

Želučani adenokarcinom

Gastric Adenocarcinoma

Branko Troskot¹, Marija Gamulin²

¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog i Stomatološkog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska c. 29

²Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Želučani karcinom spada među najčešće maligne bolesti u svijetu i drugi je na svjetskoj ljestvici uzroka smrti od malignih bolesti, premda mu incidencija u razvijenim zemljama s vremenom pada. U patogenezi želučanog raka važnu ulogu imaju i genetski čimbenici i čimbenici iz okoliša. Kronična infekcija *Helicobacter pylori* glavni je pokretač pretkarcinogenog procesa. U karcinogenezi također važnu ulogu imaju i dijeta bogata nitratima, a siromašna antioksidansima. Još nije točno poznato kojim mehanizmom(-ima) infekcija potiče nastajanje želučanog karcinoma. Radi se o dugome latentnom vremenu, što je dobro potkrijepljeno dokazima. U tom periodu prepoznat je niz preteča, predmalignih, lezija želučane sluznice (kronični atrofični gastritis, intestinalna metaplazija, želučana displazija) koje stvaraju pretkarcinomska kaskadu. Postoji više klasifikacijskih sustava za rak želuca, a najčešća je TNM-klasifikacija o kojoj ovisi izbor terapije te prognoza bolesti. U operabilnih, uznapredovalih karcinoma prva metoda izbora je kirurški zahvat. Temeljem rezultata kliničke studije III. faze Intergroup Study 0116 (INT-0116) koji se odnose na produljenje preživljenja i perioda bez bolesti, adjuvantna konkomitantna radiokemoterapija postala je standardni oblik liječenja u Americi i znatnom broju europskih zemalja, među kojima je i Hrvatska. Liječenje metastatske bolesti kemoterapijom daje dulje preživljenje u usporedbi sa simptomatskom terapijom.

Gljučne riječi: želučani karcinom, epidemiologija, patogeneza, dijagnoza, liječenje

Summary Gastric cancer is one of the most common malignant diseases worldwide, and the second leading cause of cancer-related death in the world, although its incidence has fallen over time in developed nations. Both genetic and environmental factors play important roles in the pathogenesis of gastric cancer. Chronic infection with *Helicobacter pylori* is a major force driving the precancerous process. Dietary factors including high nitrate intake and lack of the antioxidants also play an important role in carcinogenesis. The precise mechanism(s) by which the infection induces gastric cancer are still unknown. A very long latency period has been well documented. In this period, a number of sequential precursor (pre-malignant) lesions in the gastric mucosa (chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, gastric dysplasia), i.e. the precancerous cascade, has been identified. Several classification systems for gastric cancer are available. TNM staging is most frequently used, and it determines the choice of the therapy and the prognosis of the disease. In operable advanced carcinomas, surgery is the method of first choice. Based on the results of Phase III Intergroup Study 0116 (INT-0116), which demonstrated significant benefit in overall and disease-free survival, the adjuvant concomitant radiotherapy has ever since become the standard of health care in the United States and many European countries, including Croatia. The survival rate is higher in patients with metastatic disease treated with chemotherapy than in those receiving the best supportive care.

Key words: gastric carcinoma, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

Epidemiologija

Želučani je adenokarcinom po učestalosti drugi maligni tumor u svijetu, iako mu je osobito u razvijenim zemljama učestalost u padu još od polovice XX. stoljeća. Procjenjuje se da je u 2000. godini dijagnosticirano u svijetu više od 876.000 primarnih karcinoma želuca (1). Osobito je čest u zemljama Dalekog istoka, azijskim zemljama bivšega Sovjetskog Saveza, istočnoeuropskim zemljama i u Južnoj Americi. Japan je zemlja s najvećom incidencijom u svijetu i ona iznosi do 80/100.000 stanovnika na godinu dana,

s oko 100.000 novootkrivenih bolesnika na godinu (2). U zapadnoeuropskim zemljama incidencija se kreće od 10 do 15 novooboljelih na 100.000 stanovnika u jednoj godini. U Hrvatskoj se taj broj kreće do 35 za muškarce i oko 20 za žene te je u nas treći malignom po učestalosti (iza karcinoma bronha i pluća te kolorektuma). Geografska područja s niskom incidencijom su Sjeverna Amerika (u SAD-u 1990-ih manje od 6), Australija, Zapadna Europa i Afrika. Intestinalni tip karcinoma prevladava u područjima s visokom incidencijom, dok je difuzni tip ravnomjerno zastupljen diljem svijeta. Bolest se dijagnosticira u

razvijenim zemljama uglavnom od polovice sedmog do polovice osmog decenija života, a dobni medijan u trenutku dijagnoze u SAD-u iznosi 70 godina za muškarce i 74 godine za žene. U zemljama s visokom incidencijom bolesti dob u kojoj se dijagnoza postavlja je oko desetljeće ranije. Učestalost bolesti po spolu je 1,5-2 : 1 za muškarce. Godišnje se u SAD-u dijagnosticira od 22.000 do 33.000 novih slučajeva bolesti, a umre od 11.500 do 25.100 bolesnika (1). U nedostatku formalnih *screening* programa, u SAD-u se u trenutku dijagnoze oko 65% slučajeva odnosi na uznapredovale karcinome (T3/T4) od kojih se je oko 85% već proširilo u limfne čvorove. Nadalje, problem se dodatno komplicira visokim postotkom recidiva od 40 do 65%, i to u bolesnika koji su kurabilno resecirani. Sve to rezultira niskim postotkom 5-godišnjeg preživljavanja od 20 do 30%, a medijan preživljavanja iznosi 24 mjeseca za kurabilno resecirane, odnosno 8,1 mjesec za paliјativno resecirane. Bolesnici s neoperiranim uznapredovalim karcinomom želuca imaju medijan preživljavanja 5,4 mjeseca (1). Želučani adenokarcinom je u svijetu do 1980. godine bio vodeći uzrok smrtnosti od malignih tumora, a od tada se bilježi pad te od 1996. godine zauzima drugo mjesto s približno 650.000 smrtnih ishoda na godinu. Iako je u Japanu najveća incidencija na svijetu, smrtnost je na četvrtome mjestu svjetske ljestvice (1).

Etiopatogeneza-rizični čimbenici

Kako to vrijedi i za većinu ostalih malignoma, i nasljedni i okolišni čimbenici imaju važnu ulogu u etiopatogenezi želučanog adenokarcinoma. Uz nasljednu sastavnicu, danas se smatra da je to bolest stanovnika nižeg socioekonomskog statusa što se objašnjava:

- načinom pripreme hrane, radi dužeg očuvanja bez upotrebe zamrzivača (dimljenje, usoljavanje, sušenje),
- neadekvatnom prehranom bogatom nitratima, a siromašnom prirodnim antioksidansima,
- većim brojem pušača i, vjerojatno najvažnije, znatno višom učestalosti infekcije *H. pylori* nego u višim slojevima društva.

Etničko podrijetlo. Usporedne studije između Azijaca i stanovnika zapadne civilizacije otkrivaju znakovite razlike u incidenciji i ukupnom preživljavanju od želučanog raka, što sugerira da je etničko podrijetlo mogući rizični čimbenik. Američki *National Cancer Institute* je na osnovi toga, a prema incidenciji, ustanovio tri rizične grupe: u visokorizične pripadaju Korejanci, Vijetnamci, Japanci, američki domoroci i Havajci; u srednje stanovnici Južne Amerike, Kine i crnci, a u grupu niske incidencije, koja raste s dobi, bijelci i Filipinci (3). Prva generacija migranata, iz zemalja s visokom u zemlje s niskom incidencijom, zadržava visoki rizik kakav je i u njihovoj domovini, ali već sljedeće generacije se po riziku pobola izjednačavaju sa stanovnicima iz njihova novog okruženja. To upućuje na važniju ulogu okoline negoli na etnički čimbenik (3).

Obiteljska sklonost. Glavnina želučanih karcinoma javlja se sporadično, ali se obiteljska sklonost očituje u činjenici

da se oko 10% slučajeva želučanog raka javlja nasljedno, unutar istih obitelji (1). Nasljedni faktori imaju ulogu u gotovo trećine oboljelih od želučanog karcinoma, pa ne začuđuje činjenica da pojedinci koji imaju oboljelog rođaka u prvom koljenu imaju dvostruko do trostruko povećan relativni rizik od razvoja želučanog raka. Dapače, u tih pojedinaca postoji opasnost da dobiju rak u mlađoj dobi i da to bude difuzni tip karcinoma (2). Pojedinci s obiteljskom sklonošću za rak želuca u tijeku infekcije *H. pylori* značajno češće dobiju atrofični gastritis od ostale populacije (34% prema 5%). Ta genetska predispozicija za razvoj atrofičnoga gastritisa odražava različitost u imunom odgovoru na infekciju i povezana je s polimorfizmom interleukina 1 (IL-1) (4).

Određeni obiteljski karcinogeni sindromi također povećavaju rizik od razvoja želučanog raka. Primjerice, bolesnici s familijarnom adenomatoznom polipozom (FAP) imaju prevalenciju želučanih adenoma od 35 do 100%, a rizik od razvoja želučanog karcinoma je gotovo 10 puta veći nego u općoj populaciji. Zbog toga se bolesnicima s FAP-om preporučuje gastrokopija svake 3-5 godina. I bolesnici s hereditarnim nepolipoznim kolorektalnim rakom (engl. HNPCC) imaju povećani rizik od razvoja želučanog raka – približno 11%, uglavnom intestinalnog tipa, a srednja dob dijagnosticiranja je u 56. godini života s 5-godišnjim preživljavanjem od 15%. Čak i u bolesnika s juvenilnom polipozom, koja *per se* ima malu karcinomsku predispoziciju, postoji povećanje incidencije želučanog karcinoma u rasponu od 12 do 20% (5).

Genetske promjene. Znanstveni napredak omogućio je današnje spoznavanje genskih promjena u želučanom karcinomu, ponajprije u intestinalnom obliku. S jedne strane supresija ili inaktivacija nekoliko gena koji suprimiraju tumor, a s druge strane aktivacija gena koji ubrzavaju njegov rast, važne su promjene u tumorskoj patogenezi. Zasada još nema spoznaja o ključnom genu/ima (kao što je to npr. APC u raku kolona), niti je poznato točno mjesto njegove/njihove alteracije u karcinogenskoj kaskadi.

Najčešće genske abnormalnosti koje se nalaze jesu gubitak heterozigotnosti u tumorskim supresorskim genima. Najviše je pozornost usmjerena na supresorski gen p53. U želučanom karcinomu gubitak heterozigotnosti pronađen je u 60 do 70%, a mutacije u rasponu od 38 do 71%. Znakovito, mutacije p53 nalaze se i u intestinalnoj metaplaziji (38%) i u displaziji želučane sluznice (58%), što sugerira da su mutacija i inaktivacija p53 važno zbivanje u ranoj patogenezi želučanog raka (5).

Gubitak heterozigotnosti ustanovljen je i na 5q-alelu, mjestu APC i MCC-gena, u više od trećine želučanih karcinoma, uglavnom intestinalnog tipa, neovisno o stupnju proširenosti. Mutacije APC-gena javljaju se u 20% sporadičnih karcinoma i želučanih adenoma, a čak 60% dobro diferenciranih intestinalnih oblika želučanih karcinoma ima mutacije APC-gena. Djelovanje APC očituje se u odjeljivanju i inaktiviranju citoplazmatskog β-*katena* koji je promotor rasta, a koji je i sam podložan mutacijama, pa se one nalaze u dodatnih 16 do 27% slučajeva sporadičnog intestinalnog oblika želučanog karcinoma.

Visoka učestalost mutacija APC i β -katenina i/ili gubitak heterozigotnosti na APC-lokusu upućuju na to da je APC također važan u karcinogenezi i kolona i želučanog raka. Činjenica da je gubitak heterozigotnosti APC ustanovljen samo u želučanom karcinomu, a ne i u displaziji, upućuje na njegovu ulogu u kasnoj fazi maligne preobrazbe (4-6).

I brojni drugi geni, mutirani ili suprimirani sudjeluju u želučanom karcinogenezi, ali je njihova uloga još nedovoljno razjašnjena. Jedan od takvih je i DCC-gen u kojem se gubitak heterozigotnosti javlja u 35%, a smanjena ekspresivnost u 52% želučanih karcinoma i korelira s povećanom sklonošću razvoju jetrenih metastaza.

S druge strane, pojačavanje i/ili pojačana ekspresivnost hranidbenih čimbenika kao što je angiogeni faktor koji promiče neovaskularizaciju – VEGF, a nalazi se u više od polovice želučanih karcinoma, dovodi do povećanog rizika i od nastanka metastaza u limfnim čvorovima i jetri, i od recidiva. Izgleda da VEGF ima ulogu u uznapredovalim želučanim karcinomima pa povišene serumske vrijednosti pretkazuju loš ishod (5).

C-met-gen, protoonkogen povezan s rastom tumora, ima povećanu ekspresivnost u 46,1% želučanih karcinoma, što se očituje u većoj dubini tumorske invazije, metastaziranju u limfne čvorove i u konačnici skraćenim preživljavanjem. Točno vrijeme i stadij patogeneze u kojem je uključen *c-met*-gen nisu definirani.

U želučanom karcinomu postoji porast mRNK ciklooksigenaze 2 (COX-2) što se povezuje s rastom tumora i njegovim prodorom u limfne čvorove. Upotreba acetilsalicilne kiseline koja inhibira i COX-1 i COX-2 smanjuje rizik od razvoja želučanog karcinoma.

Uz navedene postoje i drugi onkogeni čija je ekspresivnost povećana, a pripadaju različitim porodicama (*hst-1/int-2*, *K-sam*, *erbB2*, *ras*), ali čija uloga još nije direktno dokazana (5, 6).

Mikrosatelitska nestabilnost javlja se u dinukleotidima zbog ponovljenih oštećenja u krivo sparenim DNK reparatorskih gena kao što su *MLH1* i *MLH2*, čije je značenje izraženo u karcinogenezi kolorektalnog karcinoma, a osobito u hereditarnome nepolipoznom kolorektalnom karcinomu (HNPCC). Kako u bolesnika s HNPCC incidencija želučanog karcinoma iznosi 11%, pretpostavlja se da navedeni geni imaju ulogu i u razvoju želučanog karcinoma. Tomu u prilog govori i nalaz mikrosatelitske nestabilnosti u sporadičnome želučanom karcinomu od 15 do 50% s većom prevalencijom u intestinalnom obliku. Manja mikrosatelitska aktivnost nalazi se u 40% površine s intestinalnom metaplazijom u bolesnika koji već imaju karcinom želuca, što upućuje na to da je u patogenezi karcinoma želuca uloga mikrosatelitske nestabilnosti u promjenama koje se nalaze prije razvoja intestinalne metaplazije (5).

Podaci o genskim promjenama u difuznom obliku želučanog karcinoma manje su kompletirani u usporedbi s prije navedenim genskim promjenama za intestinalni oblik. Ispitivan je E-katherin gen koji suprimira tumor, a važan je u tumorskome postanku poglavito difuznog oblika. Radi se o transmembranskom proteinu koji uz

α i β -katenin omogućava stanični polaritet i homofilne stanične interakcije. Mutacije u genu povezuju se s razvojem difuznoga želučanog karcinoma kao što se to dokazuje unutar više rođačkih skupina diljem svijeta u kojih je dokazana nasljedna mutacija E-katherin gena. Sljedeća potvrda uloge toga gena u želučanom karcinogenezi je u 50% slučajeva supresije gena u karcinomu, a u difuznoj formi čak u 83% slučajeva. Smanjena ekspresivnost nastaje najvjerojatnije zbog hipermetilacije promotora E-katherina, klinički se očituje povećanjem metastaziranja u limfne čvorove i skraćivanjem života oboljelih, a na staničnoj razini odvajanjem karcinomskih stanica od njihove matice i omogućavanjem migracije i invazije. I ekspresivnost α -katenina je smanjena ili ne postoji u 68% želučanih karcinoma. Genska supresija je u odnosu na mutaciju mnogo važniji mehanizam sudjelovanja toga gena u patogenezi želučanog karcinoma (4-6).

Vanjski uzročnici. Tijek infekcije želučane sluznice bakterijom *H. pylori* direktno ovisi o brojnim čimbenicima virulencije, kao i o sistemnom, imunom odgovoru domaćina. Nakon akutne faze koja je uglavnom neprepoznata i neliječena, dolazi do razvoja kroničnog aktivnog gastritisa koji se u određenih genski predodređenih osoba razvija u pravcu nastanka multifokalnog atrofičnoga gastritisa sa smanjenim lučenjem želučane kiseline. Atrofični gastritis je rizični faktor za razvoj želučanog karcinoma, pa su tako bolesnici koji su genski predisponirani da nakon infekcije *H. pylori* dobiju atrofični gastritis isto tako predisponirani i za razvoj želučanog karcinoma (4, 6). Zbog toga je WHO *H. pylori* klasificirao kao karcinogen prve grupe. U kontroliranim studijama rizik od dobivanja raka u inficiranih je u usporedbi s neinficiranim osobama usporedne dobi bio od 3 do 8 puta veći, ali su dvije metaanalize, jedna za 19 studija, a druga za 34 studije pokazale relativni rizik dva puta veći u usporedbi s neinficiranim osobama (5). Pretpostavlja se da postoji više mehanizama kojima *H. pylori* inducira karcinogenezu, ali je općeprihvaćena glavna uloga kronične upale. Kronična upala ima više posljedica, a upalno-karcinomski slijed je poznat u etiologiji više drugih malignoma. Posljedica kronične upale je oksidativni stres u kojem se stvaraju slobodni radikali kisika koji mogu uzrokovati oštećenje DNK i povećati proizvodnju citokina (4, 6). To rezultira povećanjem stanične obnove i popravkom oštećene DNK. Općenito se smatra da je indukcija Th_1 -odgovora snažno povezana s nastankom želučanog karcinoma (2, 5). Udruženo djelovanje *H. pylori* i posljedične upalne reakcije rezultira povećanom diobom i povećanjem apoptoza epitelnih stanica želučane sluznice. Dokazano je da je povećana dioba važna u mnogim karcinomskim modelima u patogenezi karcinoma, a u želučanom karcinomu je odgovorna za metastaziranje u limfne čvorove i loš ishod bolesti (2). Među čimbenicima s kojima *H. pylori* inducira bolest za karcinogenezu je važan CagA. To je toksin koji u stanicama izaziva morfološke promjene, povećava stvaranje proinflatornih citokina i izaziva upalu želučane sluznice. Sojevi *H. pylori* pozitivni na CagA povezani su s povećanim rizikom od razvoja atrofičnoga gastritisa i intestinalne metaplazije (7). Ipak, još uvijek ostaje nejasno je li želučana karcinogeneza vezana s infekcijom *H. pylori* direktna posljedica interakcije bak-

terija-domaćin ili je u vezi s indukcijom upale. Infekcija *H. pylori*, posebno sojevima koji imaju CagA, uzrokuje manjak vitamina C u želučanom soku, što povećava sklonost stvaranju N-nitrozo-spojeva. Nadalje, u inficiranih *H. pylori* postoji i smanjena funkcija α -katenina i E-katherina, a u inficiranih koji su već dobili karcinom povećana je mikrosatelitska nestabilnost. Stvaraju se i posebni genotipovi interleukina IL-1 koji povećavaju rizik od razvoja atrofičnoga gastritisa jer se pojačano stvara interleukin 1-beta koji je važan proinflamatorni citokin, ali i inhibitor želučane sekrecije (4, 5).

Prehrana. Pitanje prehrane u etiopatogenezi želučanog karcinoma je višeznačno. Smanjenje incidencije sigurno je uzrokovano širokom upotrebom zamrzivača, ali i porastom svijesti o koristi jedenja svježeg voća i povrća. Niske temperature na kojima se pohranjuje hrana u zamrzivaču smanjuju rast bakterija, gljiva i ostalih potencijalnih onečišćivača, a smanjuje se i bakterijski utjecaj na stvaranje nitrita; istodobno smanjuje se potreba za dimljenjem, usoljavanjem i salamurenjem hrane u namjeri konzerviranja i dužeg održavanja namirnica. S druge strane, povećani unos visokozaštićene hrane povećava rizik od nastanka želučanog raka zbog povećane koncentracije soli, nitrata i policikličkih aromatskih amina.

Bakterije i makrofazi u želucu reduciraju nitrate iz prehrane na nitrite iz kojih se stvaraju N-nitrozo-spojevi koji su poznati mitogeni i karcinogeni, i u pokusu na štakorima izazivaju želučani karcinom. Rezultati studija na ljudima nisu bili uvjerljivo potvrdni vjerojatno zato što se uvijek ne postiže dovoljna koncentracija nitrozo-spojeva. Rezultati velike kohortne studije čije je trajanje bilo dulje od 6 godina, a provedena je na gotovo 130.000 Nizozemaca, nisu potvrdili povećani rizik od nastanka želučanog karcinoma vezano uz nitrate iz hrane (8).

Drugi čimbenik iz hrane, uz koji se povezuje povećani rizik od želučanog raka, jest sol koja se u većim količinama rabi pri salamurenju, dimljenju, sušenju usoljene ribe i mesa. Populacija koja uživa usoljenu hranu ima povećan karcinogeni rizik u odnosu na kontrolnu skupinu s normalnom prehranom od čak 50-80%. Udruženo djelovanje soli i infekcije *H. pylori* povećava rizik od nastanka atrofičnoga gastritisa, ali se povećava i mutagenost nitrozo-spojeva kako je dokazano u animalnom eksperimentalnome modelu (4, 9).

Uzimanje svježeg voća i sirovog povrća smanjuje rizik od nastanka želučanog karcinoma za 30-50%. Pretpostavljeni zaštitni mehanizam je vitaminska sastavnica te prehrane koja djeluje antioksidativno. Antioksidansi uklanjaju slobodne radikale kisika i na taj način sprječavaju oštećenje DNK. Askorbat dokazano smanjuje rizik od nastanka želučanog karcinoma od 30 do 60% (5).

Smatra se još i da prženje hrane, masna hrana, preveliko uživanje crvenog mesa i aflatoksini predstavljaju faktor rizika od nastanka želučanog karcinoma. Pitanje alkohola je prijeporno; prijašnje studije dokazuju da je uzimanje alkohola rizični čimbenik, ali recentne studije pokazuju da alkohol nije samostalni rizični čimbenik za karcinogenezu želučanog adenokarcinoma (10).

Pušenje se smatra rizičnim čimbenikom za želučani karcinom pogotovo ako se radi o teškim pušačima i onima koji su počeli pušiti u ranoj mladosti (10).

Acetilsalicilna kiselina. Aspirin kao predstavnik preparata acetilsalicilne kiseline smanjuje mortalitet od želučanog karcinoma. Mehanizam djelovanja je preko inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX), a pogotovo preko inhibicije COX-2. Kao što je poznato prevelika ekspresivnost COX-2 (70% u želučanom karcinomu) pogoduje rastu tumora. Treba napomenuti da u tumora s mikrosatelitskom nestabilnošću nema prevelike ekspresivnosti COX-2. Iako je dokazano da upotreba acetilsalicilne kiseline smanjuje rizik od nastanka karcinoma i u muškaraca i u žena, još uvijek se ne zna učinak na incidenciju (11). Rizični i protektivni čimbenici prikazani su na tablici 1.

Tablica 1. Rizični i protektivni faktori za razvoj karcinoma želuca

RIZIČNI	PROTEKTIVNI
Infekcija <i>H. pylori</i>	Eradikacija <i>H. pylori</i>
Dijeta: presoljena, dimljena, konzervirana hrana, bogata nitratima, a siromašna antioksidansima	Dijeta: bogata svježim voćem i povrćem
Starija dob	vitamin C, vitamin E
Muški spol	acetilsalicilna kiselina i NSAR
Kronični atrofični gastritis	
Intestinalna metaplazija	
Perniciozna anemija	
Familijarna anamneza želučanog karcinoma	
Pušenje cigareta	
Želučani adenomatozni polipi	

Predmaligna stanja

Predmaligna stanja u patogenezi želučanog karcinoma imaju važnu ulogu glede patofizioloških posljedica za organizam, ali su i temeljni čimbenik u vrednovanju neposredne opasnosti od razvoja karcinoma, naravno, u vremenskim okvirima. Istodobno, prema predmalignim stanjima određuje se i naša strategija u liječenju i prevenciji (npr. eradikacija *H. pylori*).

Kronični atrofični gastritis definiran je gubitkom standardiziranoga žljezdanog tkiva za određena želučana područja. Razvojni proces od kroničnog superficijalnoga gastritisa do kroničnog atrofičnoga gastritisa vrlo je dug i traje od 20 do 40 godina. Postoje tri tipa kroničnoga nespecifičnoga gastritisa (tablica 2). Prvi je *difuzni gastritis dominantan u antrumu* (DAG) koji je karakteriziran infekcijom antralne mukoze *H. pylori*, ali nije u vezi s povećanim rizikom od nastanka želučanog karcinoma. Drugi, *multifokalni atrofični gastritis* (MAG) nalazi se u području antruma i korpusa želuca, a uz atrofiju karakterizira ga i intestinalna metaplazija. *H. pylori* ima glavnu etiopatogenetsku ulogu

Tablica 2. Klasifikacija kroničnoga gastritisa*

TIP GASTRITISA	ETIOLOGIJA	SINONIMI
BEZ ATROFIJE		
	<i>Helicobacter pylori</i>	superficialni difuzni antralni gastritis kronični antralni gastritis intersticijalni-folikularni hipersekretorni tip B
ATROFIČNI		
Autoimuni	autoimunost	tip A difuzni korpusni povezan s pernicioznom anemijom
Multifokalni atrofični	<i>Helicobacter pylori</i> okolišni čimbenici	tip B, tip AB okolišni metaplastični atrofični pangastritis progresivni intestiniza- rajući pangastritis
POSEBNI OBLICI		
Kemijski	kemijski podražaji lijekovi - NSAR žuč	reaktivni refluksni
Radijacijski	radijacijsko oštećenje	
Limfocitni	lijekovi gluten autoimuni mehanizmi idiopatski	varioliformni povezan s celijakijom
Neinfektivni granulomatozni	Crohnova bolest sarkoidoza Wegenerova granulomatoza	izolirani granulomatozni
Eozinofilni	alergija na hranu	alergijski
Infektivni	bakterije (bez <i>H. pylori</i>) virusi paraziti gljive	flegmonozni, sifilitični citomegalični

*Gastritis, duodenitis, and associated ulcerative lesions. U: Yamada T, ur. Handbook of gastroenterology. 2. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 262-70.

i nalazi se u 85% slučajeva MAG, ali su važni i genski čimbenici i faktori okoliša, osobito dijeta. Populacije koje su predestinirane za razvoj MAG su Azijci, Latinoamerikanci,

Afrikanci i Skandinavci. Atrofične promjene žljezdanog tkiva dovode do smanjenog lučenja želučane kiseline i konačno do aklorhidrije koja je doprinosni faktor za intraluminalni razvoj bakterija koje sudjeluju u stvaranju N-nitrozo-spojeva, ali i za smanjenu intraluminalnu sekreciju askorbata. Hipoklorhidrija i aklorhidrija su promjene koje dovode do razvoja intestinalne metaplazije i hipergastrinemije. Gastrin sudjeluje u procesima rasta, a smatra se rizičnim faktorom za razvoj želučanog karcinoma (12). Treći tip je autoimuni, *difuzni korpusni atrofični gastritis* (DKAG) koji predstavlja manje od 5% svih slučajeva kroničnoga gastritisa. Javlja se u narodima sjeverne Europe i u Skandinavaca. Patogenetska podloga je autoimuno razaranje parijetalnih stanica u korpusu i fundusu. DKAG predstavlja patološki osnovu za pernicioznu anemiju; bolesnici imaju cirkulirajuća protutijela na parijetalne stanice i unutarnji čimbenik (engl. *intrinsic factor*). Protutijela na parijetalne stanice djeluju direktno na H⁺,K⁺-ATP-azu vodikove pumpe što s razaranjem parijetalnih stanica stvara fiziološku osnovu za hipoklorhidriju i aklorhidriju te hiperplaziju antralnih G-stanica sa sekundarnom hipergastrinemijom. Može doći do nekompletne metaplazije (kolonskog tipa), pa DKAG predstavlja, u manjoj mjeri nego MAG, rizični faktor za razvoj želučanog karcinoma (5).

Intestinalna metaplazija je obrambena mjera promjene želučane žljezdane strukture u histološke karakteristike crijevne sluznice. Prevalencija intestinalne metaplazije raste s trajanjem kroničnog atrofičnoga gastritisa. Intestinalna metaplazija može se klasificirati u tri podgrupe (tablica 3). Tip I predstavlja kompletnu preobrazbu u kojoj se nalaze Panethove stanice, apsorptivne stanice i vrčaste stanice koje luče sijalomucine. Taj tip nije odgovoran za razvoj želučanog adenokarcinoma. Tip II predstavlja nekompletnu metaplaziju s malo apsorptivnih stanica, malo cilindričnih prijelaznih stanica, a vrčaste stanice još dominantno luče sijalomucine. Tip III (kolonski tip, tip debelog crijeva) ima karakteristike tipa II, ali vrčaste stanice luče sulfomucine. U difuznom tipu karcinoma incidencija intestinalne metaplazije je identična s onom u općoj populaciji, ali su zato tip II i tip III intestinalne metaplazije zastupljeni 80% u intestinalnoj formi želučanog karcinoma. Doduše, ne zna se da li tumor počinje rasti iz žarišta metaplazije ili intestinalna metaplazija samo predstavlja znak za

Tablica 3. Klasifikacija histoloških promjena želučane sluznice

Stupanj	Opis
I.	1.0. Normalna sluznica 1.1. Reaktivna foveolarna hiperplazija 1.2. Intestinalna metaplazija tip I tip II tip III
II.	Nespecifične displastične promjene
III.	Neinvazivna neoplazija
IV.	Sumnja na invazivni želučani karcinom
V.	Invazivni karcinom

povećani karcinogeni rizik. Procjenjuje se da se intestinalna metaplazija u želucu javlja u čak četvrtine pučanstva u zapadnim zemljama (13). Mišljenja o relativnom riziku od nastanka želučanog karcinoma u II., a posebno u III. tipu inkompletne metaplazije podijeljena su; dok neki smatraju da još nema relevantne studije koja bi definirala taj rizik u tih pojedinaca (13), drugi procjenjuju da relativni rizik doseže do 20% (5). S praktične strane, nema prihvaćene preporuke o praćenju bolesnika sa želučanom intestinalnom metaplazijom da se otkriju displazija ili karcinom. Postavlja se problem endoskopskih pregleda (velik broj, skupoća, teško prepoznavanje područja s metaplazijom, veliki broj multiplih nasumičnih biopsija), a i smatra se da je intestinalna metaplazija potencijalno reverzibilna promjena sluznice.

Želučana displazija. Displastične promjene gastrointestinalnog epitela u želucu (tablica 3) mogu biti lakše, neodređene, indirektno (displazija II. stupnja) kada je teško procijeniti jesu li stanice neoplastične ili neoplastične prirode. Stanice imaju narušenu arhitekturu, a vidljiva je nuklearna atipija. Teže se promjene (displazija III. stupnja) karakteriziraju kao neinvazivna neoplazija u kojoj se nalazi fenotipski neoplastični epitel, ograničen unutar bazalne membrane žljezdane strukture. Žljezde ne proizvode sluz, jezgre su stratificirane i neoplastično promijenjene, stanična arhitektura je narušena, nema invazije, promjene su udružene s kroničnim atrofičnim gastritisom. Pomicanje fenotipskih neoplastičnih stanica s nuklearnom atipijom u dublje dijelove žljezde ili kripte čini dijagnozu displazije uvjerljivijom. Uobičajeno je stupnjevanje displazije na niski i visoki stupanj (blaga, umjerena i teška). Displazija se može naći unutar naizgled normalne sluznice (problem za endoskopičara pri određivanju mjesta za uzimanje biopsijskih uzoraka!) ili u promijenjenoj sluznici; najjasnije je to vidljivo u formi sesilnog ili pedunkularnog adenoma (14). Poseban je problem histološka interpretacija uzoraka u dijagnosticanju, a poslije i praćenju bolesnika s displazijom. Čak i iskusnom patologu teško se nedvojbeno izraziti da li se radi o blagim promjenama III. stupnja displazije ili o nalazu II. stupnja displazije po Padovskoj klasifikaciji (14). Dapače, ako je biopat prepovršan (superficialan), može biti teškoća u razlučivanju visokog stupnja displazije od ranog invazivnog karcinoma.

U osnovi, i displazija je reverzibilna promjena koja može regresirati. To se u niskim stupnjevima može dogoditi do u 60% slučajeva, ali proces može i progredirati u visoki stupanj u 10-20% slučajeva. Umjerena displazija može progredirati u tešku u 20-40% slučajeva. U bolesnika s teškom displazijom regresija procesa je rijetkost, ali zato se napredovanje u rak unutar dvije godine može očekivati u 75-100% slučajeva (15), pa je, štoviše, često i udružena s istodobnim (sinkronim) rakom. Zbog toga je bolesnicima s blagom i umjerenom displazijom preporučeno endoskopsko praćenje, a onima s teškim stupnjem displazije i sumnjom na invaziju karcinoma preporučljiva je bilo endoskopska bilo kirurška resekcija.

Želučani polipi ne predstavljaju toliku potencijalnu opasnost za malignu alteraciju kao što je to slučaj s polipima u kolonu. Razlozi za to su u maloj prevalenciji od 1% u općoj

populaciji, a uz to 90% želučanih polipa je hiperplastičke histološke strukture koja ne sadržava maligni potencijal. Maligno alteriraju adenomatozni polipi koji su obično veći od 1 cm u promjeru, ali oni nisu česti, pa je tako maligna transformacija od ukupnog broja želučanih polipa malena i iznosi manje od 1%. Maligno alterirani polipi u svom epitelu pokazuju promjene tipične za razvoj intestinalne forme želučanog karcinoma – intestinalnu metaplaziju i displaziju. Zbog toga je preporučljivo adenomatozne polipe endoskopski ukloniti (elektroresekcijska polipektomija) i potom histološki pregledati cijeli polip zbog mogućih promjena neinvazivne displazije ili invazivnog karcinoma (16).

Postgastrektomična stanja. Oko 5% želučanih karcinoma javlja se u bolesnika kojima je resektiran želudac ili po Billrothovoj I. ili po Billrothovoj II. metodi, ili im je učinjena neka druga gastroenteroanastomoza. Povod tim operacijama bila je benigna bolest, najčešće peptički ulkus, a od operacije je prošlo od najmanje 20 pa do 40 i više godina. Karcinomi su najčešće smješteni oko anastomoze, sa želučane strane, i najčešće se u trenutku dijagnoze već radi o uznapredovalim tumorima. Pretpostavke za nastanak tih tumora na mjestu kirurških anastomoza uključuju:

- hipoklorhidriju koja dovodi do kolonizacije želuca bakterijama koje mogu stvarati nitrozo-spojeve,
- refluks žuči i pankreasnog soka u duodenalnom sadržaju (u B II tipu operacije karcinom se javlja 4 puta češće nego u B I operaciji),
- atrofiju žljezda u fundusu nakon resekcije antruma (izostaje trofički učinak gastrina).

Nema preporuka o praćenju takvih bolesnika u svrhu rane dijagnoze predmalignih lezija (17).

Ménétrierova bolest. Radi se o rijetkoj gastropatiji u kojoj je povećana ekspresivnost epidermalnog čimbenika rasta i transformirajućeg čimbenika rasta α . Povezanost s karcinomom je oko 15% (17).

Želučani ulkus. Isprva se mislilo da oko 10 želučanih ulkusa alterira u karcinom. S razvojem endoskopskog dijagnosticiranja bolesti gornjeg dijela probavne cijevi prevladalo je stajalište da ne postoje želučani ulkusi koji prelaze u karcinome, već da su to od početka egzulcerirani karcinomi. U novije vrijeme, na osnovi dugotrajnih velikih kohortnih studija, za bolesnike sa želučanim ulkusom ustanovljen je rizični omjer od 1,8 za razvoj želučanog karcinoma. U tom se slučaju nameće pitanje ključne uloge infekcije *H. pylori* u etiopatogenezi i želučanog ulkusa i želučanog karcinoma (12).

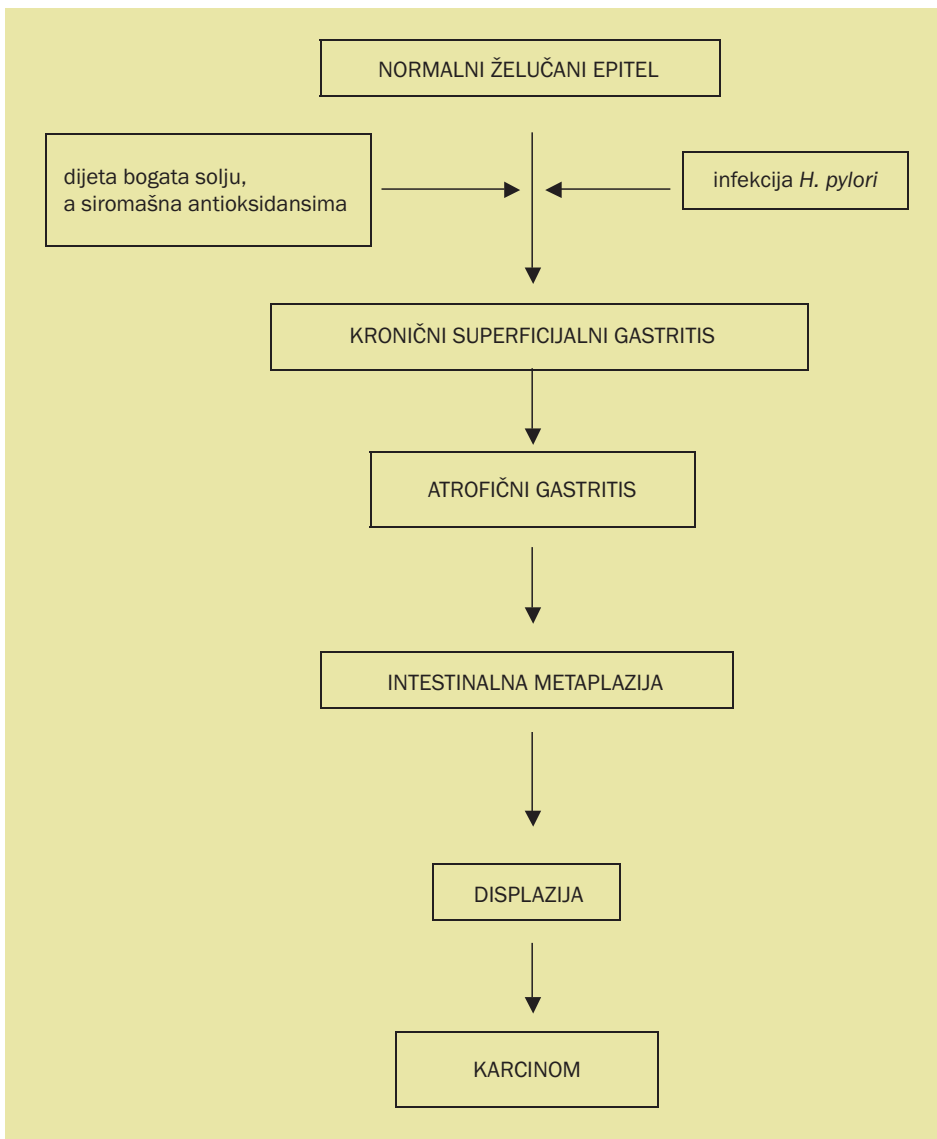
Histopatologija i stupnjevanje tumora

Primarni maligni tumori želuca javljaju se u više oblika: najčešći je adenokarcinom s oko 90% učestalosti, limfomi čine manje od 10% želučanih malignih tumora, a gastrointestinalni stromalni tumori (GIST), koji nastaju iz različitih stromalnih stanica u probavnom sustavu i čine najveću skupinu probavnih neepitelnih tumora, rijetki su.

Sekundarni tumori (metastatski) najčešće su metastaze tumora dojke, a zatim slijede melanom, pluća, ovarij, jetra i kolon.

Adenokarcinom želuca se, i ne samo po lokaciji, dijeli na tumore uz kardijalnu regiju (gastroezofagealni spoj) i tumore distalno od tog područja. Treba izdvojiti tumore kardije i po tome što je njihova incidencija još od 1970-ih godina u stalnom usponu i u nekim zemljama iznosi 20% želučanih tumora (2). Želučani adenokarcinom distalnog dijela vrlo je često povezan s atrofičnim gastritisom, intestinalnom metaplazijom te displazijom, histološkim promjenama koje predstavljaju predmaligna stanja za razvoj adenokarcinoma (slika 1). Fiziološke promjene koje nastaju u tim stanjima su hipoklorhidrija i aklorhidrija koje su dodatni patogenetski čimbenik glede povećanja sekrecije gastrina i njegovih posljedica na rast stanica (12). Patofiziološka posljedica aklorhidrije je i kolonizacija bakterija u lumenu želuca. Prema vrijedećoj histološkoj podjeli po Laurenju taj tip adenokarcinoma naziva se *intes-*

tinalni (ili *dobro diferencirani*) jer karcinom formira stanice koje su slične i podsjećaju na stanice adenokarcinoma kolona. Najčešće se javlja na maloj krivini i u antrumu želuca, u starijih osoba, češće muškaraca i uglavnom u epidemijskim zemljopisnim područjima. Nastanak intestinalnog karcinoma obično je višedecenijski kaskadni patološki proces koji samo u malom postotku u konačnici završava razvojem karcinoma. Drugi tip po Laurenju podjeli je *difuzni* tip (ili *nediferencirani*) koji se javlja po cijelom želucu, što može rezultirati slabom rastegljivošću želuca - otuda naziv "linitis plastica". U ovom tipu karcinom nije vezan uz postojanje predmalignih stanja i ne formira žljezdano tkivo. Nastaje direktno od malih, nepolariziranih epitelnih sluznih stanica, ili njihovih malih skupina, pa ga karakteriziraju stanice poput prstena pečatnjaka. Javlja se u mlađih osoba, češće u žena, u endemijskim zemljopisnim područjima i ima lošiju prognozu (18). Borrmannova podjela želučanih karcinoma po makroskopskom izgledu još iz 1926. godine razlikuje polipoidni, ulcerozni,

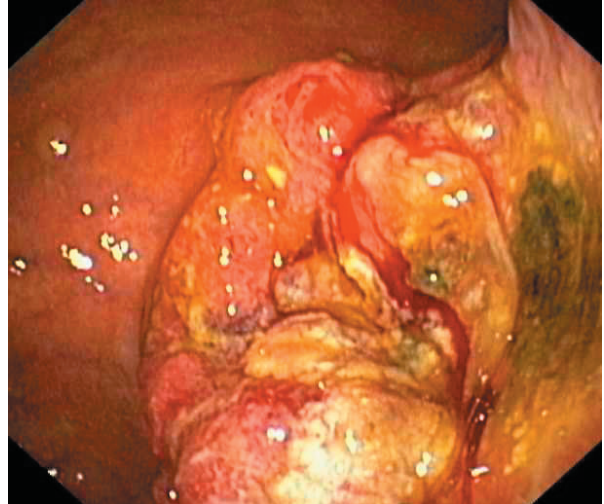


Slika 1. Karcinomska kaskada želučanog karcinoma

ulceroinfiltrativni, infiltrativni tip ("linitis plastica") uz noviji dodatak superficijalnog tipa (slika 2).

Prognozu ishoda liječenja i klinički stadij daje TNM-klasifikacija (tablica 4) u kojoj postoje: Tis – karcinom *in situ* – koji je ograničen na laminu epitelialis mucosae, a bez prodora u laminu propriu mucosae; T1 – karcinom zahvaća cijelu mukozu, ali može i submukozu. Tis i T1, neovisno o mogućoj zahvaćenosti limfnih čvorova, predstavljaju *rani karcinom želuca*. Sljedeći su *uznapredovali karcinomi*: T2 – predstavlja invaziju tunicae muscularis (muscularis propria), ali bez prodora u serozu; T3 – predstavlja proboj u serozu, ali bez prodora u okolne strukture; T4 – karcinom je zahvatio okolne strukture (slika 3). N0 znači da nema metastaza u limfnim čvorovima, N1 predstavlja zahvaćenost čvorova udaljenih do 3 cm od ruba tumora, N2 je oznaka za pozitivne limfne čvorove udaljene više od 3 cm od ruba tumora, koji su još potencijalno resektabilni, N3 su metastaze u limfnim čvorovima koji nisu resektabilni (duodenalni, paraaortalni, retropankreatični, mezenterijalni). M0 – nema metastaza; M1 – dokazane udaljene metastaze. Bolju prognozu ishoda liječenja daje Union Internationale Contre le Cancer (UICC) koji modificira TNM-klasifikaciju i zagovara stupnjevanje po broju zahvaćenih limfonoda, pa N0 znači da nema metastaza u lokalnim limfnim čvorovima; N1 označava postojanje metastaza u 1 do 6 limfnih čvorova, N2 metastaze u 7 do 15 čvorova, a N3 metastaze u više od 15 limfnih čvorova. Temeljena na TNM-klasifikaciji je i klasifikacija po American Joint Committee for Cancer (AJCC). Vjerojatnost 5-godišnjeg preživljavanja po AJCC-klasifikaciji iznosi za kliničke stadije bolesti: za 0 >90%, za IA 70-80%, za IB 55-70%, za II 40-50%, za IIIA 10-20%, za IIIB 8%, a za IV < 1% (19).

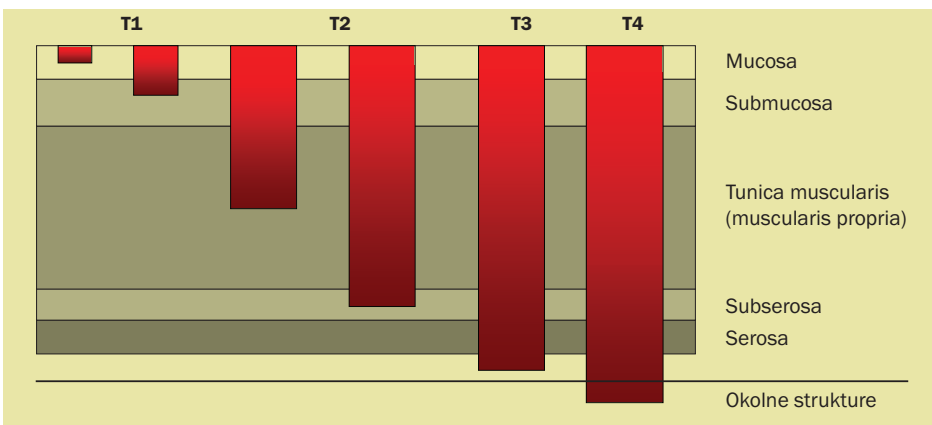
Želučani karcinom se direktno širi u okolne strukture te se povremeno u tumorskom bloku nađu susjedni organi (pankreas, kolon, jetra, omentum). Tumor se širi limfom supraklavikularno (Virchowljeva žlijezda u lijevoj supraklavikularnoj jami), lijevo aksilarno, paraumbilikalno i po peritoneumu. Hematogene metastaze najčešće su u jetri, ali se javljaju i u plućima, mozgu, kostima i jajnicima (Krukenbergov tumor).



Slika 2. Opsežni, dijelom nekrotizirani maligni proces s krvarenjem (endoskopski nalaz)

Tablica 4. TNM-klasifikacija želučanog karcinoma

Stadij	Primarni tumor	Klasifikacija	
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N1	M0
IV	T4	N2	M0
	svaki T	svaki N	M1



Slika 3. T-klasifikacija želučanog karcinoma (TNM)

Klinička slika

U ranoj fazi, kada je bolest kirurški kurabilna, simptomi su, u pravilu, odsutni. Početni su simptomi nespecifični, a intenzitet tegoba je slabo izražen. Dominiraju osjećaj težine u gornjem trbuhu, pogotovo nakon obroka, mučnine, lagani do umjereni gubitak apetita, i nerijetko, neke druge neodređene, teško opisive smetnje poput lošijeg općeg stanja i dr. U kasnijoj, već uznapredovaloj bolesti javljaju se trajna bol u gornjem dijelu trbuha, mučnina i povraćanje ako je tumor smješten u izlaznoj regiji (antrum), a disfagija ako je smješten u predjelu kardije. Gubitak tjelesne težine postaje očit i redovit simptom. Čak i u toj fazi nerijetki se bolesnici liječe (automedikacijom ili nakon konzultacije s liječnikom) kao da boluju od ulkusne bolesti. Zbog navedenoga, bolest se dijagnosticira dok je još lokalizirana, u samo 10 do 20% bolesnika. Katkad prvi simptomi bolesti mogu biti uzrokovani metastazama (ascites, opstruktivna žutica, dispneja, neurološki ili ginekološki simptomi). Rjeđe manifestacije bolesti su paraneoplastični sindromi kao migratorni tromboflebitis i tromboza donjih ekstremiteta te dermatološka bolest acanthosis nigricans.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza želučanog karcinoma ovisi o fazi bolesti u kojoj se bolesnik javlja. U bolesnika s početnim simptomima ponajprije treba pomišljati na ulkusnu bolest, neulkusnu dispepsiju, žučne kamence, leziju jetre razne etiologije, a u mlađih i na inkubaciju virusnog hepatitisa. U potpuno razvijenim simptomima ponajprije treba misliti na karcinom želuca, pankreasa, pa čak i kolona, a ako se bolesnici jave s kliničkim znakovima metastaziranog organa, diferencijalnodijagnostičko razmišljanje se znatno širi.

Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak vrlo će brzo upozoriti na karcinom želuca, ali u nemalom broju oboljelih je teško prosuditi stupanj bolesti (klinički stadij), mogućnosti i korist od operacije. Unatoč dijagnostičkim mogućnostima, ponekad se tek u tijeku kirurškog zahvata utvrdi pravi stupanj proširenosti bolesti.

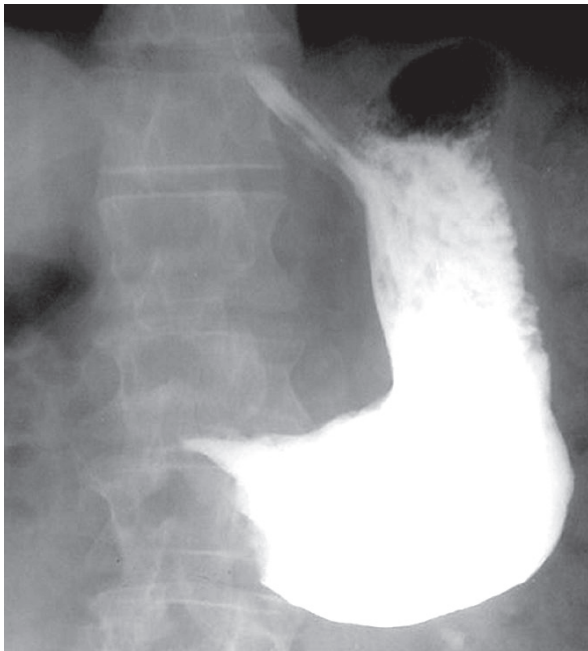
Anamneza će potaknuti dijagnostički postupak, ali kao što je već rečeno, zbog nespecifične slike u ranom, (iz)lječivom, stadiju bolesti, liječnik će uz anamnezu trebati uzeti i sve druge relevantne činjenice koje se mogu dovesti u vezu s dotičnim bolesnikom (familijarnu sklonost karcinomu želuca i karcinomima uopće, dob, infekciju *H. pylori*, dijetalne navike i druge faktore okoliša, socioekonomske čimbenike, zemljopisno područje iz kojeg bolesnik dolazi ili duže vrijeme prebiva i dr.).

Fizikalni pregled je nespecifičan u ranoj fazi; moguća je tek slaba bolnost na pritisak u epigastriju (žličici). U uznapredovaloj bolesti već se vide tragovi tjelesnog propadanja, a nerijetko se pipa bolna tumefakcija u epigastriju ili niže koja označava lokalnu infiltraciju tumora. Svakako treba tragati

za manifestacijama mogućih metastaza (hepatomegalija, žutica, limfni čvorovi, ascites, pleuralni izljev, ginekološki ili neurološki simptomi, paraneoplastični sindromi).

Laboratorijski nalazi od male su koristi u ranoj fazi bolesti, a u kasnijoj fazi mogu se naći anemija i pozitivan test na okultno krvarenje. Laboratorijski znakovi kolestaze (bilirubin, alkalna fosfataza, gama-glutamil transpeptidaza i dr.) upućuje na malignu infiltraciju jetre ili ekstrahepatičnu zapreku otjecanja žuči, a elektrolitski dizbalans nalazi se u bolesnika s učestalim povraćanjem. Povišene vrijednosti LDH i smanjenje ukupnih bjelanjčevina nalazi se u bolesnika u kojih je već očita progresija bolesti s općim propadanjem i gubitkom tjelesne mase. Tumorski biljeg CA 72-4 ponajprije je od koristi za praćenje terapijskog odgovora i daljnjeg tijeka bolesti, i tada ga treba određivati zajedno s CEA. U uznapredovalog tumora javljaju se i drugi tumorski biljezi, ali ni oni nisu, zasada, od praktične koristi (1, 17).

Radiološki pregled gastroduodenuma u dvostrukom kontrastu još je uvijek prva pretraga u dijagnostičkom postupniku (algoritmu) u nekim zapadnim zemljama zbog značajno niže cijene od endoskopskog pregleda. S medicinskog aspekta takav je stav dvojben jer se tim pregledom ne otkrivaju predmaligna stanja, rani karcinomi ili manje izražene promjene sluznice uznapredovalog karcinoma. Ako se i postavi sumnja na karcinom, takav se bolesnik ionako upućuje na endoskopski pregled i histološku verifikaciju tkiva. Radiološkim pregledom u dvostrukom se kontrastu uznapredovali karcinom otkriva sa 60-70% senzitivnosti i 90% specifičnosti. Uvođenjem digitalne tehnologije samo je senzitivnost poboljšana, i to za manje od 10% (5) (slika 4).



Slika 4. Radiološka kontrastna snimka želuca na kojoj se vidi opsežan policiklički karcinomski defekt punjenja koji izrasta iz antralnog dijela velike krivine želuca i onemogućuje prolaz kontrasta u duodenum

Endoskopski pregled je, dakle, metoda prvog izbora u bolesnika u kojih je na osnovi anamneze, kliničkih i laboratorijskih nalaza postavljena i najmanja sumnja na razvoj želučanog karcinoma. Ukupna senzitivnost ove pretrage za uznapredovali karcinom kreće se oko 95% (17). Moraju biti endoskopirani i svi bolesnici u kojih je radiološkim pregledom ustanovljena želučana egzulcerirana lezija (taj nalaz može značiti benigni ulkus, ali i egzulcerirani karcinom ili limfom), kao i svi oni čiji radiološki nalaz upućuje na uznapredovali karcinom drugoga morfološkog izgleda. Pri tome svakako treba uzeti tkivo za histološki pregled (PHD), a dolazi u obzir i citološki pregled materijala dobivenog četkanjem promjene (engl. *brush cytology*). Diferencijalna dijagnoza prema limfomu može biti vrlo teška zbog sličnog endoskopskog nalaza i jer površne biopsije ne dosežu do dubljih limfoidnih infiltrata. Ako se dokaže da je promjena benigna, ona mora biti pod endoskopskom kontrolom do potpunog zarastanja. U slučaju negativnog histološkog i citološkog nalaza lezije koja je endoskopski (*ad oculos*) temeljito suspektna na malignom, treba upornim ponavljanjem endoskopija, histoloških i citoloških pregleda u konačnici tumor potvrditi, ili dočekati potpunu epitelizaciju koja treba sugerirati izlječenje (premda i karcinom može pod antiulkusnom terapijom inhibitorom protonske pumpe nakratko zarasti, što upućuje na veliku odgovornost gastroenterologa). Posebno je važna uloga endoskopskog pregleda i iskustva endoskopičara u otkrivanju ranoga želučanog karcinoma, koji se, nažalost, prerijetko otkriva pri endoskopskom pregledu indiciranom baš zbog te indikacije. Ipak, s pozitivnom promjenom stava o endoskopiji u općoj i bolesničkoj populaciji, a mora se priznati, i među liječnicima, događaju se pozitivne promjene. Tome u prilog govori i činjenica da se u nekim razvijenim zemljama, postotak dijagnosticiranih ranih karcinoma želuca u odnosu prema broju ukupno dijagnosticiranih karcinoma od nekadašnjih 5% u zadnje vrijeme popeo na 20% čemu je pridonio veći broj endoskopičara i više obavljenih endoskopskih pregleda. Za usporedbu, u Japanu je to više od 50%, a po nekima i do 80% (5, 17). Endoskopski nalaz ranog karcinoma može varirati i biti vrlo malo i teško vidljivo aperistaltično područje u razini ostale sluznice, ili može biti blago uzdignuto, ili udubljeno, egzulcerirano ili čak i bez prekida kontinuiteta sluznice, ili može imati izgled sitnoga polipoidnog uzdignuća (17).

Nakon postavljene dijagnoze treba s pomoću ostalih pretraga ustanoviti proširenost tumora – klinički stadij bolesti (TNM) koji određuje daljnju terapijsku strategiju. U tu se svrhu od slikovnih metoda preporučuje učiniti preglednu radiološku snimku pluća, UZ gornjeg dijela abdomena ili CT abdomena, i ako je moguće, endoskopski ultrazvuk (EUZ), kojima se pokušava utvrditi dubina invazije u stijenci želuca, zahvaćenost susjednih struktura tumorskim tkivom – ovdje su osobito važne velike krvne žile, ali i postojanje udaljenih metastaza. Nemogućnost da se toliko vrijednih informacija dobije jednom pretragom sugerira potrebu kombinacije slikovnih metoda koje su na raspolaganju.

Transabdominalni ultrazvuk (UZ) nije pouzdana metoda za otkrivanje želučanog tumora, ali je od koristi u otkrivanju

metastaza u solidnim organima i metastatskim limfnim čvorovima s točnošću od oko 66%. Relativno niska cijena pretrage i odgovori koje može dati svrstavaju je u prvi slikovni dijagnostički postupak.

Kompjutorizirana tomografija (CT), a posebno spiralni CT (inače su višeslojni – MSCT i višedetektorski – MDCT), imaju mogućnost otkrivanja i stupnjevanja tumorske infiltracije stijenke želuca, kao i otkrivanja metastaza. Spiralni CT, kao naprednija tehnologija, pokazuje bolje rezultate jer se stijenka želuca prikazuje u tri sloja: mukoza, submukoza te muskularis i seroza zajedno. Zadebljanje želučane stijenke i promjena veća od 5 mm lako se prepoznaju. Spiralni CT ima sveukupnu točnost u stupnjevanju tumora (T) oko 70%, a u stupnjevanju limfonoda (N) oko 65% (1, 5).

Endoskopski ultrazvuk (EUZ) metoda je kojom se izvrsno prikazuju svi slojevi stijenke želuca pa se lako može odrediti dubina infiltracije i moguće širenje procesa izvan stijenke (T), kao i zahvaćanje najbližih limfnih čvorova (N). EUZ može razlikovati T1 od T2 u 90-99% slučajeva, što je vrlo važno za kriterij ranog karcinoma. Problemi u stupnjevanju limfnih čvorova (N) proistječu iz činjenice da se slikovnim metodama smatraju pozitivnim čvorovi veći od 5 mm. Međutim, čak 55% limfnih čvorova koji sadržavaju tumor manje je od 5 mm te otuda relativno loš postotak točne dijagnoze pozitivnih limfnih čvorova u razmjeru od 50 do 80%, što može dovesti do sniženja stupnja u TNM-klasifikaciji. Tehničke mogućnosti pri EUZ omogućavaju i biopsiju submukoznih lezija, a može biti od velike koristi u dijagnosticiranju želučanog limfoma i scirusnog karcinoma koji infiltriraju submukozu i muskularis propriju (5, 19).

Magnetska rezonancija (MR) u usporedbi sa spiralnim CT-om pokazuje nešto bolje rezultate za T-stupnjevanje i nešto lošije rezultate za N-stupnjevanje. Uzevši u obzir cijenu MR pretrage, u dijagnosticiranju i stupnjevanju želučanog karcinoma prednost treba dati EUZ i CT-u (1).

Laparoskopija kao dijagnostička metoda za određivanje stadija proširenosti tumora i njegove resektabilnosti nije široko prihvaćena metoda, iako je u procjeni proširenosti tumora uspješnija od CT-a, a procjena resektabilnosti je na 90% čime se može smanjiti broj nepotrebnih laparotomija za 40% (5).

Liječenje

Liječenje karcinoma želuca može se provesti resekcijom (kirurška ili endoskopska), kemoterapijom, radioterapijom (zračenjem) ili kombinacijom navedenih metoda, a odabir ovisi o stadiju bolesti i stanju bolesnika. Stoga prije odluke o liječenju treba odrediti stadij bolesti, odnosno je li bolest lokoregionalna ili metastatska. Prognoza bolesnika ovisi o stadiju bolesti. Stadij IA ima 5-godišnje preživljenje oko 90%, IB 58%, a stadiji II, IIIA, IIIB i IV 43%, 20%, 8% i 7%.

Kirurško liječenje

Kirurško je liječenje kurabilna metoda u liječenju uznapredovalih, lokalno ograničenih želučanih karcinoma (stadij

IV, MO, prema AJCC 2002). Nerijetko se operiraju i rani karcinomi. Naime, poznato je da se rani karcinomi, koji se klasificiraju po tumorskoj invaziji slojeva stijenke želuca, mogu u 10-15% slučajeva proširiti u lokalne limfne čvorove (20). Kirurška resekcija isto tako može biti i palijativna mjera u rješavanju izlazne opstrukcije ako je karcinom smješten u antropiloričnoj regiji. Ta lokalizacija onemogućava prolaz hrane u distalne dijelove probavne cijevi i pridonosi brzom propadanju bolesnika. Važno je bolesniku osigurati adekvatnu prehranu, stoga se u novije vrijeme preporučuju palijativni kirurški zahvati prije započinjanja liječenja kemoterapijom. Ponekad je kirurška resekcija i dijagnostička mjera, kad se unatoč širokoj lepezi dijagnostičkih mogućnosti, ne može utvrditi patološka priroda želučane promjene (ulkus s negativnim biopsijama koji ne zarasta na terapiju, limfom ili druge submukozne promjene). Ipak, u slučaju vrlo proširene metastatske bolesti (intra i/ili retroperitonealne metastaze, udaljene metastaze, ili u slučaju drugih ozbiljnih bolesti koje bi utjecale na operaciju i poslijeoperativni tijek) indikaciju o operaciji treba donijeti vrlo promišljeno uzimajući u obzir omjer koristi i rizika.

Izbor operacije u liječenju resektabilnoga želučanog karcinoma ovisi o veličini i histološkoj vrsti tumora (intestinalni ili difuzni), lokalizaciji i mogućnosti da resekcijski rubovi budu bez karcinoma. Slobodni resekcijski rubovi mogu se očekivati ako je intestinalni tip karcinoma od resekcijskog ruba udaljen bar 5 cm, a difuzni karcinom bar 10 cm (1). Općenito, za tumore proksimalne trećine želuca resekcijska metoda izbora je totalna gastrektomija jer omogućava slobodne resekcijske rubove, a jednako se sigurno može izvesti kao i proksimalna gastrektomija. Usporedne su studije ukupnog preživljavanja i vremena do recidiva za obje vrste resekcijskog zahvata komparabilne, jedino je kvaliteta života u operiranih po metodi proksimalne, suptotalne gastrektomije nešto bolja. Za tumore srednje i distalne trećine želuca, ovisno o histološkim karakteristikama tumora, može se preporučiti totalna ili suptotalna gastrektomija jer obje metode imaju jednako poslijeoperativno petogodišnje preživljavanje. Ipak, u randomiziranim je studijama dokazano da su bolesnici nakon suptotalne gastrektomije imali kraće vrijeme hospitalizacije, bolji nutritivni status, manje komplikacija i bolju kvalitetu života. Štoviše, bolesnici s totalnom gastrektomijom češće su splenektomirani s posljedicama veće podložnosti infekcijama i drugim poslijeoperativnim komplikacijama. Splenektomiju treba učiniti ako postoji izravna proširenost na slezenu, pankreas, limfne čvorove u hilusu slezene ili uz lijenalnu arteriju (1).

Postojanje ili nepostojanje rezidualne bolesti nakon kirurškog zahvata opisuje se "R"-klasifikacijom: RO = ne nalazi se rezidualna bolest ni mikroskopski ni makroskopski; R1 = mikroskopski prisutna rezidualna bolest (npr. pozitivan rub); R2 = makroskopski vidljiv rezidualni tumor (npr. pozitivan rub) bez udaljenih metastaza (21).

Intrigantno je pitanje opsežnosti limfadenektomije u tijeku kurabilne resekcije. Na Zapadu, u vrijeme postavljanja dijagnoze raka želuca 70-85% bolesnika ima metastaze u regionalnim limfnim čvorovima ili udaljene metastaze

(5). Stoga je razumljivo da je radikalna operacija lokoregionalnih limfnih čvorova nužna. Opsežnost limfadenektomije u operaciji raka želuca definira se "D"-klasifikacijom: D0 = N1 limfni čvorovi nisu odstranjeni; D1 = gastrektomija (totalna ili parcijalna), odstranjenje omentuma i perigastričnih limfnih čvorova; D2 = D1 + limfni čvorovi oko trunkusa celijakusa i uz hepatoduodenalni ligament, uz eventualnu splenektomiju; D3 = D2 + paraaortalni limfni čvorovi. Da bismo mogli adekvatno odrediti stadij bolesti, nužno je osim operacije primarnog tumora ekstirpirirati i patohistološki pregledati minimalno 15 limfnih čvorova. Novija literatura nedvojbeno dovodi u korelaciju prognozu bolesnika, osobito II. i III. stadija, s brojem odstranjenih limfnih čvorova: 15 minimalno, 20 preporučljivo, 32 optimalno (FFCD Trial 8801) (20). Američki i europski stav je da limfadenektomija treba biti ograničena na perigastrične limfne čvorove (D1), a preporuke japanskih kirurga su za širu limfadenektomiju (D2). Osim toga, prema njima D2-limfadenektomijom odstranjuje se tumor u regionalnim limfnim čvorovima prije negoli je metastazirao, a postiže se i vjerodostojnije N-stupnjevanje (TNM). Japanski kirurzi su svoj stav donijeli i branili na bazi rezultata totalne gastrektomije i proširene limfadenektomije po kojima je 5-godišnje preživljavanje bilo od 50 do 62% na retrospektivnim studijama 10.000 operiranih. Za usporedbu, američko 5-godišnje preživljavanje nakon ograničene limfadenektomije bilo je 15-30%. U želji za objektivizacijom rezultata u dvije velike multicentrične, prospektivne, randomizirane studije - "Dutch Gastric Cancer Group (DGCG)" i "Medical Research Council (MCR)" (22, 23) uspoređene su poslijeoperativne komplikacije, poslijeoperativna smrtnost i dužina hospitalizacije. U svim ispitivanim kategorijama rezultati D2 bili su signifikantno lošiji od D1. Rezultati 3 i 5-godišnjeg preživljavanja za obje su usporedne skupine bili slični pa je zaključeno da dobiveni rezultati ne opravdavaju rutinsku primjenu proširene limfadenektomije. Međutim, analiziranjem podgrupa u studijama utvrđeno je da su povećani poslijeoperativni morbiditet i mortalitet u D2 posljedica pankreatektomije i splenektomije. Nadalje, očuvanjem tih organa u tijeku totalne gastrektomije i D2-limfadenektomije smanjuju se poslijeoperativni morbiditet i mortalitet, a produžuje preživljenje. Ti su rezultati potvrđeni u više drugih studija uz zaključak da D2-limfadenektomija značajno produžuje preživljenje u kliničkim stadijima II i III A, a možda i III B i da ju zato treba provoditi u specijaliziranim centrima (1, 23).

Endoskopsko liječenje

Ono se može provesti u ranom karcinomu endoskopskom mukozektomijom, a u uznapredovalim karcinomima tkivnom elektroresekcijom ili ablacijom (laser, fotodinamska terapija, injiciranje alkohola), dilatacijom striktura, postavljanjem stentova, hemostazom u slučajevima krvarećih tumora, postavljanjem dekompresijskih ili nutritivskih sonda (17).

Endoskopska mukozektomija je endoskopska tehnika uklanjanja ranoga želučanog karcinoma intestinalnog tipa koja se široko primjenjuje u Japanu, u kojem se više od

50% otkrivenih karcinoma odnosi na rani karcinom. Preduvjeti za endoskopsku mukozektomiju su: 1) karcinom je lociran u mukozi, a EUZ-om nisu nađeni limfni čvorovi, 2) maksimalni promjer uzdignutog tumora je 2 cm, a utisnutog 1 cm, bez ulkusnog ožiljka, 3) nema znakova istodobnog postojanja više tumora ni u želucu ni u abdomenu i 4) tumor je intestinalnog tipa. Prema novim preporukama The Japanese Gastric Cancer Congress mukozektomirati se može i difuzni tip ranog karcinoma manjeg od 5 mm jer je očekivani postotak nodalnih metastaza malen (5, 17).

Kemoterapija i/ili radioterapija

Lokalizirani i lokalno uznapredovali (operabilni) rak želuca se osim kirurški tretira kemoterapijom, radioterapijom ili, što je češće, kombinacijom – kemoradioterapijom. Lokalno se liječenje provodi kod resektabilnih tumora kao neoadjuvantno i/ili adjuvantno te kod inicijalno neresektabilnih tumora.

Neoadjuvantno liječenje podrazumijeva inicijalno, preoperativno liječenje nakon učinjene biopsije koja dokazuje rak želuca. Njome se postiže sniženje stadija tumora (engl. *downstage*), olakšava kirurški zahvat, a ima i brz učinak na simptome izazvane tumorom i bolje se podnosi nego poslijeoperativna terapija. Stoga ne iznenađuje što su dosadašnji rezultati više studija pokazali stanovitu prednost neoadjuvantne kemoterapije i radioterapije u usporedbi sa samim kirurškim zahvatom (MAGIC, SAKK i francuska studija kao dio EORTC 40954) (24). Potrebna su daljnja istraživanja mogućnosti neoadjuvantnog liječenja, a uključivala bi neoadjuvantnu kemoterapiju, kemoradioterapiju, radioterapiju ili perioperativnu intraperitonealnu terapiju. Ipak, za sada neoadjuvantno liječenje nije standardni oblik liječenja ove bolesti.

Adjuvantno liječenje podrazumijeva liječenje eventualno prisutne mikroskopske bolesti nakon radikalnoga kirurškog zahvata (RO). Brojna istraživanja učinkovitosti adjuvantne

terapije raka želuca bila su predmet kontroverznih stavova do 2001. godine kada su objavljeni rezultati III. faze kliničke studije Intergroup Study 0116 (INT-0116) MacDonalda i suradnika što je rezultiralo standardnim liječenjem u Americi, a nakon toga i u mnogim zemljama u Europi, među kojima i u Hrvatskoj. U studiju je bilo uključeno 556 bolesnika koji su nakon kirurškog zahvata ili praćeni ili su liječeni kemoradioterapijom. Liječena je skupina tretirana kemoterapijom s 5-FU/425 mg/m²/dan i folnom kiselinom (20 mg/m²/dan) tijekom 5 dana, zatim konkomitantnom (istodobnom) radiokemoterapijom 45 Gy/25 frakcija po 1,8 Gy/dan uz 5-FU (400 mg/m²/dan) i folnu kiselinu (20 mg/m²/dan) tijekom prva 4 i zadnja 3 dana zračenja. Nakon radiokemoterapije aplicirana su još 2 ciklusa kao prije radiokemoterapije u razmacima od 28 dana. U studiju su bili uključeni bolesnici stadija IB-IV M0; 70% bolesnika imalo je T3 ili T4-tumore, a 85% metastaze u limfnim čvorovima. Rezultati 3-godišnjeg ukupnog preživljavanja pokazuju da je medijan preživljavanja za bolesnike koji su bili samo operirani iznosio 27 mjeseci, a u operiranih i liječenih adjuvantnom kemoradioterapijom iznosio je 36 mjeseci (P =0,005). Medijan vremena bez recidiva bolesti u bolesnika koji su samo operirani je 19 mjeseci, a u bolesnika liječenih kemoradioterapijom 30 mjeseci (P<0,001). Revidirani rezultati INT-0116 prezentirani su na ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2004. godine s medijanom praćenja ukupnog preživljavanja i perioda bez recidiva bolesti u trajanju od 7,6 godina. Noviji su podaci potvrdili značajnu prednost pri liječenju adjuvantnom kemoradioterapijom, uz činjenice da je prednost neovisna o T-stadiju, N-stadiju ili lokalizaciji tumora (proksimalni odnosno distalni) (25). Preporuke za liječenje lokalno ograničene bolesti prikazane su na tablici 5.

Neresektabilni tumori kod kojih je obradom isključena metastatska bolest imaju preživljavanje bez specifičnog onkološkog liječenja 6-10 mjeseci. Sporadično se, sa samom radioterapijom ili radiokemoterapijom, neresektabilni ili granično resektabilni tumori mogu učiniti operabil-

Tablica 5. Preporuke za liječenje lokalno ograničenog raka želuca (stadiji IA-IV M0)

Inicijalno resektabilna bolest:	
RO resekcija:	T1 N0 —————> praćenje T2 N0 —————> praćenje ili 5-FU/RT* ili KT T3,T4 ili bilo koji T, N+ —————> RT 45-50,4 Gy + konkomitantno 5-FU ili 5-FU/FA
R1 resekcija —————>	RT 45-50,4 Gy + konkomitantno 5-FU ili 5-FU ± FA
R2 resekcija —————>	RT 45-50,4 Gy + konkomitantno 5-FU ili KT ili simptomatska terapija (loše stanje bolesnika)
Inicijalno neresektabilna bolest:	
dobro stanje bolesnika —————>	45-50,4 Gy + konkomitantno 5-FU ili samo KT
loše stanje bolesnika —————>	45-50,4 Gy + konkomitantno 5-FU ili simptomatska terapija

Legenda:

* = visokorizični sa slabom diferenciranim tumorima, limfovaskularnom invazijom, neuralnom invazijom ili <50 godina života; KT = kemoterapija, RT = radioterapija, FU = fluorouracil, FA = folna kiselina (modificirano prema NCCN-v. 1. 2006. godine)

nima. 1960-ih Moertel i sur. su pokazali da bolesnici koji su konkomitantno liječeni zračenjem i 5-FU žive 6 mjeseci duže od bolesnika koji su samo zračeni. Istodobno radio-kemoterapijsko liječenje daje bolji ishod u odnosu na liječenje samom kemoterapijom. Pri istodobnom radioke-moterapijskom liječenju najčešće se rabi 5-FU s tumorskom dozom od 35 do oko 50 Gy uz prihvatljive nuspojave (tablica 5). U tijeku su brojne studije u kojima se istražuju citostatici (taksani, epirubicin, irinotekan) za koje se smatra da imaju radiosenzitizatorski učinak u kombinaciji sa zračenjem (24).

Liječenje metastatskog raka želuca uglavnom se provodi kemoterapijom ako su bolesnici u dobrom općem stanju s adekvatnim laboratorijskim nalazima budući da su brojne studije pokazale da liječenje kemoterapijom daje bolje rezultate u usporedbi sa samo suportivnom terapijom. Kod metastatske bolesti >50% bolesnika umire unutar godinu dana unatoč liječenju prvom linijom kemoterapije. Drugu liniju kemoterapije primi oko 20% bolesnika (tablica 6). Nema standardne sheme prve i druge linije kemoterapije. Rabe se kombinacije koje uključuju 5-FU s antraciklinom ili bez njega, a najčešće primjenjivane kombinacije su FUP (5-fluorouracil 1000 mg/m²/dan CVI 1-5 dan, cisplatina 100 mg/m² iv. 1. dan, u četverotjednim ciklusima) i ECF (epirubicin 50 mg/m² iv. 1. dan, cisplatina 60 mg/m² iv. 1. dan i CVI 5-FU 200 mg/m²/dan 1-21 dan u trojtjednim ciklusima) (24) (tablica 6). European Society for Medical Oncology (ESMO 2005) preporučuje kombinaciju citostatika 5-FU ili antraciklina, primjerice ECF (26). U drugoj liniji kemoterapije uglavnom se rabe različite kombinacije

Tablica 6. Prikaz podataka o učinku kemoterapijskog liječenja kod bolesnika s metastatskim rakom želuca

MP bez KT	3-4 mjeseca
Odgovor na I. liniju KT	40%
PBP	5 mjeseci
MP I. linije KT	9-10 mjeseci
• 1-godišnje preživljavanje	30%
• 2-godišnje preživljavanje	10%
Spremni za II. liniju KT	20%
Odgovor na II. liniju KT	10%
MP II. linije KT	5 mjeseci

Legenda: MP = medijan preživljavanja, PBP = period bez progresije bolesti, KT = kemoterapija

citostatika među kojima su taksani, irinotekan i oralni fluoropirimidini, oksaliplatin, a u istraživanju je i bioterapija (bevacizumab, cetuksimab, marimastat, tarceva) u kombinaciji s kemoterapijom. U liječenju metastatske bolesti zračenje se najčešće primjenjuje kao palijativna antidolorozna ili antihemoragijska terapija (krvarenje iz primarnog tumora ili metastaze koje se ne može riješiti drugim oblicima liječenja), a tumorska doza ovisi o sijelu metastaze (primjerice kosti, mozak i dr.). Najčešće primjenjivana tumorska doza zračenja u palijativne svrhe je 30 Gy/10 frakcija.

Prognoza

Prognoza bolesti odnosi se na petogodišnje preživljavanje i vrijeme do pojave recidiva bolesti, a ovisi o više prognostičkih varijabli.

Stadiji bolesti i TNM-klasifikacija dosljedni su prognostički pokazatelji kako za petogodišnje preživljavanje tako i za vrijeme do pojave lokalnih metastaza. Pokazalo se da je statistički znakovito najlošiji prognostički znak ako je od ukupno uklonjenih limfnih čvorova više od 20% karcinoma pozitivnih; nakon toga slijede eventualno preostala tumorska masa i tumorska invazija (T) (27). Ocjena *diferencijacije* tumorskih stanica od strane patologa i podjela na dobro, umjereno i loše diferencirane/anaplastične tumore dobro korelira s agresivnošću tumora, ali u slučaju karcinoma želuca nije dokazano da je takvo stupnjevanje nezavisni prognostički faktor. *Veličina* primarnog tumora mjerena po najvećoj dimenziji pokazuje da su veći tumori povezani s metastazama u limfne čvorove i da smanjuju 5-godišnje preživljavanje čak i u slučajevima slobodnih postresekcijskih rubova. *Lokalizacija* tumora je od velikog značenja jer tumori smješteni u proksimalnoj trećini dosegnu veće dimenzije, dublje penetriraju u stijenku, invadiraju u vene, imaju nodalne metastaze i viši TNM-stupanj. Sve to rezultira lošijim preživljavanjem u usporedbi s tumorima distalnog želuca (28). Kao nezavisni prognostički faktor, a možda i proricateelj biološke agresivnosti, vrlo je važna i tumorska *invazija krvnih žila* u peritumorskom području, čak i bez invazije limfnih čvorova, jer tumorski embolusi znakovito smanjuju vrijeme preživljavanja i vrijeme do pojave recidiva u kurabilnim resekcijama (1, 29). *Ostali* relevantni čimbenici su tumorska perforacija, hitni kirurški zahvat, transfuzije krvi.

Probir i prevencija

Cilj masovnog probira (engl. *screening*) u asimptomatskoj populaciji i nadzora (engl. *surveillance*) nad osobama s rizikom jest dijagnosticiranje želučanog raka u ranom stadiju dok je još potencijalno izlječivo. Masovni probir je vrlo skup i ima svoju praktičnu primjenu jedino u Japanu u kojem se godišnje pregleda više milijuna ljudi iznad 40 godina (fotofluorografski s kontrastom i endoskopski), i pri tome se u oko 0,1% pregledanih nađe karcinom. U 1966. god. pregledano je 6,4 milijuna ljudi, a rak je otkriven u 6.903 slučaja (5). Izrazito je značajno da su u više od 50% to rani karcinomi koji se u velikom postotku mogu izliječiti endoskopskom mukozektomijom (2).

Spoznaje o koristi prevencije već su dobro utemeljene, ali nažalost nisu lako provedive jer zahtijevaju velika materijalna sredstva. Glavni etiološki čimbenik u nastanku želučanog raka je *H. pylori*. Eksperimentalne studije na animalnim modelima dokazale su da eradikacija infekcije *H. pylori* smanjuje upalu, oštećenje DNK epitelnih stanica i prekomjernu staničnu obnovu, a obnavlja normalnu sekreciju želučane kiseline i drugih fizioloških funkcija. Novi klinički pokusi na ljudima potvrdili su pretpostavku da eradikacija infekcije znakovito usporava pretkancerozni

proces na razini intestinalne metaplazije (7). Međutim, novija saznanja pokazuju da posljedice infekcije *H. pylori* ovise i o genima domaćina, čak možda i značajnije nego o genima bakterije (4). Već je spomenut polimorfizam IL-1B koji je u vezi s povećanim rizikom od nastanka želučanog karcinoma, a otkriveni su i polimorfizmi gena drugih citokina uključujući IL-RN, IL-10 i TNF- α . Najnovija istraživanja potvrđuju da je moguće prepoznati specifični genski profil domaćina koji je povezan s najvećim rizikom od nastanka želučanog karcinoma (30), a koji se onda može kombinirati s genotipom bakterije da se identificiraju osobe s velikim rizikom od razvoja karcinoma (31). Sve to daje odgovor na pitanje zašto se karcinom ne razvija baš u svih inficiranih.

Pravodobna eradikacija *H. pylori* može spriječiti nastanak malignoma (2, 4). Najveću korist od prevencije i eradikacije, poželjno u ranoj adultnoj dobi, imale bi zemlje s visokim rizikom od nastanka karcinoma. Međutim, to zahtijeva velika materijalna sredstva, pa to do sada nije odobreno ni u Japanu (2). Zato je prihvaćena strategija *traganja i liječenja* (engl. "search and treat") po kojoj se probiru inficirane, asimptomatske osobe s rizikom od nastanka želučanog karcinoma, kojima se zatim liječi infekcija *H. pylori*. To se odnosi na obitelji s definiranim genskim mutacijama i obiteljskom anamnezom želučanog karcinoma, rođake, ponajprije u prvom koljenu, od pacijenata koji su oboljeli od karcinoma i stanovnike zemljopisnih endemijskih žarišta (2). S obzirom na to da je *H. pylori* proglašen karcinogenom I. kategorije, dolazi u obzir i strategija *testiraj i liječi* (engl. "test and treat") po kojoj treba liječiti bolesnike u kojih se dokaže infekcija, ako oni to zatraže, čak i ako nisu ugrožena skupina, ali i bolesnike čiji endoskopski i histološki nalaz sugeriraju takav terapijski pristup.

Pitanje preventivnih endoskopskih pregleda u pacijenata s visokim rizikom od nastanka želučanog karcinoma, izvan Japana, nije definirano. Periodično se endoskopi- raju bolesnici s niskim do umjerenim stupnjem displazije, gastičnim adenomima, s familijarnom adenomatoznom polipozom (FAP), s hereditarnim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom (HNCC), Peutz-Jeghersovim sindromom i Ménétrierovom bolesti.

Zaključak

Želučani karcinom predstavlja u svjetskim razmjerima velik problem, i individualni i javnozdravstveni, posebno u određenim svjetskim zemljopisnim regijama. U Hrvatskoj, u kojoj je s *H. pylori* zaraženo više od 60% pučanstva, želučani karcinom je po incidenciji drugi gastroenterološki tumor, iza karcinoma kolona. Praktični problem rane dijagnoze, koja značajno utječe na prognozu oboljelih, jest oligosimptomatska klinička slika u ranoj fazi bolesti. U uvjetima nepostojanja generalnih smjernica o probiru u našoj zemlji, broj dijagnosticiranih ranih karcinoma vrlo je malen, a dijagnosticirani tumori uglavnom su redovito uznapredovaloga kliničkog stadija. To su preduvjeti sigurno loše prognoze i skupog liječenja. Preventivno ponašanje u našoj medicinskoj struci, pa čak i u općoj populaciji, ipak postoji, i očituje se, u simptomatskih bolesnika, u terapijskoj strategiji *testiraj i liječi* kojom se, s druge strane, otvara pitanje materijalnih izdataka.

Kod operabilnog stadija bolesti adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija pokazala je najbolje rezultate liječenja. Bolesnici s diseminiranom bolešću značajno dulje žive ako su liječeni kemoterapijom u odnosu na simptomatsku terapiju.

Literatura

- DICKEN BJ, BIGAM DL, CASS C. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241:27-39.
- MALFERTHEINER P, SIPPONEN P, NEUMANN M i sur. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state of the art critique. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2100-15.
- WORLD HEALTH ORGANISATION, Cancer surveillance database available at: www-dep.iarc.fr
- CROWE SE. *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;21: 32-8.
- KOH TH, WANG TC. Tumors of the stomach. U: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, ur. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease, 7. izd. Philadelphia: WB Saunders; 2002, str. 829-58.
- MERCHANT JL. Inflammation, atrophy, gastric cancer: connecting the molecular dots. *Gastroenterology* 2005;129: 1079-82.
- LEUNG WK, LIN SR, CHING JYL i sur. Factors predicting progression of the gastric intestinal metaplasia: result of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-9.
- VAN LOON A, BOTTERWECKA A, GOLDBOHM R i sur. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer. A prospective cohort study. *Br J Cancer* 1998;78: 129-35.
- FOX J, DANGLER C, TAYLOR N i sur. High salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and enhances *Helicobacter pylori* colonisation in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59: 4823-9.
- CHOW W, SWANSON C, LISSOWSKA J i sur. Risk of the stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alcohol, tea and coffee in Warsaw, Poland. *Int J Cancer* 1999; 81: 871-8.
- WANG WH, HUANG JQ, ZHENG GF, LAM SK, KARLSBERG J, WONG BC-Y. Non steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 1784-91.

12. WALDUM HL, GUSTAFSSON B, FOSSMARK R, QVIGSTAD G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl 1): S39-S44.
13. FENNERTLY MB. Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. *Gastroenterology* 2003; 125: 586-90.
14. RUGGE M, CORREA P, DIXON M i sur. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg* 2000; 24: 167-72.
15. Di GREGORIO C, MORANDI P, FANTE R i sur. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1714-8.
16. JAVLING M, KORNSTRA JJ, GOTZ JM i sur. High grade dysplasia in sporadic fundic gland polyp: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15: 1229-32.
17. RAIJMAN I. Primary malignant and metastatic tumors of the stomach. U: Di Marino Jr A, Benjamin S, ur. *Gastrointestinal disease - an endoscopic approach*. SLACK In; 2002, str. 481-514.
18. Gastritis, duodenitis, and associated ulcerative lesions. U: Yamada T, ur. *Handbook of gastroenterology*. 2. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 262-70.
19. HO SB. Tumors of the stomach & small intestine. U: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, ur. *Current diagnosis & treatment in gastroenterology*, 2. izd.. New York: Lange medical books/ McGraw-Hill; 2003, str. 389-406.
20. JANSEN EPM, BOOT H, VERHEIJ M, van de VELDE CJH. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4509-17.
21. HERMANEK P, WITTEKIND C. Residual tumors (R) classification and prognosis. *Sem Surg Oncol* 1994; 10: 12-20.
22. BONEKAMP JJ, HERMANS J, SASAKO M i sur. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *Dutch Gastric Cancer Group*. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
23. CUSHIERI A, WEEDENS S, FIELDING J i sur. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. *Surgical cooperative group*. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
24. ARCHIE V, KAUH J, JONES JR. DV, CRUZ V i sur. Gastric cancer: Standards for the 21st century. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57: 123-31.
25. MACDONALD JS, SMALLY SR, BENEDETTI J i sur. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). U: *Proceedings of the ASCO gastrointestinal cancers symposium* 2004.
26. ESMO Minimum Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2005;16 (Suppl 1): 122-3.
27. SIEWERT JR, BOTTCHER K, STEIN HJ i sur. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten year results of the German Gastric Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.
28. PINTO de SUOSA J, DAVID L, SEIXAS M i sur. Clinicopathological profiles and prognosis of gastric carcinoma from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig Surg* 2001; 18: 102-10.
29. KOOBY DA, SURIWINATA A, KLIMSTRA DS i sur. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 828-35.
30. MACHADO JC, FIGUEIREDO C, CANEDO P i sur. A proinflammatory genetic profile increases the risk of chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 364-71.
31. RAD R, DOSSUMBEKOVA A, NEU B i sur. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2004; 53: 1082-9.

Andol®



Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Oduvijek - Zauvijek

www.andol.com.hr

Već generacijama PLIVIN Andol sinonim je za lijek koji učinkovito snižava temperaturu, ublažava različite vrste bolova i, što je posebno važno, smanjuje upalu. Dodana puferska supstanca omogućuje brže djelovanje i veću sigurnost za želudac.



PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Ulica grada Vukovara 49, Zagreb
www.pliva.hr

...zajedno prema zdravlju.

85 godina  PLIVA