DIJAGNOZA KARCINOMA ŽELUCA

DIAGNOSIS OF GASTRIC CARCINOMA

Jandrić – Kočić C Marijana

Dom zdravlja Krupa na Uni, Republika Srpska / Health center Krupa na Uni

APSTRAKT

UVOD: Karcinom želuca je četvrti najčešće dijagnostifikovan karcinom u svijetu i drugi najčešći uzrok smrtnosti od karcinoma. Dijagnoza zahtijeva histopatološku analizu tkiva dobijenog ezofagogastroduodenoskopijom ili citološku analizu brisanja / ispiranja želuca. **PRIKAZ SLUČAJA:** Pacijent starosti 55. godina javlja se u ambulantu porodične medicne zbog dispeptičnih tegoba praćenih gubitkom u tjelesnoj težini, slabošću i malsalošću prisutnih unazad šest mjeseci. Fizikalnim pregledom prisutna osjetljivost na duboku palpaciju u epigastriju. Ultrazvučni preged abdomena uredan, u laboratorijskim nalazima prisutna anemija. Pacijent se upućuje na ezofagogastroduodenoskopiju koja korporalno, na maloj krivini želuca, detektuje veliku ulceraciju dna prekrivenog fibrinom i detritusom, bedemastih rubova. Nalaz biopata otkriva prisustvo adenocarcinoma ventriculi mixed (tubular adenocarcinoma cum poorly cohesive carcinoma). Kompjuterska tomografiju abdomena utvrđuje vidno zadebljanje želuca u regiji male krivine na arealu dimenzija 110x 26 mm i veći broj pojedinačnih limfnih žlijezda veličine do 8 mm u masnom tkivu uz malu krivinu želuca. Po nalogu onkološkog konzilijuma uradi se totalna gastrektomija sa limfadenektomijom. Patohistološki nalaz nakon operativnog zahvata glasi adenocarcinoma ventriculi gradus III, pT3N1Mx (mala krivina, dio prednjeg i zadnjeg zida želuca infiltrativan, zahvata sve slojeve zida, ali ne vrši infiltraciju seroza, veličine 7x6 cm, R0L1V0Pn0). Ponovni pregled onkološkog konzilijuma indikuje hemoterapiju/radioterapiju u hospitalnim uslovima i nakon toga 5-fluorouracil/leukovorin hemoterapiju.

ZAKLJUČAK: U nedostatku specifičnih simptoma i mogućnosti za skrining i ranu detekciju najveći broj karcinoma želuca dijagnostifikuje se u naprednoj fazi kada je prognoza loša (prosječno preživljavanje iznosi 24 mjeseca), a mogućnosti liječenja ograničene. Identifikacija novih bioloških/molekularnih markera u ranoj dijagnozi karcinoma želuca omogućila bi bolju kvalitetu života i duže preživljavanje oboljelih.

KLJUČNE RIJEČI: dijagnoza, karcinom želuca

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gastric cancer is the fourth most commonly diagnosed cancer in the world and the second most common cause of cancer mortality. Diagnosis requires histopathological analysis of tissue obtained by esophagogastroduodenoscopy or cytologic analysis of gastric wiping / flushing.

CASE REPORT: Patient aged 55 years presents in a family medical clinic due to dyspeptic problems accompanied by weight loss, weakness and maladaptation present at six months. Physical examination present sensitivity to deep palpation in the epigastrium. Ultrasound abdominal examination neat, laboratory anemia present. The patient is referred for esophagogastroduodenoscopy, which corporally, on a small curve of the stomach, detects a large ulceration of the bottom covered with fibrin and detritus, femoral margins. Biopate finding reveals the presence of ventriculi mixed adenocarcinoma (tubular adenocarcinoma cum poorly cohesive carcinoma). Computed tomography of the abdomen determines the visible thickening of the stomach in the region of small curvature in the area of dimension 110x 26 mm and a large number of individual lymph glands up to 8 mm in fat with a small curve of the stomach. A total gastrectomy with a lymphadenectomy is done at the request of the oncological consilium. The pathohistological finding after surgery is adenocarcinoma ventriculi gradus III, pT3N1Mx (small curve, part of the anterior and posterior gastric wall infiltrative, engages all layers of the wall, but does not infiltrate serosa, size 7x6 cm, R0L1V0Pn0). A re-examination of the oncology consilium indicates chemotherapy / radiotherapy in hospital conditions and thereafter 5-fluorouracil / leucovorin chemotherapy.

CONCLUSION: In the absence of specific symptoms and screening and early detection capabilities, the highest number of gastric cancers is diagnosed at an advanced stage when the prognosis is poor (average survival is 24 months) and treatment options are limited. Identification of new biological / molecular markers in early diagnosis of gastric cancer would allow a better quality of life and longer survival of the diseased

KEYWORDS: diagnosis, gastric cancer

UVOD

Karcinom želuca je četvrti najčešće dijagnostifikovan karcinom u svijetu i drugi najčešći uzrok smrtnosti od karcinoma (3 – 10%). Incidencija je najveća u Japanu (više od 40 na 100 000), istočnoj Aziji, Južnoj Americi i istočnoj Europi (1,2). Hronični atrofični gastritis (perniciозна anemija, toksična i dijetalna sredstva, prethodna operacija želuca s refluksom žuči), hipertrofična gastropatija (Metenierova bolest), želučani polipi, infekcija *Helicobacter pylori*, nizak socioekonomski status, pretilost, pušenje, ishrana

bogata solju, dimljenom ili slabo konzerviranom hranom, nitrati-ma, nitritima i sekundarnim aminima povezane su sa povećanim rizikom (1,2). Većina karcinoma želuca javlja se sporadično, dok 8% do 10% ima nasljednu komponentu. U ranoj fazi ne postoje specifični simptomi, do 50% pacijenata može imati nespecifične gastrointestinalne tegobe, poput dispepsije (1,2).

Dijagnoza karcinoma želuca zahtijeva histopatološku analizu tkiva dobijenog gastroskopijom ili citološku analizu brisanja / ispir-

Korespondent:

Jandrić-Kočić Marijana

Stevana Jakovljevića 23

78 000 Banjaluka

marijanajandrickocic@gmail.com

anja želuca (1,2). Terapija obuhvata subtotalnu ili totalnu gastrektomiju sa limfadenektomijom, radioterapiju i/ili hemoterapiju.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 55. godina javlja se u ambulantu porodične medicine zbog dispeptičnih tegoba praćenih gubitkom u tjelesnoj težini, slabošću i malksalošću. Iste su prisutne unazad šest mjeseci sa pogoršanjem unazad trideset dana. Pantoprazol tablete 40 mg, koje je koristio samoinicijativno više mu ne pomažu. Apetit mu je značajno slabiji i misli da je dosta smršao. U redovnoj terapiji koristi Enalapril tablete 20 mg 2x1, Bisoprolol tablete 5 mg 1x1, Atorvastatin tablete 10 mg 1x1. Nepušač. Pacijent je svjestan, orijentisan, afebrilan, eupnoičan, pokretan, komunikativan, slabije osteomuskularne građe, koža i vidljive sluzokože blijede, nema osipa, edema, periferne limfadenopatije. Glava uredne konfiguracije, kosmatost muškog tipa, bulbusi medioponirani, zjenice kružne, simetrične, urednih reakcija na svjetlost i akomodaciju.

Nosnice prohodne, Valeove tačke neosjetljive na pritisak. Ždrijelo mirno, jezik vlažan, obložen. Vrat cilindričan pokretan, štitna žlijezda nije uvećana. Grudni koš sveden, simetrično respiratorno pokretan, disajni šum uredan. Srčana akcija ritmična, tonovi jasni, nema šuma, TA 100/60 mmHg, pO₂ 98%. Abdomen u ravni grudnog koša, mek, osjetljiv na duboku palpaciju u epigastriju, nema oragnomegalije, bubrežne lože neosjetljive na sukusiju. Ekstremiteti bez deformiteta, venskih varikoziteta. Nalaz na kranijalnim nervima uredan. Nema lateralizacije u antigravitacionom položaju ekstremiteta, u Rombergu stabilan. Meningealni znaci uredni.

Ultrazvučni pregled: Jetra normalne veličine, grubljeznaste homogene građe, bez fokalnih lezija. Žučna kesa normalne debljine zida, u lumenu bistra žuč. Nema dilatacije intra ni ekstraheptičnih žučnih vodova. Pankreas normalne veličine bez fokalnih lezija. Veliki krvni sudovi abdomena bez znakova tromboze i disekcije. Slezina normalne veličine homogene građe. Oba bubrega normalnog oblika i položaja i veličine, nema znakova nefroze ni litijaze. Mokraćna bešika normalne debljine zida, u lumenu bistar urin. Crijevne vijuge distendirane, žive peristaltike. Nema ascitesa, slobodne tečnosti u pleuri i perikardu. KKS Le 8.3, Er 3.9, Hgb 85, HCT 0.28, Tr 316. Pacijent se upućuje na ezofagogastroduodenoskopiju po hitnom protokolu. Tom prilikom se korporalno, na maloj krivini želuca, detektuje velika ulceracijadna prekrivenog fibrinom i detritusom, bedemastih rubova sa koje se uzmu uzorci za biopsiju (slika 1).

Slika 1. Maligno suspektna ulceracija verifikovana ezofagogastroduodenoskopijom

Patohistološki nalaz otkriva postojanje adenocarcinoma ventriculi mixed type (tubular adenocarcinoma cum poorly cohesive carcinoma). Pacijent se upućuje onkologu koji indikuje kompjuter-

sku tomografiju abdomena. Ista utvrđuje vidno zadebljanje želuca u regiji male krivine na arealu dimenzija 110x 26 mm, diferencijalno dijagnostički tumorski neoplastični proces. Uz malu krivinu želuca u masnom tkivu veći broj pojedinačnih limfnih žlijezda veličine do 8 mm (slika 2).

Slika 2. Zadebljanje želuca u regiji male krivine verifikovano kompjuterskom tomografijom

Onkološki konzilijum indikuje totalnu gastrektomiju sa limfadenektomijom.

Patohistološki nalaz nakon operativnog zahvata (Gastrectomia totalis cum esophagojejunum anastomosis sec. Roux en Y/EEA stapler / Lymphadenectomy D2/D3, jejunostomia nutritiva, drainagae x 3) glasi: adenocarcinoma ventriculi gradus III, pT3N1Mx Mala krivina, dio prednjeg i zadnjeg zida želuca infiltrativan, zahvata sve slojeve zida, ali ne vrši infiltraciju seroza, veličine 7x6 cm, R0L1V0Pn0. Ponovni pregled onkološkog konzilijuma preporučuje hemoterapiju/radioterapiju u hospitalnim uslovima i nakon toga 5-fluorouracil/leukovorin hemoterapiju.

DISKUSIJA

Ezofagogastroduodenoskopija (engl. Esophagogastroduodenoscopy, EGD) predstavlja metodu izbora u dijagnozi karcinoma želuca. Omogućava vizualizaciju lokacije karcinoma, obim zahvaćenosti sluznice i biopsiju (ili citološku četkicu) tkiva (1,2).

Masovni skrining (asimptomatska populacija) ili nadzor (subjekti u riziku) karcinoma želuca je isplativ i preporučuje se u regijama s velikom učestalošću kao što su Japan i Kina. Američko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju preporučuje endoskopski nadzor za osobe visokog rizika (istorija želučanog adenoma, familijarna adenomatozna polipoza, Lynch sindrom, Peutz-Jegherov sindrom i Metenierova bolest) svake 1 do 2 godine (1,2). U ostalim slučajevima gastroskopijska je indikovana samo kod osoba starijih od 55 godina sa prisutnim simptomima alarma (nerazjašnjena sideropenična anemija, disfagija, odinofagija, izolovana mučnina ili povraćanje u trajanju dužem od 48 sati, gubitak tjelesne težine, palpabilna masa ili limfadenopatija, nerazjašnjeni ikterus, prva pojava dispepsije u starijem životnom dobu) (3,4,5). Primjena ezofagogastroduodenoskopije u skriningu i ranoj detekciji karcinoma želuca ima značajna ograničenja. Dijagnostički kriterijumi ezofagogastroduodenoskopije nisu dovoljni za isključivanje maligne bolesti (odsustvo simptoma alarma u ranoj fazi bolesti). Samim tim ista ima ograničenu prediktivnu vrijednost za karcinom želuca (multicentrične studije govore u prilogu manje od 1% karcinoma detektovanih gastroskopijom) (6,7,8,9).

Ezofagogastroduodenoskopija ne detektuje značajan broj želučanih maligniteta. Studije provedene u Velikoj Britaniji utvrdile su 11.3% želučanih karcinoma propuštenih prilikom ezofagogastroduodenoskopije 3 godine prije postavljanja dijagnoze. Studije provedene u Švedskoj otkrile su 59% osoba sa simptomima

alarma (disfagija, anemija, hematemeza, gubitak težine, povraćanje) u vrijeme ezofagogastroduodenoski propuštene dijagnoze. Muški rod, odsustvo simptoma alarma, neadekvatno uzeta biopsija, endoskopisti s manje iskustva, upotreba inhibitora protonske pumpe i neadekvatna patohistološka dijagnoza navode se kao mogući razlozi (10). Retrospektivno istraživanje grupe autora iz Japana je otkrilo 75,2% propuštenih površnih karcinoma želuca na prethodnim endoskopijama (potreba za ponovom endoskopijom kod osoba s infekcijom *Helicobacter Pylori* i patohistološkim nalazom atrofičnog gastritisa) (11). Ezofagogastroduodenoskopija je invazivna, stresna i neugodna procedura koju značajan broj pacijenata odbija. Sve navedeno ukazuje na veliku potrebu za manje invazivnim ili neinvazivnim ali i vrlo specifičnim biomarkerima u skriningu i ranoj dijagnozi kolorektalnog karcinoma. Ograničeni literarni podaci ukazuju da ugljenohidratni antigen 72-4 (engl. Carbohydrat antigen 72-4, CA 72-4) u kombinaciji sa CA19-9, karcinoembrijskim antigenom (carcinoembryonic antigen, CEA) i timidin kinazom 1 (biomarker ćelijske proliferacije), odnosno CEA, interleukinom 6, interleukinom 8 i faktorom nekroze tumora α ima značajnu osjetljivost i specifičnost u ranoj

dijagnostici karcinoma želuca. (7).

Pojedini autori predlažu upotrebu Gastro Panela, komercijalno dostupnog alata za mjerenje četiri biomarkera u krvi, i to bazalnog gastrina-17, pepsinogena I i II (detekcija atrofičnih promjena), antitijela na *Helicobacter pylori* u detekciji osoba sa visokim rizikom za karcinom želuca (7).

Ostali potencijalni cirkulirajući biomarkeri za ranu detekciju uključuju: M2-piruvat kinazu (metabolički marker povezan sa tumorom), trefoil faktor 3, adipocitokin leptin (nezavisni biomarkeri crijevne metaplasije), p-53 autoantitijela, protein IV (povezan sa ćelijskim ciklusom), olfaktomedin 4 i protein vaskularne adhezije-1 (molekule upalne signalizacije).

Genetske promjene, uključujući značajan dobitak ili gubitak hromosomskog materijala, jednostruke nukleotidne promjene i mutacije i epigenetske promjene, poput aberantne metilacije DNA, modifikacije histona, mikroRNA i duge nekodirajuće RNK, prekomjerne ekspresije ili smanjenja regulacije, opisani su kao glavni aspekti koji su uključeni u pokretanje i napredak skringa karcinoma želuca (7).

ZAKLJUČAK

U nedostatku specifičnih simptoma i mogućnosti za skrining i ranu detekciju najveći broj karcinoma želuca dijagnostifikuje se u naprednoj fazi kada je prognoza loša (prosječno preživljavanje iznosi 24 mjeseca), a mogućnosti liječenja ograničene. Identifik-

acija novih bioloških/molekularnih markera u ranoj dijagnozi karcinoma želuca omogućila bi bolju kvalitetu života i duže preživljavanje oboljelih.

LITERATURA

1. Dicken B J, Bigam D L, Cass C, Mackey J.R, Joy AA, Hamilton S. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of surgery*. 2005; 241(1): 27–39. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000149300.28588.23>.
2. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012; 3 (3):251–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418539/>.
3. Jurčić D, Bilić A. Racionalan pristup bolesniku s dispepsijom. *Medicus*. 2006; 15 (1): 15 – 23. Available from: [file:///C:/Users/marijanajandrickocic/Downloads/Jurcic_02%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/marijanajandrickocic/Downloads/Jurcic_02%20(1).pdf).
4. Dimić-Lisica I, Bergman Marković B, Bukmir L, Bašić Marković N, Radošević Quadrantu, Lisica I. Pristup bolesniku sa dispepsijom u obiteljskoj medicini. *Acta Med Croatica*. 2015; 69: 271–278. Available from: <http://docplayer.rs/174857119-Pristup-bolesniku-s-dispepsijom-u-obiceljskoj-medicini.html>.
5. Black C J, Houghton LA, Ford A C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1177/1756284818805597>.
6. Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Nedeianu S, Bleotu C, Diaconu CC, Chivu-Economescu M. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 7 25(17): 2029–2044. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506585/>.
7. Black C J, Houghton LA, Ford A C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1177/1756284818805597>.
8. Ching H, Hale MF, Sidhu R, McAlindon ME. Reassessing the value of gastroscopy for the investigation of dyspepsia. *Frontline Gastroenterology*. 2018; 9:62–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824766/>.
9. Pongprasobchai S, Asanaleykha A, Tantayakom P. Repeat Upper Gastrointestinal Endoscopy in Patients with Functional Dyspepsia: Yield, Findings, and Predictors of Positive Findings. *Gastroenterology Research and Practice*. 2015. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/904683>.
10. Menon S, Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2014; 2 (2): E46–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476431/>.
11. Sekiguchi M, Oda I. High miss rate for gastric superficial cancers at endoscopy: what is necessary for gastric cancer screening and surveillance using endoscopy? *Endoscopy international open*. 2017; 5 (8): E727–E728. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0043-112245>.