and survival of gastric adenocarcinoma under the age of 60. Gastroenterol Hepatol. 2019 Dec; 42(10): 595- 603.
100. Kim MH, Kim SA, Park CH, Eun CS, Han DS, Kim YS, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in Korea: a case-control study. Nutr Res Pract. 2019 Oct; 13(5): 425–33.
101. Matsuo K, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Ishioka K, et al. The aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism interacts with alcohol drinking in the risk of stomach cancer. Carcinogenesis. 2013 Jul; 34(7): 1510–5
102. Yoshikawa T, Kanari M, T suburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, et al. Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically? Hepatogastroenterology 2003; 50:1712-1715.
103. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecita bine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358:36-46
104. Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2013; 13:577.
105. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first -line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009; 20:666-673.
106. Yung-Jue Bang, Young Woo Kim, Han-Kwang, et all. Adjuvant capecitabine and oxaliplatine for gastric cancer after D2 gastrectomy (Classic); a phase 3 open label randomized controlled trial, The Lancet 2012, vol 379,315-321
107. Lim L, Leong T. Adjuvant therapy in gastric cancer. J Clin Oncol 2005;23;6220 -32.
108. Chen QC, Wu XJ, Yu Z, Bu ZD. Prognosis of patients with gastric cancer and solitary lymph node metastasis. World J Gastroenterol.2013 Dec. 14;19(46);8611-8. Doi; 10.3748 wjg.v19.i46. 8611.

109. Katai H, Sano et al Prospective study of proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. Br Journal 2003.90: 850-3
110. 110 Zeng, Mon RH Li, V., Chen, IB, Ksu, L., Guan IKS Li IF, Ksu DM.2005 maj; 82. (5): 596- 9.82.
111. Multivarijantna prognostički analiza na želuca kod pacijenata karcinoma posle radikalne operacije]. IF: 15890105[PubMed - indeked for MEDLINE]
112. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65(2): 87– 108.
113. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today, Accessed 09 October 2018. In. 2018
114. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2018.
115. Vishi, I., Dogjani, A., Bendo, H., (2021). Some epidemiological data about Stomach Cancer in Kosovo. Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery, 5(2), 953 - 960. https://doi.org/10.32391/ajtes.v5i2.232