

Želodčni rak

Bojan Tepeš

Epidemiologija

Želodčni rak je bolezen, ki spremlja človeštvo že več tisočletij. Znani so zapisi na papirusu iz starega Egipta 3000 let pred našim štetjem.

Letno za to boleznijo zbolijo 870 000 ljudi, umre pa jih 650 000. Želodčni rak predstavlja 9,9 % vseh malignih bolezni pri ljudeh in je z 10,4 % vseh smrti zaradi rakaste bolezni na tretjem mestu (1).

V Sloveniji letno zbolijo 493 ljudi zaradi raka želodca letno, kar predstavlja 7 % raka pri moških in 4 % raka pri ženskah. Bolezen se začne po 40 letu z vrhom med 60 in 80 leti starosti. Število novih primerov raka na želodcu v svetu in delno tudi pri nas upada (2).

Tveganje za nastanek raka na želodcu je višje pri nižjih socialno ekonomskih slojih.

Priseljenci iz držav z visokim tveganjem v države z nizkim tveganjem ohranjajo visoko stopnjo incidence želodčnega raka, medtem ko imajo njihovi otroci približno enako tveganje za nastanek bolezni kot drugi staroselci. To govori za pomen dejavnika okolja, ki nastopi že v zgodnji mladosti (okužba s *Helicobacter pylori*), za nastanek bolezni (1).

Patologija

Večina bolnikov (85 %) z rakom želodca ima adenokarcinom, preostalih 15 % bolnikov pa ima predvsem limfom, ali gastrointestinalni stromalni tumor (GIST). Želodčne adenokarcinome delimo po Laurenju na intestinalno obliko (50 %) in difuzno obliko (33 %), preostali bolniki pa imajo mešano, ali neklasificirano obliko adenokarcinoma. Za intestinalno obliko je značilno, da rakaste celice tvorijo strukture podobne normalnim žleznim strukturam različne stopnje diferenciacije. Pri difuzni obliki tvorbe žleznih struktur ni, tumorske celice se širijo tudi pod normalno mukozo, tumor je slabo omejen od okolne, še normalne sluznice..

Intestinalni tip želodčnega raka se razvije po dolgotrajnem procesu kroničnega vnetja želodčne sluznice preko kroničnega gastritisa, intestinalne metaplazije in displazije (3). Za to obliko želodčnega raka zbolevajo predvsem starejši bolniki, bolj pogost je v antralnem delu želodca in na mali krivini. V svetu upada predvsem intestinalni tip želodčnega raka, kar povezujemo z izboljšanjem življenjskih razmer (kvalitetnejša hrana) in z upadanjem prevalence okužbe s *Helicobacter pylori* (4). Difuzni tip želodčnega adenokarcinoma je pogostejši pri mlajših bolnikih, ima slabšo prognozo, raste difuzno in ne tvori dobro omejeno tumorsko maso.

Etiologija

Med danes poznane etiološke dejavnike za nastanek raka na želodcu spadajo: okužba s *Helicobacter pylori*, genetska podlaga imunskega odgovora (polimorfizem proinflammatoryh citokinov), hrana (sol, nitrozamini) in mutacije (E-catherin gen).

Okužba s *Helicobacter pylori* povzroči kronični gastritis, ki po več desetletjih okužbe privede do nastanka atrofije, intestinalne metaplazije, displazije in adenokarcinoma. Danes vemo, da vsaj 80 % raka želodca (adenokarcinom, limfom) nastane kot

prof. dr. Bojan Tepeš dr. med., spec. interne medicine, gastroenterolog

Zdravilišče Rogaška,
Zdraviliški trg 9,
3250 Rogaška slatina

posledica okužbe s *Helicobacter pylori*. Vendar samo do 2 % okuženih razvije želodčni rak. Za izhod okužbe je pomembno ob sevu bakterije (S1 M1 vacA, Cag A, ...), tudi imunski odgovor gostitelja. Tveganje za nastanek želodčnega raka je ob najbolj neugodni kombinaciji lahko tudi do 87 krat večje (5).

Prehrana z visoko vsebnostjo soli poveča tveganje za nastanek raka želodca za dvakrat. Nitrati iz hrane se izločajo v slini, kjer jih bakterije v ustni votlini reducirajo v nitrite, ki se lahko spojijo z amini v nitrosamine, ki so karcinogeni. Zaščitno lahko delujeta vit C in vit A, ki sta antioksidanta.

Dvajset let po resekciji želodca, predvsem pri operaciji Billroth II., se možnost za nastanek raka na želodcu poveča za trikrat.

Autosomno dominantno dedna mutacija v genu E-cadherin, ki so pomembne za tvorbo povezav med celicami, povečajo možnost za nastanek difuznega tipa želodčnega raka pri mlajših bolnikih.

Povečano tveganje za nastanek raka na želodcu imajo tudi bolniki s perniciozno anemijo (6).

Klinična slika

Bolniki z začetnim rakom želodca so brez kliničnih simptomov. Z napredovanjem bolezni se pojavijo simptomi od blagega tiščanja po jedi, do stalne močne bolečine. Pogosta je neješčnost in siljenje na bruhanje. V kolikor rak zajame kardijo, ali pilorus, bolniki težko požirajo (disfagija), oziroma bruhaajo. Hujšanje in tipna masa v epigastriju predstavljata pozna znaka bolezni (tabela 1).

Želodčni rak se širi z direktno raščo skozi steno proti sosednjim organom. Druge možnosti širitve so limfogeno zasevanje v perigastrične bezgavke, supraklavikularne bezgavke (Virchowov tumor), zasevanje po peritoneju (npr. v ovarijske Krukenbergov tumor) in hematogeno širjenje, najpogosteje v jetra, pljuča in kosti.

Prvi znak bolezni je lahko tudi pozitiven test na okultno krvavitev v blatu, ali sideropenična anemija. Pri 20 % bolnikov z rakom na želodcu se pojavi tudi melena.

Paraneoplastični znaki so redki, npr. migratorni tromboflebitis, seboroična keratoza, acanthosis nigricans in mikroangiopatska hemolitična anemija (6).

Diagnoza

Endoskopija zgornjih prebavil je najboljša diagnostična metoda in edina, ki lahko postavi diagnozo zgodnjega raka želodca. Pri zgodnjem raku želodca je v nekaterih primerih je lahko endoskopska resekcija tudi dokončna

terapevtska metoda. Pri sumu na rak želodca in pri vseh želodčnih razjedah so potrebne biopsije. Z eno samo biopsijo je natančnost diagnoze 70 %, s sedmimi biopsijami pa je natančnost postavitve diagnoze 98 %. Velja tudi pravilo, da je potrebna endoskopska kontrola vseh razjed želodca do zacelitve.

Serološke preiskave nimajo posebne diagnostične vrednosti.

Pri bolnikih z želodčnim rakom je potrebno pred operacijo oceniti zamejitev bolezni. V ta namen uporabljamo CT in UZ preiskavo za določitev metastaz. Dodatne podatke nam lahko da tudi preoperativna laparoskopija, ki ugotovi metastaze v trebuhu pri približno 20 % bolnikov, ki so imeli pred tem normalen izvid CT-ja.

Endoluminalni ultrazvok (EUZ) je natančnejši kot CT pri zamejitvi stadija razširjenosti raka v sami steni (natančnost 77 %) in infiltracijo bezgavk (natančnost 69 %). Praktično uporabne podatke nam da EUZ predvsem pri tistih bolnikih z zgodnjim rakom (ne prerašča v lamino muskularis proprijo), ki so kandidati za endoskopske operativne posege (8). To so bolniki z dobro, ali zmerno diferenciranim intestinalnim rakom, ki ni večji kot 20 mm, ne raste več kot v zgornjo tretjino submukoze, (tip 0-I), oziroma 10 mm (tip 0-II a,b) po pariški klasifikaciji (9).

Rak predela kardije predstavlja zaradi svoje lokacije in različnega kirurškega pristopa k zdravljenju posebno podskupino. Po Siewertu delimo rak ezofagogastričnega prehoda na 3 skupine:

Siewert I : rak vznikne znotraj Barrettove sluznice (ni primeren za operativni pristop skozi trebušno votlino)

Siewert II : nastane znotraj 2 cm stičnice med sluznico želodca in požiralnika

Siewert III : nastane iz sluznice predela pod kardijo

Pri tipu II. in III. Je možen operativni pristop skozi trebuh.

Simptom / znak	Pogostnost (%)
Hujšanje	62
Bolečina v trebuhu	52
Nauzeja	34
Dispepsija	26
Melena	20
Zgodnja sitost	18
Ulkusna bolečina	17

Tabela 1. Simptomi in znaki pri bolnikih z rakom želodca (18 363 bolniki)

Povzeto po Wanebo in sod. Ann Surg 1993 ; 218:583

Zdravljenje

Osnovno zdravljenje bolnikov z rakom želodca je kirurško. Radikalna operacija z odstranitvijo vsega tumorskega tkiva (tako makroskopsko, kot tudi mikroskopsko) -R0 je možna le pri približno polovici bolnikov.

Pri bolnikih z difuznim rakom distalne tretjine želodca in pri bolnikih z intestinalnim rakom spodnje polovice želodca, je zadostna subtotalna resekcija z D1-2 limfadenektomijo. Pri vseh drugih lokalizacijah raka želodca pa je potrebna totalna gastrektomija z D1-2 resekcijo bezgavk. Vranica se odstrani le pri raku zgornje tretjine želodca.

Rekonstrukcija prebavne cevi je možna z gastro-oz. ezofagojejunooanastomozo po Rouxu (10).

Petletno preživetje bolnikov je odvisno od stadija bolezni in je prikazano na tabeli 2.

Pri bolnikih z pozitivnimi bezgavkami k podaljšanju preživetja oziroma izboljšanju petletnega preživetja prispeva postoperativna kemoradioterapija (5-FU, leuovorin, obsevanje). Tovrstno zdravljenje se danes uporablja le v obliki prospektivnih kliničnih študij, predvsem pri raku želodca, stadij II. in III. A. (11).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalim rakom želodca, kjer ni možna radikalna resekcija, pride v poštev paliativna resekcija, ali le gastrojejunooanastomozo, zaradi zmanjšanja bolečine, preprečitve krvavitev, ali simptomov obstrukcije (12).

Med paliativne posege sodi tudi endoskopsko zastavljanje krvavitev (argon plazma, laser) in zagotavljanje prehodnosti prebavne cevi (vstavljanje opornic, laser).

Po operativni odstranitvi večjega dela želodca, ali popolni odstranitvi želodca lahko pride do nastanka sindroma dovodne vijuge, zgodnjega, ali poznega dumping sindroma in refluksnega gastritisa krna želodca.

Sindrom dovodne vijuge se kaže z občutkom napihnjenosti 1 do 2 uri po jedi in bruhanjem. Vzrok za to je zastoj duodenalnega soka, žolča in soka trebušne slinavke v dovodni vijugi zaradi stenoze, ki nastane zaradi edema, brazgotinske stenoze, ali pritiska od zunaj. Zdravljenje je operacijsko z enteroenteroanastomozo med dovodno in odvodno vijugo.

Zgodnji dumping sindrom nastane 15 do 30 minut po hranjenju zaradi hitrega praznjenja hiperosmolarne vsebine v ozko črevo, kar povzroči preusmeritev krvi v visceralno področje in nenadno razširitev prebavil. Bolniki čutijo napetost v zgornjem delu trebuha, slabost, krče, imajo drisko, tahikardijo, se potijo, so vrtoglavci. Zdravljenje je ustrezna dieta s vsaj 7 manjšimi obroki, manj tekočine in ogljikovih hidratov.

Pozni dumping sindrom nastopi 3 do 4 ure po jedi z znaki slabosti, bledice, tremorjem, potenjem, vrtoglavico in znižanjem krvnega pritiska. Nastane zaradi prevelikega vnosa ogljikovih hidratov, ki povzročijo zaradi hitrejšje absorpcije najprej dvig krvnega sladkorja, ki mu sledi dvig inzulina in posledična hipoglikemija. Zdravljenje je podobno kot pri zgodnjem dumpingu, odsvetujemo tudi uživanje večjih količin čistih ogljikovih hidratov.

Bolnikom moramo po operaciji nadomeščati vitamin B 12 parenteralno (odsotnost intrinzičnega faktorja), nekaterim pa tudi železo in kalcij (slabša absorpcija) (13).

Primarni želodčni limfom

Primarni želodčni limfom predstavlja približno 7 % vseh rakov želodca in 2 % vseh limfomov. Limfom želodca predstavlja najpogostejšo ekстранodalno lokalizacijo limfomov.

Najpogostejša histološka oblika je B-celični ne-Hodkinov limfom. Polovica limfomov želodca so nizkoma-

Stadij	TNM	Značilnosti	Število bolnikov (%)	5 letno preživetje (%)
0	TisN0M0	omejen na mukoza	1	90
IA	T1N0M0	omejen na mukoza in submukoza	7	59
IB	T2N0M0	invazija v muskularis proprijo	10	44
II	T1N2M0	pozitivne bezgavke	17	29
	T2N1M0			
IIIA	T3N0M0	invazija skozi steno	21	15
	T2N2M0			
	T3N1-2M0			
IIIB	T4N0-1M0	vraščanje v sosedne organe	14	9
IV	T4N2M0	30	3	
	T1-4N0-2M1			

Tabela 2 Petletno preživetje bolnikov z rakom želodca glede na stadij (podatki ACS)

ligni limfomi marginalne cone tipa MALT (mucosa associated lymphoid tissue), drugo polovico pa predstavljajo difuzni visokocelični B limfomi, ki nastanejo iz prve skupine, ali de novo. Redki so Hodgkinovi limfomi in Burkittov limfom.

V klinični sliki prevladuje bolečina v epigastriju, slabost, možni so znaki krvavitve. Diagnozo postavimo z endoskopijo in biopsijami. Endoskopsko se limfom pokaže kot infiltracija sluznice z erozijami, ali razjedo, najpogosteje v antrumu želodca.

Za zamejitev bolezni je potrebno narediti EUZ, UZ ali CT abdomna, RTG obnosnih votlin in pljuč, ORL pregled in biopsijo kostnega mozga (14).

MALT limfom želodca je posledica okužbe s *Helicobacter pylori* (15). Pri bolnikih, kjer je bolezen zamejena na steno želodca, brez sprememb na bezgavkah, je ozdravitev v 75 % mogoča le z uspešno eradikacijo *Helicobacter pylori* z enotedenskim zdravljenjem z zaviralcem protonske črpalke in dvema antibiotikoma (klaritromicin, efloran ali amoksicilin). V primeru ozdravitve je potrebno endoskopsko sledenje. Takšno zdravljenje je neuspešno pri bolnikih z translokacijo (11:18). Pri teh bolnikih je potrebna operacija ali obsevanje (16). Petletno preživetje bolnikov z MALTomom je 95 %.

Bolnike z difuznim visokoceličnim B limfomom zdravimo s kemoterapijo po shemi CHOP (ciklofosamid, doxorubicin, vincristin, prednison). Veliko obeta tudi zdravljenje z anti-CD20 monoklonalnim protitelesom Rifuximabom. Kirurško zdravljenje je potrebno v primeru velikega eksulceriranega limfoma zaradi nevarnosti krvavitve, ali predrtja ob kemoterapiji. Petletno preživetje teh bolnikov je med 90 % in 95 % (17).

Literatura

1. Ferlay J, Bray S, Pisani P, Parkin DM, Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC Cancerbase no. 5, Lyon, IARC Press 2001.
2. Pompe V, Golouh R, Lindtner J. Incidenca raka v Sloveniji v letu 2000. Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 15:52: 6735-40.
4. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*: In Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Views and expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Lyon; IARC, 1994; 177-240.
5. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1680-87.
6. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1955; 333: 32.
7. Graham, DY, Schwarz, JT, Cain, GD, Gyorky, F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.

Leiomyosarkom in gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) želodca

Leiomyosarkomi in gastrointestinalni stromalni tumorji predstavljajo do 3 % vseh rakov želodca. Pogosto so locirani v fundusu želodca in pogosto krvavijo. Ti tumorji se najpogosteje pojavljajo v šestem in sedmem desetletju življenja, v 60-70 % so locirani v želodcu, 20-30 % v tankem črevesju, manj kot 10 % pa v požiralniku, debelem črevesju in danki (18).

GIST tumorji imajo v 95 % prisoten antigen CD 117, ki ga kodira protoonkogen KIT (c-kit). CD 117 je zunajmembranski epitop transmembranskega receptorja za rastni faktor, ki po vezavi faktorja matičnih celic (SCF) vodi v aktivacijo tirozin kinaze, ki v celici sproži verigo signalnih procesov, povezanih s kontrolo celične proliferacije, adhezivnosti, diferenciacije in apoptoze (19).

Klinični potek GISTov variira od benignega do visoko malignega z zasevanjem po peritoneju in hematogeno v jetra, pljuča, kosti in mehka tkiva. Tumorji večji kot 6 cm in z več kot 4 mitozami na 20 vidnih polj pod mikroskopom potekajo zelo maligno z petletnim preživetjem le 17,7 %. Pri manjših tumorjih in manjšem številu mitoz je petletno preživetje 97 % (20).

Diagnozo postavimo z endoskopijo, histologijo (problem zaradi submukozne lokalizacije) in imunohistokemičnim dokazom antigena CD 117. Za zamejitev bolezni pa naredimo še EUZ, CT, PET.

Manjše, lokalizirane tumorje zdravimo kirurško z lokalno ekscizijo, ali resekcijo. Pri razširjenih tumorjih pa zdravimo z biološkim zdravilom inhibitorjem tirozin kinaze imatinib mesylat (Gleevec). Zdravljenje je uspešno, vendar se pri polovici bolnikov v treh letih pojavi rezistenca na zdravilo, zaradi mutacije receptorja (21).

8. Akahoshi K, Chijiwa Y, Hamada S, Sasaki I, Maruoka A, Kabemura T, Nawata H. Endoscopic ultrasonography: A promising method for assessing the prospect of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer. *Endoscopy* 1997; 29: 614-9.
9. Hamada T, Kondo K. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Int Med* 1997; 36:131.
10. Repše S, Omejc M, Juvan R, Jelenc F. Napredovali rak želodca-standardna resekcija danes. *Kirurgija želodca-standardi in novosti. Ljubljana* 2005:154-60.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725
12. Potrč S, Ivanec A, Horvat M, Pocaž M. Ali so upravičene paliativne resekcije želodca zaradi raka želodca? *Kirurgija želodca-standardi in novosti. Ljubljana* 2005: 176-86.
13. Jelenc F, Repše S, Strlič M. Želodec in dvanajstnik. V *Smrkolj V. Kirurgija, Sledi, Ljubljana* 1995.
14. Mayer RJ. Gastrointestinal tract cancer. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hausert SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Mc Graw Hill, 2005:526
15. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falson MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori associated gastric and primary B-cell lymphoma. *Lancet*, 1991, ii:1175-6.
16. Lin H, We H, Ruscon-Fourmestreaux A, De Jong D. : T (11:18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H.pylori eradication. *Gastroenterology*, 2002; 122:1286-94.
17. Wöhner S, Püspök A, Drach J, Hejna M, Chott a, Raderer M, Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) for treatment of early stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 1086-90.
18. Nilsson B, Bummig P, Meis-kindblom Jm. Gastrointestinal stromal tumors. The incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the preimatinib era. A population-based study in western sweden. *cancer* 2005; 103:821-9.
19. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-25.
20. Bucher P, Villiger P, Egger JF. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnostic to treatment. *Swiss Med Wkly*, 2004; 134:145-53.
21. Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, Morgan JA, George S, Desai J, Scheu K, Fletcher CD, Baum C, Demetri GD. Results from a continual trial of SU 11248 in patients with imatinib resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *ASCO* 2005; A 9011.