

EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA ŻOŁĄDKA

MAŁGORZATA MALINOWSKA, ANNA NASIEROWSKA-GUTTMEJER

1. Wprowadzenie

Rak gruczołowy jest najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka i stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. Częstość występowania raka żołądka maleje na świecie, przy jednoczesnej tendencji do spadku liczby zachorowań na raka części dystalnej i wzroście lub stabilizacji zachorowań na raka części proksymalnej. Zwraca uwagę tendencja do wzrostu liczby zachorowań na raka typu rozlanego, śluzowo-komórkowego i gruczolakoraka nisko dojrzałego w stosunku do wysoko dojrzałych postaci.

Leczenie chirurgiczne od 130 lat jest standardem w terapii raka żołądka. Chemio- i/lub radioterapia pozostają wariantami leczenia uzupełniającego lub paliatywnego. Jednakże rokowanie u chorych z tym nowotworem nadal pozostaje złe. Według światowych danych epidemiologicznych, stanowi on jedną z głównych przyczyn umieralności na nowotwory złośliwe. Pięcioletnie przeżycie chorych na raka żołądka wynosi średnio poniżej 20%, w zależności od stopnia zaawansowania. W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2012 r., rak żołądka jest czwartą u mężczyzn i piątą u kobiet przyczyną zgonu [1].

W celu poprawy rokowania chorych z rakiem żołądka uwaga lekarzy skierowana jest na poznanie czynników ryzyka, patogenyzy stanów przedrakowych i dróg kancerogenezy oraz poprawę skuteczności leczenia. Wydłużenie czasu przeżycia chorych oraz zmniejszenie umieralności na ten nowotwór zależy w dużym stopniu od zwiększenia wykrywalności raka żołądka we wczesnej postaci, czyli w stopniu pT1 według klasyfikacji Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (*Union for International Cancer Control – UICC*), kiedy 5-letnie przeżycie wynosi 80–95%. Bardzo istotne jest również prawidłowe przeprowadzenie leczenia chirurgicznego w przypadkach z „intencją wyleczenia” z zachowaniem miejscowej radykalności (resekcja RO) i usunięcie regionalnych węzłów chłonnych w liczbie minimum 15, a optymalnie 25 (limfadenektomia D2). Do klasycznych czynników prognostycznych, które ukierunkowują leczenie uzupełniające po operacji należą obecnie: głębokość naciekania ściany żołądka, radykalność resekcji według klasyfikacji RO, stan miejscowych (lokoregionalnych) węzłów chłonnych oraz odległe przerzuty. Badacze, których uwaga jest skierowana na lepsze poznanie markerów biologicznych, mogą spełnić oczekiwania lekarzy czekających na nowe czynniki predykcyjne przewidujące efekty leczenia uzupełniającego. Zalicza się do nich znaczną grupę paramet

trów, wśród których na uwagę zasługują: zmiany kopii DNA, mutacje genów naprawczych (mutorowych), niestabilność mikrosatelitarna, mutacje genów cząsteczek adhezyjnych E-kadheryny, β -kateniny, antygenów śluzów, genu supresorowego *TP53*, czynników wzrostu c-erb B-2, VEGFR i EGFR, COX-2, lub *matrix* metaloprotein. Dotychczas nie zostały one jednak uznane za klinicznie przydatne i nadal pozostają na etapie badań naukowych.

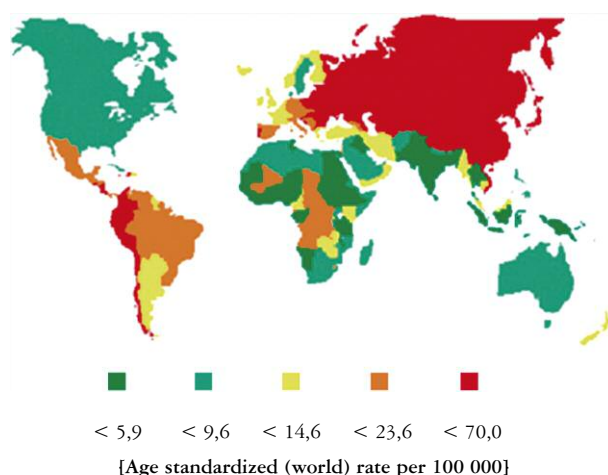
2. Epidemiologia raka żołądka

2.1. Dane demograficzne

Bezwzględna częstość występowania raka żołądka na świecie nieznacznie się zwiększa, co jest wynikiem ogólnego wzrostu liczebności oraz średniej wieku części społeczeństw. Jednocześnie w większości krajów zachorowalność na raka żołądka w ciągu ostatnich 50 lat zmalała o ok. 75%. Zmalała również umieralność z powodu raka żołądka. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik umieralności spadł z 37 do 6 na 100 000 osób. Również w Japonii obserwuje się spadek o prawie 40%. Częściowo związane jest to z wczesnym wykryciem raka żołądka, zmianą nawyków żywieniowych oraz zmniejszeniem częstości występowania infekcji *Helicobacter pylori*.

Mimo że częstość występowania raka żołądka i śmiertelność chorych na ten nowotwór bardzo się obniżyły w ciągu ostatnich 70 lat, to rak żołądka nadal jest na 4. miejscu pod względem występowania nowotworów złośliwych na świecie i drugim nowotworem złośliwym będącym przyczyną zgonów. W 2000 r. na świecie rozpoznano ok. 880 000 nowych zachorowań na ten nowotwór, a blisko 650 000 chorych zmarło z powodu tej choroby. W Europie w 2006 r. rozpoznano 159 900 nowych zachorowań.

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka żołądka. Według Krajowego Rejestru Nowotworów Złośliwych z 2006 r., rak żołądka znajdował się na 6. miejscu wśród mężczyzn i 9. miejscu wśród kobiet pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. W 2012 r. był odpowiednio na 5. miejscu u mężczyzn i na 8. miejscu u kobiet. Rak żołądka był 4. nowotworem co do przyczyny zgonów wśród mężczyzn (stanowił 6% zgonów, co odpowiadało 3340 przypadkom) oraz 5. przyczyną zgonów na nowotwory wśród kobiet (stanowił 4%, co odpowiadało 1810 przypadkom) [1]. W 2002 r. były to, odpowiednio, 2. miejsce u mężczyzn i 5. miejsce u kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowania na raka żołądka z 2010 r. dla mężczyzn i kobiet wynosiły odpowiednio 11,8 oraz 4,6 i były nieco niższe od stwierdzanych



Rycina 1. Występowanie raka żołądka u mężczyzn

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: (Oncogene) (Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23(38): 6329-40. Copyright 2013).

w poprzednich latach. W Polsce w 2010 r. na raka żołądka zachorowało ok. 3399 mężczyzn i 1877 kobiet, czyli łącznie ok. 5276 osób, a w 2012 r. 3230 mężczyzn i 1660 kobiet, łącznie 4890 osób. Przedstawione dane świadczą o tendencji spadkowej zachorowań w Polsce na ten nowotwór.

2.2. Różnice geograficzne

Dane epidemiologiczne wskazują na istnienie ponad 20-krotnej różnicy w częstości występowania raka żołądka pomiędzy krajami o niskim i wysokim ryzyku zachorowalności na ten nowotwór. Japonia, Korea, Chiny oraz kraje Ameryki Środkowej i Południowej (Chile, Kolumbia) charakteryzują najwyższe współczynniki zapadalności – 46,5–91,4 przypadków na 100 000 mieszkańców rocz-

nie. Tylko nieco niższe ryzyko wystąpienia raka żołądka (45,5 przypadków na 100 000 mieszkańców) jest obserwowane w Rosji, niektórych krajach Europy Wschodniej i Środkowej (Węgry), a także Zachodniej (Włochy, Portugalia i Finlandia).

Z kolei niską częstość występowania raka żołądka stwierdza się w południowej Azji, północnej i wschodniej Afryce, Ameryce Północnej, północnej Europie, Australii i Nowej Zelandii [2, 3].

Rycina 1. przedstawia częstość występowania raka żołądka u mężczyzn na świecie.

Typ jelitowy raka żołądka jest częściej rozpoznawany w krajach o wysokim ryzyku zachorowania na ten nowotwór, natomiast typ rozlany jest bardziej charakterystyczny dla regionów świata o niskim ryzyku zachorowania [3].

2.3. Płeć, wiek, rasa i umiejscowienie

We wszystkich krajach, niezależnie od stopnia ryzyka rozwoju raka, częstość występowania nowotworu wzrasta wraz z wiekiem. Rak żołądka rzadko jest stwierdzany u osób młodych, poniżej 30. roku życia. Między 35. a 40. rokiem życia odnotowuje się podobnie małą częstość zachorowań zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (ok. 1 : 1 lub mniej). Zapadalność na raka żołądka zwiększa się stopniowo po 50. roku życia. U osób w wieku powyżej 50 lat zapadalność na ten nowotwór wśród mężczyzn jest około dwukrotnie wyższa niż u kobiet. Wyższa zapadalność u mężczyzn, zarówno na terenach o wysokiej, jak i niskiej zapadalności, sugeruje prawdopodobny wpływ czynników hormonalnych na rozwój raka żołądka.

W wielu pracach badawczych dotyczących raka żołądka zwraca uwagę fakt, że mimo stałego spadku występowania raka w części dystalnej, nowotwory części proksymalnej

Tabela I. Różnice epidemiologiczne między rakiem wpustu a rakiem pozostałej części żołądka

	WPUST	POZOSTAŁA CZĘŚĆ POZA WPUSTEM
Częstość występowania	wzrasta	maleje
Lokalizacja geograficzna		
kraje zachodnie	+	–
Azja Wschodnia	–	+
kraje rozwijające się	–	+
Wiek	++	++
Mężczyźni	++	+
Rasa kaukaska	+	–
Niski status socjoekonomiczny	+	–
Infekcja <i>H. pylori</i>	–	+
Dieta		
konserwacja żywności	+	+
owoce i warzywa	–	–
Otyłość	+	–
Palenie tytoniu	+	+
Choroba refluksowa	+	–

„++” – silnie pozytywny związek, „+” – pozytywny związek; „–” – negatywny związek

żołądka i okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego wykazują tendencję wzrostową od lat 70., a zapadalność na raka części proksymalnej żołądka w ciągu ostatnich 30 lat wzrosła 5–6-krotnie. Raki okolicy proksymalnej stanowią obecnie ok. 50% wszystkich raków żołądka u mężczyzn w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii.

Badania epidemiologiczne i molekularne wskazują, iż rak części proksymalnej żołądka (wpustu) i rak pozostałej części żołądka stanowią dwie odrębne jednostki biologiczne. Różnice między nimi przedstawiono w tabeli 1. Nowotwór rozwijający się w okolicy przedodźwiernikowej częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2 : 1), u osób rasy czarnej, w grupach o niskim poziomie socjoekonomicznym i w krajach rozwijających się.

Z kolei raki wpustu występują 5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz dwukrotnie częściej u osób rasy białej niż czarnej. Stwierdzono również, że rak proksymalnej części żołądka częściej jest rozpoznawany u osób lepiej wykształconych i o wyższym poziomie socjoekonomicznym. Z niejasnych przyczyn infekcja *H. pylori* stanowi istotny czynnik ryzyka w rozwoju raka poza wpustem.

2.4. Typy epidemiologiczno-morfologiczne

Od kilkudziesięciu lat znany jest podział raka żołądka na dwa typy epidemiologiczno-morfologiczne. Powszechnie akceptowany i do dziś określany czynnikiem istotnym prognostycznie jest podział wg Laurena [4]. Wyróżnia on dwa zasadnicze typy raka: jelitowy i rozlany [5]. Podobną klasyfikację wprowadził Ming, używając określeń: typ ekspansyjny, czyli naciekający w sposób rozprzeczający, i typ inwazyjny, szerzący się gniazdami raka w rozproszeniu. Wymienionym wyżej typom epidemiologicznym przyporządkować można typy histopatologiczne raka: typowi jelitowemu – raka gruczołowego wysoko dojrzałego, a typowi rozlanemu – raka gruczołowego nisko dojrzałego i śluzowokomórkowego (*signet ring cell carcinoma*, WHO 2010 – *poorly cohesive carcinoma*).

Typ jelitowy występuje częściej u mężczyzn, u osób rasy czarnej, w starszym wieku oraz wiąże się z lepszym rokowaniem. Poprzedzony bywa zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka z metaplastją jelitową. U ludzi mło-

dych, przed 40. rokiem życia, częściej rozpoznawany jest typ rozlany niż jelitowy. Zwłaszcza u kobiet związany jest on z gorszym rokowaniem i przeważnie powstaje na podłożu stanu zapalnego dotyczącego całego żołądka, bez cech metaplastji jelitowej, i może być dziedziczny.

Dane kliniczno-patologiczne sugerują, że w rozwoju raka typu jelitowego większy udział mają czynniki środowiskowe, natomiast w typie rozlanym większą rolę odgrywają czynniki genetyczne [6]. Rak typu jelitowego częściej daje przerzuty drogą naczyni i przerzuty do wątroby, natomiast rak typu rozlanego rzadziej daje przerzuty do wątroby i częściej predysponuje do wewnątrzotrzewnowego rozsiewu.

W wielu pracach wykazano, że spadek zachorowalności na raka żołądka wiąże się przede wszystkim ze zmniejszeniem się częstości występowania raka typu jelitowego.

W tabeli 2. przedstawiono różnice między dwoma wspomnianymi typami raka wg klasyfikacji Laurena.

3. Czynniki ryzyka

Rak żołądka jest chorobą złożoną i wieloczynnikową, a jego bezpośrednia przyczyna nie jest znana. Lokalizacja geograficzna, trendy czasowe i migracja ludzi sugerują, że w rozwoju większości przypadków raka gruczołowego, zwłaszcza w typie jelitowym, ważną rolę odgrywają czynniki zewnętrzne, wśród których istotne są czynniki środowiskowe i określony styl życia.

3.1. Dieta

Rak żołądka jest przykładem raka, w którego rozwoju decydującą rolę odgrywają nawyki żywieniowe. Istotny jest nie tylko rodzaj żywności, lecz także sposób jej przygotowania i przechowywania. Wyniki licznych badań wskazują, że spożywanie pokarmów słonych, smażonych, wędzonych, suszonych oraz zastosowanie związków azotu w przetwórstwie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka żołądka. Spożywanie pokarmów słonych i konserwowanych dużą ilością soli przyczynia się do uszkodzenia błony śluzowej żołądka. To z kolei zwiększa ryzyko infekcji *H. pylori* i przewlekłego zapalenia zanikowego, które mogą być promotorem w rozwoju raka żołądka.

Tabela 2. Różnice między dwoma typami raka żołądka w zależności od klasyfikacji Laurena

TYP JELITOWY RAKA ŻOŁĄDKA	TYP ROZLANY RAKA ŻOŁĄDKA
w populacji o wysokim stopniu ryzyka	podobne występowanie w wielu krajach
typ „endemiczny”	typ „epidemiczny”
związany z czynnikami środowiskowymi	prawdopodobne czynniki rodzinne
częstszy u mężczyzn powyżej 60. roku życia	dominuje u kobiet i ludzi w młodszym wieku
lepsze rokowanie	gorsze rokowanie
poprzedzony histologicznie określonymi zmianami prekursorowymi	nieznane zmiany prekursorowe
ekspansywny naciek ściany żołądka	rozległe naciekający
komórki zgrupowane, tworzące gruczoły i brodawki	komórki rozproszone, często sygnetowate
rozsiew do wątroby	rozsiew do otrzewnej
rak gruczołowy wysoko dojrzały	rak gruczołowy nisko dojrzały, rak sygnetowatokomórkowy

Podobnie zawarte w pożywieniu azotany w odpowiednim środowisku ulegają redukcji do azotynów i prowadzą do powstania związków rakotwórczych. Jednakże nowsze badania kontrolne wykazały słaby, nieistotny wzrost ryzyka zachorowania na raka w grupach o wysokim vs niskim poziomie azotynów. Jednocześnie spożywanie świeżych, liściastych, zielonych i żółtych warzyw oraz świeżych owoców działa ochronnie i zmniejsza ryzyko rozwoju tego nowotworu. Działanie ochronne związane jest z obecnością w tych produktach witaminy C, witaminy A oraz E i β -karotenu.

Spożywanie warzyw zawierających allium, takich jak czosnek i cebula, również zmniejsza ryzyko zachorowania na raka żołądka.

Przechowywanie produktów spożywczych w niskich temperaturach niewątpliwie przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka żołądka. Korzystanie z lodówki wpływa na stosowanie mniejszej ilości soli i związków azotowych do konserwacji żywności oraz zwiększa dostęp do świeżych (mrożonych) owoców i warzyw, jak również redukuje patogenną florę bakteryjną.

Poza związkami azotu w diecie zauważono inne związki kancerogenne. Przypuszcza się, że policykliczne węglowodory aromatyczne występujące w wędzonych rybach i mięsie są czynnikami powodującymi wzrost ryzyka zachorowania na raka żołądka, zwłaszcza w krajach Europy Wschodniej i w Islandii.

Badania na zwierzętach wykazały, że polifenole zawarte w zielonej herbacie przeciwdziałają rozwojowi raka i działają przeciwzapalnie. Badania przedkliniczne dowiodły, że polifenole mają działanie przeciwutleniające. Choć różna badania kontrolne wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka żołądka w przypadku spożywania zielonej herbaty, to ostatnie badania prospektywne nie potwierdziły ochronnej roli zielonej herbaty, jeśli chodzi o rozwój tego nowotworu.

Podwyższone ryzyko zachorowania na raka żołądka stwierdzono również u osób pijących wodę z ujęć lokalnych lub wodę studzienną w porównaniu z osobami pijącymi wodę z wodociągu centralnego. Ryzyko to związane jest prawdopodobnie ze zwiększoną zawartością azotanów i zanieczyszczeniem wody bakterią *H. pylori*.

3.2. Infekcja *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori jest Gram-ujemną, spiralną bakterią kolonizującą żołądek i prawdopodobnie najczęstszą przewlekłą infekcją bakteryjną na świecie.

W 1983 r. Marshall i Warren po raz pierwszy wyhodowali bakterię uzyskaną z wycinków błony śluzowej żołądka pobranych endoskopowo od chorych z wrzodem żołądka. Zwrócili oni uwagę na możliwość związku pomiędzy wyhodowaną bakterią a aktywnymi zmianami zapalnymi błony śluzowej żołądka. Wyhodowaną bakterię zaliczyli do rodzaju *Campylobacter pylori*, jednak na podstawie cech morfologicznych zakwalifikowano ją do rodzaju *H. pylori*. Bakteria ma kilka witek, najczęściej na jednym biegunie, które pozwalają poruszać się w śluzie żołądka, wnikać pod warstwę śluzową pokrywającą błonę śluzową i w ten sposób odizolować się od kwaśnej treści żołądkowej. Niezwykle rzadko stwierdza się wnikanie *H. pylori* do

komórek nabłonka. Charakterystyczną cechą biochemiczną *H. pylori* jest wytwarzanie dużej ilości ureazy – enzymu, który ochrania bakterię przed kwaśnym środowiskiem żołądka i przy którego udziale dochodzi do hydrolizy mocznika i powstawania jonów amonowych stanowiących bufor dla jonów wodorowych. Ponadto bakteria wytwarza szereg innych enzymów: oksydazę, katalazę, fosfolipazę A2 i C, kwaśną i alkaliczną fosfatazę, γ -glutanylo-transpeptydazę, glikosulfatazę rozkładającą śluz, dehydrogenazę alkoholową i aminopeptydazę leucyny. Sugeruje się, że enzymy i toksyny uwalniane przez bakterię uszkadzają błonę śluzową żołądka. Również amoniak produkowany przez *H. pylori* jest czynnikiem bezpośrednio uszkadzającym błonę śluzową.

Obecność *H. pylori* w błonie śluzowej żołądka wywołuje także odpowiedź ze strony gospodarza w postaci procesów zapalnych, z naciekami zapalnymi z leukocytów obojętnochłonnych, jak również miejscową i układową odpowiedź immunologiczną.

Do tej pory nie ma danych dokładnie określających drogę przenoszenia *H. pylori*. Zakażenie następuje najczęściej w dzieciństwie, drogą doustną i przez długi okres utrzymuje się bez objawów klinicznych. Chorobowość jest ściśle związana z warunkami socjoekonomicznymi, takimi jak niedostateczne odżywianie, złe warunki higieniczne (brak toalety, bieżącej wody, wspólne łóżka, przeludnienie wspólnot mieszkaniowych, brak środków czystościowych), niski poziom wykształcenia. Stwierdzono większą częstość zakażeń wśród populacji krajów rozwijających się w porównaniu z krajami rozwiniętymi, a w krajach rozwijających się najwyższy odsetek zakażeń *H. pylori* dotyczy ludzi najbiedniejszych. W krajach rozwijających się częstość infekcji gwałtownie wzrasta w dzieciństwie i dotyczy ponad 70% populacji w wieku powyżej 30. roku życia.

W wielu pracach badawczych udowodniono istnienie związku między przewlekłą infekcją *H. pylori* a rozwojem raka żołądka. W 1994 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer*) zaklasyfikowała *H. pylori* jako typ I (określony) kancerogenu w populacji ludzkiej. Model kancerogenezy raka żołądka zaproponowany przez Corréę stawia infekcję *H. pylori*, jako „zapalnik”, na początku sekwencji zmian w błonie śluzowej żołądka, począwszy od przewlekłego zapalenia, poprzez zapalenie zanikowe, metaplazję jelitową, dysplazję, doprowadzając w końcowym etapie do rozwoju raka wczesnego, a następnie raka zaawansowanego [–9]. Infekcja *H. pylori* zwiększa ryzyko wystąpienia zarówno raka typu jelitowego, jak i typu rozlanego i ryzyko to jest większe u kobiet niż u mężczyzn. W licznych badaniach wykazano, że ryzyko rozwoju raka żołądka jest u osób *H. pylori* seropozytywnych ok. 2,1–16,7 razy większe w porównaniu z osobami seronegatywnymi. Najbardziej przekonujący związek między infekcją *H. pylori* a rozwojem raka żołądka stanowią prospektywne badania 1526 Japończyków. Rak żołądka rozwinął się u 2,9% osób z infekcją bakteryjną i u żadnej osoby bez infekcji *H. pylori*. Wskaźnik ten był większy u osób z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka oraz metaplazją jelitową i wynosił 8,4%.

Wpływ infekcji *H. pylori* na rozwój raka żołądka różni się w zależności od anatomicznej lokalizacji. Spadek zakażeń *H. pylori* i raka żołądka poza wpustem w krajach rozwiniętych pozostaje w jaskrawej opozycji do szybko narastającej liczby raków gruczołowych wpustu. Na podstawie metaanalizy prospektywnych badań stwierdzono, że infekcja *H. pylori* związana była z ryzykiem rozwoju raka żołądka poza wpustem, ale nie raka wpustu. Globalny rozkład częstości infekcji bakterią *H. pylori* u osób dorosłych niemających objawów w dużej mierze pokrywa się z mapą zachorowań na raka żołądka u mężczyzn [3] (patrz ryc. 1.).

Większość osób z infekcją *H. pylori* nie ma objawów klinicznych i nie rozwija dalszych etapów kancerogenezy. Kofaktorem, który określa, czy osoby zakażone są w szczególności narażone na ryzyko rozwoju raka żołądka, jest czynnik wirulentny bakterii i czynniki prozapalne gospodarza.

Ryzyko rozwoju raka żołądka jest znacznie większe, jeżeli infekcja jest wywołana przez bardziej wirulentny szczep *H. pylori* zawierający geny związane z cytotoksycznością, *cagA* i cytotoksynę wakuolizującą *vacA*. W porównaniu ze szczepami *cagA*- infekcja *H. pylori cagA*+ związana jest ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego zapalenia zanikowego i rozwoju raka w dystalnej części żołądka. W krajach zachodnich ok. 60% izolowanych bakterii jest *cagA*+, podczas gdy w Japonii blisko 100% szczepów jest *cagA*+

Czynniki gospodarza związane z większym ryzykiem wystąpienia raka żołądka to polimorfizm genetyczny prowadzący do wysokiego poziomu ekspresji prozapalnej cytokiny – interleukiny-1 β i interleukiny 1RN, co prowadzi do zwiększenia ryzyka hipochlorhydrii, zaniku błony śluzowej żołądka, raka żołądka i prekursorów raka w przypadku infekcji *H. pylori*.

Przedstawione wyniki są istotnym argumentem przemawiającym za istnieniem zależności między częstością występowania zakażenia *H. pylori* a rozwojem raka żołądka. Jednak biorąc pod uwagę, że częstość występowania infekcji jest 10-krotnie wyższa niż częstość występowania raka oraz to, że część populacji z powszechną infekcją *H. pylori* wykazuje bardzo niski poziom występowania raka i jego prekursorów, należy sądzić, że *H. pylori* pełni funkcję jednego z czynników ryzyka w kancerogenezie raka żołądka.

3.3. Czynniki genetyczne

Zachorowania na raka żołądka związane z występowaniem rodzinnym stanowią 5–10% przypadków. Autorzy licznych prac wykazali, że ryzyko rozwoju raka żołądka jest dwukrotnie większe w przypadku rodzinnego występowania tego nowotworu. Dane o zachorowaniu na raka żołądka dotyczące populacji Warszawy z lat 1994–1996 wykazały 3,5-krotny wzrost ryzyka zachorowania u osób w pierwszym stopniu pokrewieństwa. Rak sporadyczny stanowi przeważającą większość przypadków raka żołądka, natomiast od 1 do 3% zachorowań na ten nowotwór jest uwarunkowana zespołami związanymi z dziedzicznymi zaburzeniami molekularnymi. Wrodzony rak żołądka najczęściej jest typem rozlanym, tworzy nacieki typu *linitis plastica* i określany jest terminem rodzinny rak żołądka (*hereditary diffuse gastric cancer* – HDGC) [6]. Stanowi on

postać choroby dziedzicznej autosomalnie dominującej, która u 30–50% rodzin związana jest z mutacją germinálną genu *CDH1* zlokalizowanego w chromosomie 16q22.1, kodującego białko odpowiedzialne za adhezję komórek, 1E-kadherynę. Mutacja ta jest związana z 70-procentowym ryzykiem wystąpienia raka typu rozlanego i dodatkowo 40-procentowym ryzykiem wystąpienia raka zrazikowego sutka u kobiet.

Dziedziczny rak żołądka występuje z kilkakrotnie zwiększoną częstością u nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. W pracy przedstawionej przez ośrodek w Szczecinie stwierdzono, że mutacje w *BRCA2* zlokalizowane są niemal wyłącznie w fragmencie genu od eksonu 2 do eksonu 11. Wykazano również, że mutacje genu *BRCA2* wśród rodzin z fenotypem rak żołądka – rak piersi występują z ok. 20-procentową częstością, wśród rodzin z fenotypem rak żołądka – rak jajnika z ok. 40-procentową częstością.

Częstsze występowanie raka żołądka można zaobserwować również u chorych z zespołem Lyncha (*hereditary non-polyposis colon cancer* – HNPCC). Zespół ten wiąże się z mutacją genu *MSH2* w ok. 60% i genu *MLH1* w ok. 30%. Dzieli się on na dwie grupy: zespół Lyncha I odnosi się do dziedzicznego raka jelita grubego, natomiast zespół Lyncha II związany jest również z występowaniem raków poza jelitem grubym, szczególnie raka żołądka, endometrium, trzustki i dróg żółciowych oraz układu moczowego.

Ponadto rak żołądka występuje częściej w rodzinach z zespołem Li-Fraumeni (związany z mutacją genu *TP53*) i innych zespołach polipowatości przewodu pokarmowego, tj. zespole polipowatości rodzinnej i zespole Peutza-Jeghersa.

3.4. Palenie tytoniu

Prospektywne badania wykazały znamiennej związek między ilością wypalanego tytoniu a ryzykiem rozwoju raka żołądka zarówno we wpuscie, jak i pozostałej części żołądka. Względne ryzyko rozwoju raka żołądka wzrasta z 1,3 u osób palących niewiele papierosów do 1,7 u osób palących ok. 30 papierosów dziennie.

Istnieje niewiele prac wykazujących związek między pićciem alkoholu a rakiem żołądka.

3.5. Otyłość

Otyłość stanowi jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju raka gruczołowego wpustu. Sprzyja ona powstawaniu refluksu żołądkowo-przelykowego, który z kolei predysponuje do rozwoju przelyku Barretta, gdzie na drodze metaplazji jelitowej dochodzi do rozwoju raka gruczołowego przelyku i połączenia przelykowo-żołądkowego. Badania populacji Szwecji dowiodły, że osoby cięższe o 1/4 niż normalnie wykazywały 2–3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka wpustu. Ostatnio przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych badania prospektywne wskazują na znaczący związek między wskaźnikiem masy ciała (*body mass index*) a zwiększonym ryzykiem zgonu wśród mężczyzn. Zatem do czynników dodatnio związanych z ryzykiem rozwoju raka gruczołowego przelyku i wpustu należą: otyłość, refluks żołądkowo-przelykowy, obecność przelyku Barretta.

3.6. Inne czynniki

Do pozostałych, mniej istotnych czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem występowania raka żołądka należy zaliczyć:

- przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka związane z chorobą Addisona-Biermera,
- grupę krwi A – osoby z tą grupą krwi mają większą predyspozycję do rozwoju raka gruczołowego typu rozlanego wg Laurena,
- wcześniejszą częściową resekcję żołądka, zwłaszcza metodą Billroth II, która zwiększa refluks żółciowy; ryzyko rozwoju raka zwiększa się 5–10 lat po operacji,
- zakażenie wirusem Epsteina-Barr,
- napromieniowanie – wśród osób, które przeżyły wybuchy jądrowe w Japonii, stwierdzono zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych, w tym raka żołądka.

4. Zmiany histologiczne w kancerogenezie raka żołądka

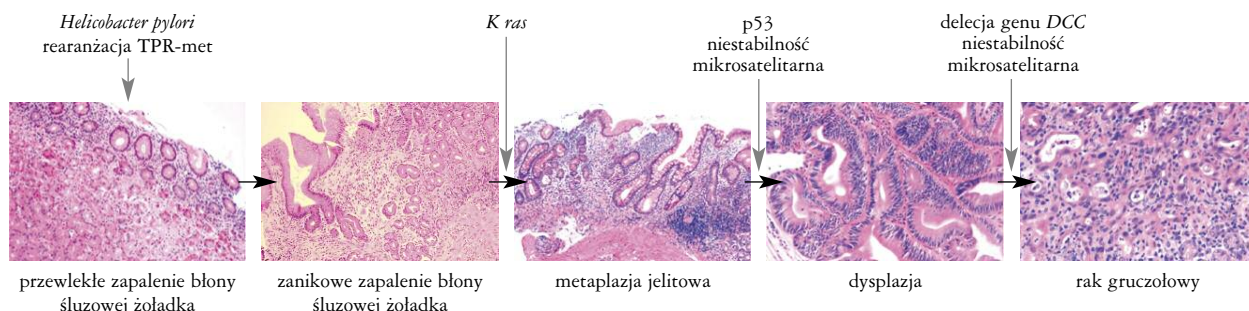
W 1975 r. Correa stworzył model rozwoju raka żołądka, nazwany kaskadą zmian przedrakowych. Jej podstawowymi zmianami histologicznymi są: przewlekłe zapalenie, przewlekłe zanikowe zapalenie, metaplasja jelitowa i dysplazja. Dalsze, coraz lepiej udokumentowane badania patologiczno-epidemiologiczne, w znacznej części prowadzone przez Corree i wsp., potwierdziły tę wielostopniową hipotezę kancerogenezy. Jednak aż do 1984 r. brakowało

etiologicznego *primum movens*. Wówczas wykryto bakterię *H. pylori*, która stała się czynnikiem inicjującym kaskadę Correi. Na rycinie 2. przedstawiono model rozwoju raka żołądka.

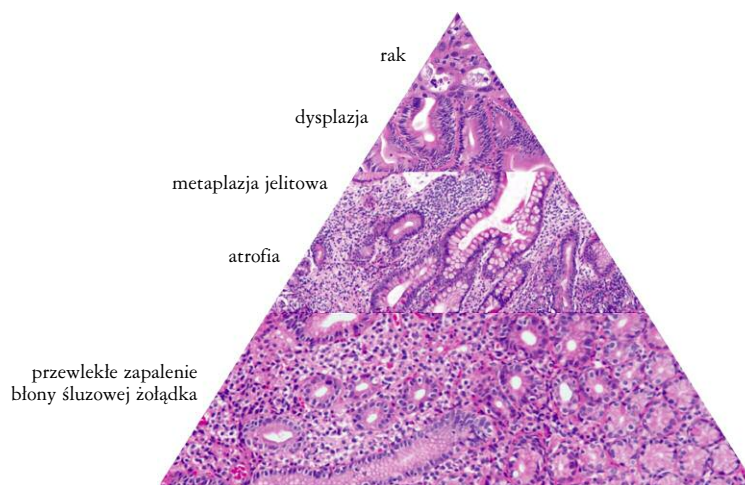
Inni autorzy przedstawiają schematycznie proces rozwoju raka żołądka, rozpoczynający się od zapalenia przewlekłego, w hipotetycznej grupie pacjentów, jako birmańską pagodę. Jej szeroką podstawę stanowi cała populacja zakażonych *H. pylori*, u części z nich rozwinię się przewlekłe zanikowe zapalenie, w większości przypadków z towarzyszącą metaplasją jelitową. Z tej grupy, nawet w populacji o dużym ryzyku rozwoju raka, tylko u niewielkiej części rozwinię się dysplazja, a u jeszcze mniejszej części, będącej szczytem piramidy, rak gruczołowy. Na cały ten proces mają wpływ uwarunkowania środowiskowe i genetyczne, omówione w poprzednim rozdziale, będące składową wieloczynnikowego kompleksu kancerogenezy raka żołądka. Na rycinie 3. przedstawiono schemat rozwoju raka żołądka w kształcie birmańskiej pagody.

4.1. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka

Przed wykryciem *H. pylori* i kilka lat po jej wykryciu przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka uważano za normalny proces starzenia się organizmu, a jego rozpoznanie i klasyfikację uważano za nieistotne klinicznie. Po zaakceptowaniu roli tej bakterii jako czynnika zapalnego gastroenterolodzy zaczęli wymagać informacji o jej obecności



Rycina 2. Schemat rozwoju raka żołądka wg Correi i wsp. [wg 3, zmodyfikowano]



Rycina 3. Schemat rozwoju raka żołądka wg Genta i Rugge [wg 13, 14, zmodyfikowano]

ści lub braku w materiale biopsyjnym. Ocena obecności lub braku *H. pylori* stanowi dzisiaj integralną część raportu patologicznego i w pewnym sensie staje się zamiennikiem rozpoznania przewlekłego aktywnego zapalenia. Ryzyko rozwoju raka żołądka u osób z niezanimowanym zapaleniem błony śluzowej, z infekcją *H. pylori*, jest minimalne, a decyzja o leczeniu tej infekcji podejmowana jest na podstawie innych czynników. Jest jednak jeden wyjątek, gdy istnieje rodzinna predyspozycja do zapalenia zanikowego i raka żołądka. W tym przypadku rozsądna wydaje się wczesna eradykacja bakterii u osób z pokrewieństwem I stopnia, gdy w rodzinie są pacjenci z rakiem żołądka.

4.2. Przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka

Długotrwałe przewlekłe zapalenie może prowadzić do rozwoju przewlekłego zanikowego zapalenia, które określa się jako utratę gruczołów właściwych dla danej części żołądka, z lub bez włóknienia i różną ilością nacieków zapalnych typu przewlekłego. Dwoma głównymi przyczynami zanikowego zapalenia są: przewlekła infekcja *H. pylori* i zapalenie autoimmunologiczne, które może być związane z anemią złośliwą. Zapalenie autoimmunologiczne dominujące w trzonie, dużego stopnia, związane jest z częściami lub całkowitą utratą gruczołów wydzielających kwas i zastąpieniem ich gruczołami śluzowymi, typu pseudo-odźwiernikowego, z metaplazją jelitową nabłonka dołeczkowego. W tym przypadku materiał biopsyjny z trzonu może być morfologicznie podobny do wycinka z antrum. Zapalenie zanikowe związane z infekcją *H. pylori* zazwyczaj jest bardziej nasilone w antrum i wiąże się ze spłaszczeniem dołeczków oraz zastąpieniem nabłonka dołeczkowego produkującego obojętny śluz nabłonkiem typu jelitowego. Topograficzny rozkład nacieków zapalnych, obecność grudek chłonnych, zaniku i metaplazji stanowi podstawę klasyfikacji zapalenia błony śluzowej żołądka. W tej sytuacji istotna jest właściwa liczba i okolica, z której pobierane są wycinki do badania histopatologicznego. Etiologiczna i topograficzna ocena stanowi naczelną zasadę pierwotnego i poprawionego systemu Sydney.

4.3. Metaplazja jelitowa

Metaplazja jelitowa jest praktycznie stałym elementem zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka. Zastępuje prawidłową błonę śluzową żołądka nabłonkiem podobnym do jelitowego. Istnieje wiele odmian tego nabłonka. Może mieć on wygląd prawidłowego nabłonka jelita cienkiego, z rąbkami szczoteczkowym i komórkami kubkowymi. W innym przypadku nabłonek metaplastyczny stanowi przypadkową mieszaninę nieregularnego kształtu komórek kubkowych i niedojrzałych pośrednich komórek przypominających komórki nabłonka dołeczkowego żołądka, produkujących szerokie spektrum sialo- i sulfomucyn. Kilka prób klasyfikacji metaplazji jelitowej doprowadziło do często mylonych terminologii (kompletna *vs* niekompletna, typ I, IIa, IIb itd.). Klasyfikacja stosowana obecnie, zaproponowana przez Jassa i Fillipe, wyróżnia metaplazję jelitową:

- typu I (rąbek szczoteczkowy obecny, brak sulfomucyn),
- typu II (poprzednio jako typ IIa, brak rąbka szczoteczkowego, obecność sialomucyn),
- typu III (poprzednio jako typ IIb, brak rąbka szczoteczkowego, nielad komórkowy, obecność sialomucyn i sulfomucyn).

Uważa się, że typ I metaplazji wiąże się z niewielkim ryzykiem rozwoju raka żołądka, podczas gdy typ III uważany jest za zmianę prawie dysplastyczną i silnie związaną z dużym ryzykiem rozwoju tego nowotworu. Wu i wsp., oceniający 135 pacjentów z rakiem żołądka pod kątem obecności różnych typów metaplazji jelitowej w przylegającej do raka błonie śluzowej, wykazali, że iloraz szans w rozwoju raka gruczołowego typu jelitowego jest najniższy w typie I (0,82), większy w typie II (2,03), a największy w typie III. Jednak inne prace sugerują, że ryzyko rozwoju raka żołądka dla różnych typów metaplazji jelitowej nie jest tak jednoznaczne.

Większość patologów jest w stanie rozpoznać oraz ocenić zakres metaplazji jelitowej, jednakże klasyfikacja jej typów wymaga zaawansowanych technik histochemicznych i daleka jest od bycia standardem w raporcie histologicznym. Uzasadniona wydaje się więc propozycja, aby immunohistochemiczną klasyfikację metaplazji jelitowej ograniczyć do badań klinicznych i nie włączać jej do badań rutynowych.

Na podstawie najnowszego badania 68 kolumbijskich pacjentów z rakiem gruczołowym żołądka oceniano rozkład i zasięg metaplazji jelitowej. Okazało się, że pacjenci z rozległą metaplazją, obecną od wpustu do odźwiernika i dodatkowo typem III, mieli najwyższy stopień ryzyka rozwoju raka żołądka. Z pracy tej wynika, że zasięg i rozkład metaplazji jelitowej jest niezawodnym czynnikiem predykcyjnym w ryzyku rozwoju raka żołądka.

4.4. Ryzyko przemiany nowotworowej

Ryzyko przemiany nowotworowej błony śluzowej żołądka wiąże się z akumulacją zmian zapalnych o charakterze zanikowym oraz rozwojem metaplazji jelitowej. Według powszechnie przyjętych kryteriów *Update Sydney System* [10] stopień nasilenia wyżej wymienionych zmian określany jest intensywnością nacieków z komórek limfocytarnych i neutrofilii, rozległością metaplazji jelitowej oraz stopniem zaniku błony śluzowej. Powyższa klasyfikacja zmian zanikowych błony śluzowej żołądka ma charakter jakościowy i półilościowy. W ostatnich latach zaproponowano *OLGA Staging System* [16], który na podstawie wyżej wymienionych parametrów określa stopień klinicznego i patologicznego ryzyka przemiany nowotworowej.

Podsumowując – ocena stopnia nasilenia zmian zanikowych błony śluzowej żołądka prowadzących do transformacji nowotworowej wymaga: a) od endoskopisty pobrania wycinków według topografii określonych miejsc: dwa wycinki z trzonu żołądka, jeden z kąta i dwa z odźwiernika włożone do osobnych pojemników, b) od patomorfologa oceny stopnia nasilenia metaplazji jelitowej oraz zaniku błony śluzowej żołądka.

4.5. Dysplazja

Termin dysplazja po raz pierwszy został zacytowany w 1975 r. przez Grundmanna dla określenia czysto przedrakowej zmiany w błonie śluzowej żołądka. Wkrótce potem komitet Światowej Organizacji Zdrowia zatwierdził używanie terminu i zasady diagnostyczne tej zmiany, w oparciu o atypię komórkową, nieprawidłowe różnicowanie i zaburzenia architektury. Powyższe cechy mogą występować w dwóch sytuacjach: kiedy nabłonek został uszkodzony i podlega zmianom naprawczym oraz kiedy zaburzenia genetyczne prowadzą do transformacji komórek i ich niekontrolowanego nowotworowego wzrostu. Dlatego też dawniej część patologów interpretowała jako dysplazję także te zmiany, które były zmianami regeneracyjnymi. Obecnie termin dysplazja w żołądku obejmuje tylko zmiany nowotworowe nabłonka struktur gruczołowych, które są ograniczone błoną podstawną.

W błonie śluzowej żołądka wyróżnia się trzy typy dysplazji:

- typ gruczolakowy, inaczej typ I,
- typ hiperplastyczny (dołeczkowy), inaczej typ II,
- dysplazja szyjki gruczołu, inaczej kubkowa (*tubule neck, globoid*) – najrzadziej rozpoznawana.

Najczęściej spotykana dysplazja gruczolakowa wykazuje podobieństwo do zmian gruczolakowych w jelicie grubym. Wyróżnia ją powiększenie jąder i ich pseudonawarstwianie w dolnej połowie komórki i brak złożonych zmian architektonicznych. Postępujące zmiany architektoniczne i cytologiczne stanowią o dysplazji dużego stopnia, którą cechuje: natłok gruczołów, tworzenie się sitowatych struktur gruczołowych, obecność apoptotycznych resztek komórkowych w nabłonku gruczołowym, utrata polaryzacji komórek, nawarstwianie jąderowe, nieregularność chromatyny, obecność jąderek w licznych komórkach, duża aktywność mitotyczna i atypowe figury podziału. Dysplazja hiper-

plastyczna często powstaje na podłożu przewlekłego zanikowego zapalenia z niekompletną metaplazją. Architektonicznie przypomina hiperplazję dołeczkową z nieregularnymi rozgałęzieniami gruczołowymi. W postaci łagodnej często mylona jest ze zmianami regeneracyjnymi. Gruczoły różnej wielkości i kształtu oraz ich natłok, mikrobrodawkowaty rozrost komórek sześciennych z jasną lub lekko kwasochłoną cytoplazmą, pęcherzykowym jądrem i jąderkami. W dysplazji dużego stopnia widoczne są liczne figury podziału i nawarstwianie jąder. Dysplazja kubkowa uważana jest za prekursora raka rozlanego typu syngnetowatkomórkowego. Charakteryzują ją duże, syngnetowatego kształtu komórki, z jasną cytoplazmą, powiększonymi jądrami i zaburzoną polaryzacją jąder, widoczne w szyjkach dołeczek żołądkowych. Ten typ dysplazji może być widoczny w zespole raka rozlanego rodzinnego związanego z mutacją germinálną E-kadheryny/CDH1.

Obecnie dysplazję określa się w skali dwustopniowej. Wyróżnia się dysplazję małego i dużego stopnia. Dysplazja dużego stopnia zawiera w sobie również pojęcie raka *in situ*. Istnieje rozbieżność między japońskimi a pozostałymi patologami odnośnie do klasyfikowania zmian nieinwazyjnych. Dla patologów z krajów poza Japonią inwazja jest cechą rozpoznania raka. Dla patologów japońskich podstawą rozpoznania raka są cechy cytologiczne, a nie histoformatywne. W 1996 r., dzięki staraniom R.J. Schlempera, w Tokio odbyło się międzynarodowe spotkanie poświęcone różnicom w ocenie pojęcia neoplazji śródna-błonkowej między obiema grupami patologów. Jego rezultatem była praca opublikowana w czasopiśmie *Lancet* w 1997 r. Od tego czasu odbyło się wiele podobnych spotkań i opublikowano liczne prace poświęcone temu tematowi, a ich celem było stworzenie wspólnej klasyfikacji. Problemem diagnostycznym w ocenie zmian nabłonkowych okazało się także odróżnienie zmian reaktywnych od dysplazji małego stopnia oraz dysplazji du-

KLASYFIKACJA WIEDŃSKA

1. Brak neoplazji (dysplazji) / *Negative for dysplasia*
2. Zmiany niejednoznaczne / *Indefinite for dysplasia*
3. Zmiany nowotworowe nieinwazyjne małego stopnia (małego stopnia dysplazja / gruczolak z dysplazją małego stopnia) / *Non-invasive, low grade neoplasia*
4. Zmiany nowotworowe nieinwazyjne dużego stopnia / *Non invasive neoplasia*
 - 4.1. Dużego stopnia dysplazja (gruczolak z dysplazją dużego stopnia) / *High-grade dysplasia*
 - 4.2. Rak nieinwazyjny / *Non invasive carcinoma*
 - 4.3. Podejrzenie raka inwazyjnego / *Suspicious for invasive carcinoma*
5. Inwazyjna neoplazja (rak inwazyjny) / *Invasive neoplasia*
 - 5.1. Rak śródśluzówkowy / *Intramucosal carcinoma*
 - 5.2. Rak błony podśluzowej lub naciekający głębiej / *Submucosal carcinoma or deeper infiltration*

KLASYFIKACJA Z PADWY

1. Brak dysplazji / *Negative for dysplasia*
 - 1.0. Norma / *Normal*
 - 1.1. Reaktywny dołeczkowy rozrost / *Reactive*
 - 1.2. Metaplazja jelitowa / *Intestinal metaplasia*
 - 1.2.1. Zupełna / *Complete*
 - 1.2.2. Niezupełna / *Incomplete*
 2. Zmiany niejednoznaczne / *Indefinite for hyperplasia*
 - 2.1. Nadmierna proliferacja dołeczkowa / *Foveolar hyperproliferation*
 - 2.2. *Hyperproliferative intestinal metaplasia*
 3. Zmiany nowotworowe nieinwazyjne (dysplazja) (płaskie lub wypukłe {adenoma}) / *Non-invasive neoplasia*
 - 3.1. Małego stopnia / *Low-grade*
 - 3.2. Dużego stopnia, włączając / *High-grade, including*
 - 3.2.1. Podejrzenie raka nieinwazyjnego (śródgruczołowego) / *Intraglandular carcinoma suspected*
 - 3.2.2. Rak śródgruczołowy obecny / *Intraglandular carcinoma present*
 4. Podejrzenie raka inwazyjnego / *Suspicious for invasive carcinoma*
 5. Inwazyjny gruczolakorak / *Invasive adenocarcinoma*

żego stopnia od raka wewnątrzśluzówkowego. Wszystkie te zagadnienia uwzględniono w tzw. Klasyfikacji Wiedeńskiej [11, 12], która została opracowana w czasie Światowego Kongresu Gastroenterologii w Wiedniu w 1998 r. Najważniejszą propozycją tej klasyfikacji jest ujęcie w jednej kategorii, pod nazwą nieinwazyjna neoplazja dużego stopnia (*neoplasia non invasiva gradus maioris*), dysplazji dużego stopnia, raka przedinwazyjnego i zmian podejrzanych o raka naciekającego. Opublikowana w 2000 r. tzw. międzynarodowa klasyfikacja z Padwy wyróżnia podobne kategorie, z tą różnicą, że wyodrębnia zmiany podejrzane o raka inwazyjnego w osobnej (czwartej) kategorii.

W związku z rozpoznaniem dysplazji/neoplazji śródna-błonkowej nasuwają się dwa istotne pytania: jakie jest ryzyko rozwoju raka i jaki czas upływa od momentu rozpoznania dysplazji do rozwoju raka gruczołowego. Na podstawie dwustopniowej klasyfikacji dysplazji badacze wykazali, że dysplazja małego stopnia cofa się w 38–49%, pozostaje niezmienną w 19–28%, przechodzi w dysplazję dużego stopnia w 0–15%. Dla porównania, dysplazja dużego stopnia cofa się w ok. 5%, pozostaje niezmienną w 14%, a 81–85% prowadzi do rozwoju raka gruczołowego. Kolejność chronologiczna od małego do dużego stopnia dysplazji oraz raka gruczołowego ma decydujące znaczenie w rekomendacji odpowiedniego leczenia. W piśmiennictwie okres, jaki upłynął od rozpoznania dysplazji dużego stopnia do rozpoznania raka gruczołowego, wynosił od mniej niż miesiąc do 39 miesięcy, ze średnią między 4 a 23 miesiące. Oczywiście jest, że w tych przypadkach mogły być i takie, gdzie rak istniał już wcześniej, a biopsję pobrano z miejsca mniej zaawansowanego. Z kolei rzadkie przypadki dysplazji małego stopnia prowadzą do rozwoju raka gruczołowego średnio w ciągu 34,5–41,5 miesiąca. Analizując powyższe dane, nasuwa się kilka wniosków:

1. Dysplazja/neoplazja śródna-błonkowa błony śluzowej żołądka powinna być uważana za istotny wskaźnik ryzyka rozwoju raka.
2. Im wyższy stopień dysplazji/neoplazji śródna-błonkowej, tym wyższe ryzyko rozwoju raka inwazyjnego.
3. Uważna kontrola prowadzi do wykrycia wczesnego, potencjalnie wyleczalnego raka gruczołowego.
4. Czas kilku miesięcy dla dysplazji/neoplazji śródna-błonkowej dużego stopnia i dłuższy dla dysplazji małego stopnia jest zazwyczaj wystarczający do zaplanowania właściwego postępowania terapeutycznego.

Makroskopowo zmiany dysplastyczne mogą być płaskie lub tworzyć widoczną masę wystającą do światła i wówczas zwane są **gruczolakami**. Pojęcie gruczolak powinno być używane w stosunku do zmian nierozwijających się na podłożu wcześniejszego zapalenia błony śluzowej żołądka z metaplastją jelitową. W żołądka wyróżnia się gruczolaki płaskie, cewkowe i/lub kosmkowe. Częstość ich występowania wynosi średnio 0,5–3,75% w krajach półkuli zachodniej i 9–20% w krajach o dużym ryzyku rozwoju raka żołądka. Większość z nich występuje w antrum, jest pojedyncza i mierzy do 3–4 cm. Gruczolaki dzieli się zgodnie ze stopniem dysplazji na małego i dużego stopnia. Większość z nich wykazuje cechy różnicowania typu jelitowego, mniejszość ma cechy morfologiczne dołczeków żołądkowych lub nabłonka typu odźwiernikowego lub ce-

chy złożone typu żołądkowego i jelitowego. Ryzyko transformacji złośliwej w gruczolakach żołądka związane jest z ich wielkością, stopniem dysplazji i budową kosmkową. Małe, mierzące poniżej 1 cm, uszypułowane gruczolaki, są zazwyczaj cewkowe z dysplazją małego stopnia. Większe gruczolaki częściej są budowy kosmkowej, z dysplazją dużego stopnia i w znacznym stopniu ulegają zezłośliwieniu; transformacja złośliwa wynosi 40–50% w zmianach powyżej 2 cm. Zdarzają się również wyjątkowe przypadki, gdzie ogniska raka gruczołowego występują w małych gruczolakach. Rozpoznanie raka gruczołowego w tych przypadkach oznacza inwazję nowotworową w blaszce właściwej, nie ma tu znaczenia czysto akademickie różnicowanie, czy jest to „czysty” gruczolak żołądka czy rak gruczołowy w polipie, gdyż ryzyko przerzutów z polipowatego wewnątrzśluzówkowego raka gruczołowego usuniętego doszczętnie jest nieistotne i obie te zmiany powinny być leczone endoskopowo.

Dysplazja rzadko jest obserwowana w **polipach dna żołądka** (*fundic gland polyps*). Polipy te zazwyczaj są małe, poniżej 1 cm, „siedzące”, liczne, zlokalizowane w dnie i górnej części trzonu, u kobiet i mężczyzn w różnym wieku. Charakteryzują się zmianami torbielowatymi gruczolów, wyścielonymi komórkami okładzinowymi i głównymi żołądka, wymieszanymi z prawidłowymi gruczolami. Rozważa się ich związek z długotrwałym leczeniem inhibitorami pompy protonowej. Mogą być sporadyczne, występować u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (*familial adenomatous polyposis* – FAP) lub jako zmiana występująca rodzinnie, ograniczona do żołądka bez polipowatości jelita grubego. Tradycyjnie sporadyczne polipy dna żołądka uważa się za zmiany hamartomatyczne lub hiperplastyczne, jednakże rzadko mogą zawierać ogniska dysplazji, zazwyczaj typu I. U pacjentów z FAP polipy dna żołądka z dysplazją występowały u ponad 50% pacjentów. Stwierdzono u nich również mutację *APC* germinálną i somatyczną. Sporadyczne polipy dna żołądka niedysplastyczne wykazują inne zmiany molekularne; w 91% zawierają mutację *β-catenin* zarówno w poszerzonych gruczolach, jak i powierzchniowym nabłonku dołczekowym. Większość polipów dna żołądka z dysplazją nie ulega transformacji do raka. Endoskopowe usuwanie polipów dna żołądka powinno być brane pod uwagę u młodych pacjentów, u których podejrzewa się występowanie FAP.

Kolejna zmiana polipowata w żołądka, w której rzadko widoczna jest dysplazja, to **polip hiperplastyczny**. Polip ten jest drugi pod względem częstości występowania, po polipie dna żołądka. Zmiana ta występuje w całym żołądka, w 2/3 przypadków jest pojedyncza, „siedząca” lub uszypułowana, zazwyczaj poniżej 1 cm. Częstsza jest u osób w starszym wieku, z niewielką predyspozycją u kobiet. Polip hiperplastyczny rozwija się zwykle w związku z przewlekłym zanikowym zapaleniem i/lub metaplastją jelitową.

Dysplazja stwierdzana jest w 1,5–3% przypadków, głównie w polipach powyżej 2 cm, które stanowią ok. 10% wszystkich polipów hiperplastycznych. Często istnieją trudności diagnostyczne, czy są to zmiany regeneracyjne czy dysplazja. Niezmiernie rzadko obserwowano drobne ogniska raka wewnątrzśluzówkowego.

5. Zmiany molekularne w kancerogenezie w żołądka

Zarówno czynniki bakterii *H. pylori*, jak i mediatory zapalenia oraz rodniki tlenowe uwalniane przez aktywację lub uszkodzenie komórek nabłonka i komórek zapalnych powodują zaburzenie prawidłowej regulacji sygnału molekularnego i transkrypcji genów. *Helicobacter pylori* zwiększa również mutagenезę, a wszystkie zaburzenia komórkowe prowadzą do zmian w środowisku komórkowym, takich jak zaburzenie apoptozy, zwiększenie proliferacji i zmiany w kierunku rozwoju nowotworu.

W rozwoju raka żołądka, począwszy od metaplastji jelitowej, poprzez dysplazję, skończywszy na raku, zidentyfikowano mutację typu niestabilność mikrosatelitów (*microsatellite instability* – MSI), mutację punktową, niestabilność genomową, włączając utratę heterozygotyczności (*loss of heterozygosity* – LOH) i amplifikację genów.

Mutagenезa związana z zapaleniem błony śluzowej żołądka spowodowanym infekcją *H. pylori* ma wiele mechanizmów. Wzrost liczby uszkodzeń DNA w czasie infekcji *H. pylori* wiąże się z uszkodzeniem oksydacyjnym związanym z reaktywnymi formami tlenu i reaktywnymi formami azotu. Z powodu ogólnego niedoboru czynności naprawczych DNA mutacje w genomie pozostają [18].

Mutacje związane z uszkodzeniem oksydacyjnym stanowią również mutacje punktowe w genach, takich jak gen supresorowy *P53*, i innych genach związanych z kancerogenezą w żołądka.

Niedobór naprawy DNA prowadzi do akumulacji mutacji w czasie infekcji i w trakcie kancerogenezy obejmuje zaburzenie naprawy typu DNA *mismatch*, które zaburza region kodujący i region naprawczy zwany regionem mikrosatelitarnym, w wyniku MSI. Niestabilność mikrosatelitarną stwierdzono w 13% przypadków przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, 20% metaplastji jelitowej, 25% dysplazji i 38% raka żołądka. W piśmiennictwie stwierdzano MSI w 17–35% gruczolaków żołądka i 17–59% raka żołądka. Wysoki poziom MSI w gruczolakach i rakach żołądka spowodowany był utratą ekspresji *bMLH1*, która była związana z hipermetylacją promotora. Raki żołądka z MSI-H związane są z mutacją mogącą mieć wpływ na geny związane z rakiem, takie jak *BAX*, *IGFRII*, *TGFβRII*, *bMSH3* i *bMSH6*.

Mutację punktową i zaburzenie równowagi genomowej, takie jak LOH w licznych *loci* genu, stwierdzono w metaplastji jelitowej, gruczolakach i rakach żołądka. Mutacje w genach *P53* i *APC* wykryto w części metaplastji jelitowej i dysplazji żołądka. Mutacje *APC* stwierdzono w 46% gruczolaków żołądka. *K-ras* mutacja w kodonie 12 jest rzadka w kancerogenezie w żołądka i stwierdzana w 14% przypadków z zapaleniem zanikowym i < 10% w gruczolakach, dysplazji i rakach.

Ważną rolę we wczesnej fazie kancerogenezy odgrywa regulacja genowa przez epigenetyczne zmiany, takie jak CpG metylację, dotyczące m.in. genów *bMLH1*, *p14*, *p15*, *p16*, *E-cadherin*, *RUNX3*, *TIMP-3*, *COX-2*. W jednej z prac wykazano, że prozapalny polimorfizm *IL-1β* związany jest z CpG – wyspą metylacją z genem do-

celowym, takim jak *E-cadherin*. Ciekawe wydaje się, że CpG metylacja w błonie śluzowej żołądka okazała się częściowo odwracalna po eradykacji *H. pylori*.

Określony rodzaj ekspresji genów charakteryzuje poszczególne zmiany na drodze kancerogenezy, co pozwala na identyfikację specyficznej ekspresji, która charakteryzuje zapalenie błony śluzowej żołądka, metaplastję jelitową i podtypy raka gruczolowego żołądka, jako różne grupy prognostyczne w raku żołądka.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory w Polsce w 2012 roku. Nowotwory 2013; 3: 197-216.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 6: 827-841.
3. Parkin DM. International variation. Oncogene 2004; 23: 6329-6340.
4. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC, Lyon 2010; 45-79.
5. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.
6. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet 2010; 47: 436-444.
7. Correa P. A human model of gastrin carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48: 3554-3560.
8. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. Am J Gastroenterol 1988; 83: 504-509.
9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52: 6735-6740.
10. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 10: 1161-1169.
11. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000; 47: 251-255.
12. Nasierowska-Guttmejer A. Klasyfikacja wiedeńska nowotworów przewodu pokarmowego. Nowotwory 1999; 49: 699-700.
13. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol 2000; 2: 167-176.
14. Genta RM, Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa – a practical approach for the perplexed clinician. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15 (Supl 1): 43-50.
15. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosa atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1249-1259.
16. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut 2007; 56: 631-636.
17. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis 2008; 8: 650-658.
18. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol 2012; 3: 251-261.