

PATOHISTOLOŠKI NALAZ U DIJAGNOSTICI KARCINOMA ŽELUCA

Aleksandra Ž. Krstić

U ovom radu proučavno je 70 bolesnika sa karcinomom želuca koji su imali patohistološku verifikaciju. Cilj rada bio je da se utvrdi značaj gastroskopije kao suverene metode za dijagnostiku karcinoma želuca, kao i da se utvrdi značaj patohistološkog nalaza (PH) na lokalizaciju i makroskopski nalaz karcinoma kao ishod i dužina preživljavanja kod ovih bolesnika. Podaci su retrospektivno-prospektivni. Zaključci su, pored potvrde suverenog značaja gastroskopije i da intestinalni tip karcinoma ima sporiji rast, bolju prognozu i petogodišnje preživljavanje od 62%; dok difuzni metastazira limfotokom i ima petogodišnju stopu preživljavanja od 5%, a rani 92%. *Acta Medica Medianae* 2009;48(3):15-19.

Ključne reči: gastroskopija, karcinom želuca, patohistološki nalaz

Institut za digestivne bolesti, Klinika za gastroenterohepatologiju Kliničkog centra Srbije

Kontakt: Aleksandra Ž. Krstić
Institut za digestivne bolesti, Klinika za gastroenterohepatologiju Kliničkog centra Srbije
e-mail: krstic_aleksandra@yahoo.com

Uvod

Karcinom želuca je jedna od najčešćih malignih neoplazmi gastrointestinalnog trakta. Retko se nalazi kod osoba mlađih od 30 godina, oko 10% obolelih su osobe do 50 godina, srednji prosek obolevanja je između 55 i 65 godina. Češće obolevaju muškarci nego žene, u odnosu 2:1 (1).

Gastroskopija-maligna lezija ima izgled nepravilne ulcerativne lezije čije dno pri endoskopskom pregledu izgleda braonkasto, iverice su podrivene i nepravilne, okolina sa pseudopolipoidnom infiltracijom a mukoza je u susjedstvu nesavittljiva.

Makroskopska klasifikacija uznapredovalog karcinoma želuca

Danas se u mnogim savremenim publikacijama još uvek upotrebljava Bormann-ova klasifikacija. Ona je jednostavna, ima samo četiri glavna oblika i kao što navode Ottenjann i Classen (1-3) upotrebljava se i dalje u endoskopiji:

- I Fungoidna forma
- II Ulcerativna forma
- III Ulcero-infiltrativna
- IV Difuzno-infiltrativna

Mikroskopske klasifikacije uznapredovalog karcinoma želuca

U savremenoj literaturi često se upotrebljava opšta usvojena klasifikacija i to Laurenova. Laurenova jednostavna klasifikacija (4) prihvaćena je od većine patologa za određivanje glavnih histomorfoloških tipova karcinoma želuca. Zasniva se na desetogodišnjem materijalu od oko 1500 gastrektomija zbog karcinoma želuca. Izgled tumora, sekrecija sluzi, histologija, kao i citologija karcinoma osnovni su parametri njegove klasifikacije. Ta podela se zasniva na postojanju sledećih grupa želudačnih karcinoma:

- I Difuzni
- II Intestinalni (adenokarcinom)
- III Neodređeni

Rani karcinom želuca

Prema opšte prihvaćenoj definiciji "ranog karcinoma želuca" (early gastric cancer), koju je 1962. godine oformilo Japansko gastroenterološko društvo u saradnji s patolozima, to je karcinom u ranim fazama razvoja koji je lokalizovan na sluznici ili sluznici i submukozi, ali ne probija muskularis mukoza. Japanska klasifikacija koja je stvorena na temelju velikog kliničkog materijala, svodi makromorfološki izgled ranog želudačnog karcinoma u tri glavna oblika s podgrupama (1,5-6):

- Tip I: Ispupčeni ili polipoidni tip, lezije ovog tipa imaju polipoidni, nodularni ili vilozni izgled;
- TipII: Superficialni, pljosnati tip. Ove lezije se dele u tri podtipa: IIa-superficialni tip, izdignut iznad površine ostale sluznice; IIb-lezije u nivou ostale sluznice; IIc-pljosnate lezije, nešto udubljene, ispod nivoa ostale sluznice;

Tip III: Ekskavirane lezije u obliku većih ili manjih ulceracija.

Učestalost ranog karcinoma želuca

Što se širi kriterijumi upotrebljavaju kao indikacije za endoskopiju, to će se češće pored razvijenog karcinoma naći i rani želudačni karcinom. Prema japanskim autorima i do 30% hiruški obradjenih bolesnika dolazi u fazi ranog želudačnog karcinoma (1-6) što ima, naravno, za posledicu izvanrednu visoku kvotu petogodišnjeg preživljavanja. Ono se prema statistikama raznih grupa kreće od 90-95%. Za evropske prilike se smatra da dobro organizovana endoskopska služba treba da da bar 10% od celokupnog broja dijagnostikovanih karcinoma želuca u fazi ranog želudačnog karcinoma (1-6).

Ciljevi rada

1. Da se utvrdi značaj gastroskopije kao suverene metode za dijagnostiku karcinoma želuca
2. Da se utvrdi značaj patohistološkog nalaza na lokalizaciju i makroskopski nalaz karcinoma želuca kao i ishod i dužinu preživljavanja kod ovih bolesnika.

Materijal i metode

U ovom radu je obradivano 70 bolesnika, od kojih su svi imali dijagnostikovani karcinom ili adenokarcinom želuca, putem gastroskopije i sa patohistološkom (PH) verifikacijom. Od toga 38 bolesnika je operisano radikalnom operacijom (totalnom ili subtotalnom gastrektomijom) sa sistemskom limfadenektomijom, kod 15 bolesnika je uradjena palijativna operacija radi poboljšanja kvaliteta života a kod 15 bolesnika je uradjena eksplorativna laparatomija radi postavljanja konačne dijagnoze i eventualne palijativne operacije, a dva bolesnika u umrla usled lošeg opšteg zdravstvenog stanja nakon postavljena endoskopske i patohistološke dijagnoze.

Podaci su retrospektivno-prospektivni, prikupljeni u ZC Čačak u Čačku za period 2003-2006. god.

Podaci su sadržali dijagnostički standard za karcinom želuca koji podrazumeva:

- anamnezu
- kliniki pregled
- laboratorijske analize (krvna slika i to: HGB, HCT, MCV, Fe)
- radiografija želuca
- gastroskopija sa biospijom želuca i patohistološkom verifikacijom (PH)
- digitorektalni pregled (cul de sac fenomen)
- rendgen srca i pluća i koštanog sistema
- kao i prošireni nivo dijagnostike u kliničkim uslovima shodno kliničkoj proceni, minimumu mogu biti pridodati:
- endosonografija želuca
- ultrazvuk abdomena, a po potrebi i skener (CT) abdomena sa kontrastom
- scintigrafija jetre
- tumorski markeri (CA-50, CA-19-9)
- imunološki status
- laparoskopija
- eksplorativna laparotomija

UPITNIK ZA MALIGNNE BOLESTI

-Ime i prezime _____

-Adresa

-Gastroskopija

-Staging bolesti (Stadijum bolesti pre operacije

-korišćena TNM klasifikacija

Stadijum bolesti posle operacije

-Histološki tip tumora Difuzni

Intestinalni

Neodredjeni

-Makroskopski izgled tumora:

I. Fungoidna forma

II. Ulcerativna forma

III. Ulcero-infiltrativna forma,

IV. Difuzno-infiltrativni

-Limfonodalni status

-Tip operacije :

1. radikalna operacija

2. palijativna operacija

3. eksplorativna operacija

-Tip resekcije:

1. totalna gastrektomija

2. subtotalna gastrektomija

-Ishod :

1. Živ

2. Mrtav

TNM klasifikacija

T1-invazija tumora u mukozu ili submukozu, T2-invazija tumora u m. propria ili subserozni sloj, T3-penetracija tumora u serozu, T4-invazija tumora na susedne strukture.

N0-nema evidencije o metastazi limfnog čvora; N1-metastaza do grupe 1 limfnih čvorova, ali nikakve do grupe 2, 3 i 4; N2-metastaze do grupe 2 limfnih čvorova ali bez metastaza u limfne čvorove 3 i 4; N3-metastaza do grupe 3 limfnih čvorova, ali bez metastaza u limfne čvorove grupe 4; N4-metastaze u limfne čvorove grupe 4.

P0-nema peritonealnih metastaza; P1-metastaze do susednog peritoneuma ali ne i do udaljenog peritoneuma; P2-nekoliko metastaza do udaljenog peritoneuma; P3-brojne metastaze do udaljenog peritoneuma. Susedni peritoneum: Peritoneum manje kese i manjeg i većeg omentuma.

H0-nema metastaza jetre; H1-metastaze ograničene na jedan režanj, H1 (dex) -metastaze ograničene na desni režanj, H1 (sin) - metastaze ograničene na levi režanj; H2-nekoliko metastaza u oba režnja; H3-brojne metastaze u oba režnja

M0-nema udaljenih metastaza osim peritonealnih ili metastaza jetre

M1-udaljene metastaze osim peritonealnih ili metastaza jetre

Kategorija M1 treba da bud specificirana prema sledećim obeležavanjima:

mozak (BRA), koštana srž (MAR), meninge (MEN), koštana (OSS), pleura (PLE), plućna (PUL), koža (SKI), pleura (PLE), drugo (OTH).

Statistička metodologija

Dobijeni podaci su obrađeni i prikazani na tabelama i grafikonima uz propratnu diskusiju istih a u zavisnosti od prirode posmatrane varijable.

Deskripcija numeričkih obeležja u našem radu urađena je klasičnim metodama opisne statistike i to aritmetičkom sredinom, i medijanom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom, koeficijentom varijacije i standardnom greškom, kao i minimalnom i maksimalnom vrednošću. Relativni brojevi su korišćeni u svim tabelama.

U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode samih varijabli, korišćeni su Pirsonov hi kvadrat test, i to u obliku testova slaganja i tablica kontingencija, za poređenje razlike između učestalosti kod neparametarskih obeležja i to za jedno odnosno dva obeležja. Kod numeričkih ograničenja tablice 2 puta 2 primenjen je Fišerov test tačne verovatnoće.

Za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja upotreбили smo Studentov t test za dve grupe podataka. Kao neparametarske dopune kod nezavisnih uzoraka primenjen je test sume rangova a kod zavisnih test ekvivalentnih parova.

Kod poređenja tri ili više grupa podataka korišćena je Fišerova parametarska analiza varijanse (ANOVA) kod parametarskih podataka, i neparametarska analiza varijanse za proporcije za neparametarske podatke.

U analizi povezanosti korisćene su metode jednostruke i višestruke korelacije i regresije.

Za analizu prediktora preživljavanja i pojave hipertenzije upotrebljen je Koksov proporcionalni hazardni metod i logisti; ka regresija univarijantna u kontroli sa Log rank testom za međugrupna poređenja.

U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti bio je 0,05.

Za pravljenje baze i obradu podataka upotrebljen je program Institut Katedre za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Rezultati rada

Ukrštanja po pH nalazu

U Tabeli 1 su prikazana ukrštanja učestalosti naših bolesnika u odnosu na pH i makroskopski nalaz tumora.

Tabela 1. Ukrštanja učestalosti naših bolesnika u odnosu na pH i makroskopski nalaz tumora

	makroskopski nalaz				Total	
	ulcero infiltrativni	difuzno infiltrativni	Ulcerativni	Fungoidna forma		
pH	intestinalni	24	8	6	4	42
	difuzni	5	20	1	0	26
Ukupno		29	28	7	4	68

Analiza ukrštanja učestalosti naših bolesnika po Ph i makroskopskom nalazu tumora pokazuje da postoji statistički visoko značajna razlika ($F=22,652$; $df=3$; $p<0,01$), a ona je posledica toga što su kod intestinalnih tumora dominirali ulcero infiltrativni a kod difuznih difuzno infiltrativni nalazi.

U Tabeli 2 su prikazana ukrštanja učestalosti naših bolesnika u odnosu na ishod lečenja i pojavu metastaza karcinoma.

Tabela 2. Ukrštanja učestalosti naših bolesnika u odnosu na pH nalaz definitivnu P klasifikaciju tumora

		definitivno P			Total
		P0	P1	P3	
pH nalaz tumora	intestinalni	26	1	11	38
	difuzni	24	1	1	26
Ukupno		50	2	12	64

Analiza ukrštanja učestalosti naših bolesnika po Ph i definitivnoj P klasifikaciji tumora pokazuje da postoji statistički visoko značajna razlika ($F=11,064$; $df=3$; $p<0,01$), a ona je posledica toga što su kod intestinalnih tumora dominirali osim P0 i P3 stadiji a kod difuznih P0 nalazi su ubedljivo najbrojniji.

Drugi upoređeni parametri nisu pokazali nikakvu značajnost prema ph nalazu tumora kod naših bolesnika.

Poređenja numeričkih varijabli po ishodu, pH nalazu i tipu karcinoma

U Tabeli 3. su prikazane deskriptivne vrednosti numeričkih varijabli prema ishodu lečenja naših bolesnika.

Tabela 3. Deskriptivne vrednosti numeričkih varijabli prema ishodu lečenja naših bolesnika

	ishod	N	Aritmetička sredina	SD
starost	živ	26	63,07	11,25
	umro	44	66,29	10,79
vreme praćenja (dani)	živ	26	335,61	61,00
	umro	44	96,95	92,36

Nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima starosti po ishodu lečenja karcinoma ali jeste u dužini praćenja (z je bilo 11,937; $p<0,01$), i to vreme je bilo četiri puta prosečno duže kod preživelih bolesnika.

U Tabeli 4 su prikazane deskriptivne vrednosti numeričkih varijabli prema pH nalazu tumora kod naših bolesnika.

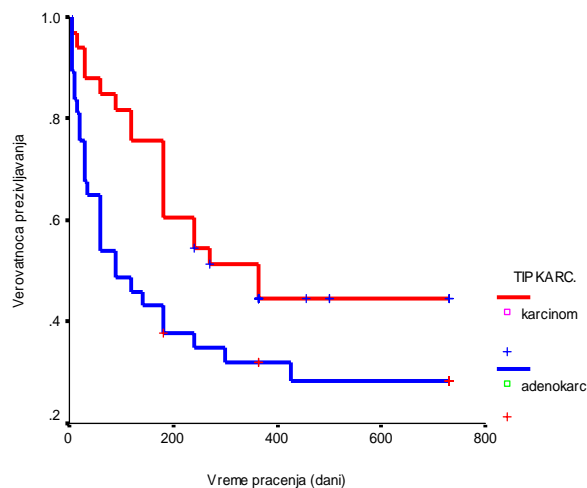
Tabela 4. Deskriptivne vrednosti numeričkih varijabli prema pH nalazu tumora kod naših bolesnika

	Ph tumora	N	Aritmetička sredina	SD
starost	intestinalni	42	65,83	10,72
	difuzni	26	63,84	11,88
vreme praćenja (dani)	intestinalni	42	138,59	126,50
	difuzni	26	230,38	111,94

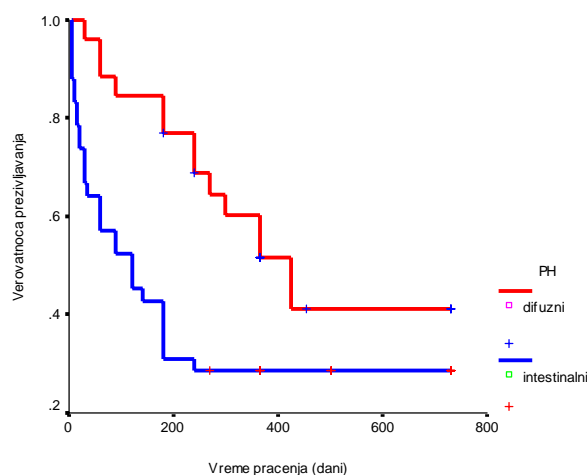
Nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima starosti po pH nalazu karcinoma ali jeste u dužini praćenja (z je bilo 5,957; $p<0,01$), i to vreme je bilo dva puta prosečno duže kod difuznih tumora.

Analiza preživljavanja

Analizom je nađena statistički značajna razlika u dužini preživljavanja po tipu karcinoma (Log rank test je 3,785; $p < 0,05$). Medijana vremena preživljavanja za adenokarcinome je oko 90 dana ili tri meseca, a kod karcinoma 365 dana dakle oko 12 meseci.



Grafikon 1. Verovatnoće preživljavanja po tipu karcinoma



Grafikon broj 2. Verovatnoće preživljavanja po tipu karcinoma

Analizom je nađena statistički visoko značajna razlika u dužini preživljavanja po pH nalazu karcinoma (Log rank test je 6,392; $p < 0,01$). Medijana vremena preživljavanja za intestinalne karcinome je oko 120 dana ili četiri meseca, a kod difuznih karcinoma oko 425 dana dakle oko 14 meseci.

Diskusija

Ukrštanja po pH nalazu

Analiza ukrštanja učestalosti naših bolesnika po pH nalazu i makroskopskom nalazu tumora

pokazuje da postoji statistički visoko značajna razlika, a ona je posledica toga što su kod intestinalnih tumora dominirali ulcero infiltrativni a kod difuznih difuzno infiltrativni nalazi. Analiza ukrštanja učestalosti naših bolesnika po pH nalazu i definitivnoj P klasifikaciji tumora pokazuje da postoji statistički visoko značajna razlika, a ona je posledica toga što su kod intestinalnih tumora dominirali osim P0 i P3 stadijum, a kod difuznih P0 nalazi su ubedljivo najbrojniji. Drugi upoređeni parametri nisu pokazali nikakvu značajnost prema pH nalazu tumora kod naših bolesnika. U literaturi postoje podaci koji govore da intestinalni tip karcinoma ima sporiji rast i bolju prognozu, a difuzni tip karcinoma metastazira limfotokom, što je u skladu sa nađenim rezultatima (1).

Poređenja numeričkih varijabli po ishodu, PH nalazu i tipu karcinoma:

Nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima starosti po ishodu lečenja karcinoma ali jeste u dužini praćenja i to vreme je bilo četiri puta prosečno duže kod preživelih bolesnika. Slične nalaze iznose i drugi autori (5-6).

Nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima starosti po pH nalazu karcinoma ali jeste u dužini praćenja, i to vreme je bilo dva puta prosečno duže, kod difuznih tumora. Podaci u literaturi govore da rani difuzni karcinom ima stopu preživljavanja i do 90% (1, 5-8), što se potvrdilo i u našem praćenju.

Analizom je nađena statistički značajna razlika u dužini preživljavanja po tipu karcinoma. Medijana vremena preživljavanja za adenokarcinome je oko 90 dana ili tri meseca, a kod karcinoma 365 dana, dakle oko 12 meseci. Ovo je u skladu sa podacima da intestinalni tip karcinoma – adenokarcinom ima sporiji rast i bolju prognozu (1, 5-8).

Analizom je nađena statistički visoko značajna razlika u dužini preživljavanja po pH nalazu karcinoma. Medijana vremena preživljavanja za intestinalne karcinome je oko 120 dana, ili četiri meseca, a kod difuznih karcinoma oko 425 dana, dakle oko 14 meseci. Podaci iz literature navode da intestinalni tip karcinoma ima petogodišnju stopu preživljavanja od 62%; difuzni tip karcinoma ima petogodišnju stopu preživljavanja od 5%, ali rani tip ima stopu od 90% (5-8, 9).

Zaključci

1. Gastroskopija je suverena metoda dijagnostike karcinoma želuca.
2. Intestinalni tip karcinoma ima sporiji rast i bolju prognozu i petogodišnju stopu preživljavanja od 62%.
3. Difuzni tip karcinoma metastazira limfotokom i ima petogodišnju stopu preživljavanja od 5%, a rani 92%.

Literatura

1. Sigon R, Canzonieri V, Rossi C. Early gastric cancer: a single-institution experience on 60 cases. *Suppl Tumori* 2003; 2(5):S23-6.
2. Basili G, Nesi G, Barchielli A, Manetti A, Biliotti G. Pathologic features and long-term results in early gastric cancer: report of 116 cases 8-13 years after surgery. *World J Surg* 2003; 27(2):149-52.
3. Borie F, Plaisant N, Millat B, Hay JM, Fagniez PL, De Saxce B et al. Treatment and prognosis of early multiple gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(6):511-4.
4. Lazăr D, Tăban S, Sporea I, Dema A, Cornianu M, Lazăr E, Goldiș A, Vernic C. Gastric cancer: correlation between clinicopathological factors and survival of patients. II. *Rom J Morphol Embryol* 2009;50(2): 185-94.
5. Miner TJ, Karpeh MS. Gastrectomy for gastric cancer: defining critical elements of patient selection and outcome assessment. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(3):455-66.
6. Song KY, Hyung WJ, Kim HH, Han SU, Cho GS, Ryu SW, Lee HJ, Kim MC; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Is gastrectomy mandatory for all residual or recurrent gastric cancer following endoscopic resection? A large-scale Korean multi-center study. *J Surg Oncol* 2008; 98(1):6-10.
7. Brancato S, Miner TJ. Surgical management of gastric cancer: review and consideration for total care of the gastric cancer patient. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2008; 11(2):109-18.
8. Márton J, Simonka Z, Lénárt Z, Petri A, Balogh A. Surgical treatment of gastric cancer: new methods and longstanding difficulties. *Magy Onkol.* 2003;47(4):367-71.
9. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, Ambrosi A, Mencarelli R, Farinati F et al. Lymphadenectomy in patients with gastric cancer. A critical review. *Suppl Tumori.* 2003; 2(5):S35-8.

PATOHISTOLOGICAL RESULT IN GASTRIC CANCER DIAGNOSIS

Aleksandra Ž. Krstić

The paper presents the investigation of 70 patients with gastric cancer diagnosis pathohistologically verified. The aim of the paper was to determine the importance of gastroscopy as a reliable method for making the gastric cancer diagnosis as well as to establish the importance of patohistological result (PH) for localization and macroscopic result of the cancer as well as the outcome and survival time in these patients. The data are retrospective-prospective. The conclusions, besides the confirmation of the reliable importance of gastroscopy, also point to the fact that intestinal cancer type has slower development and better prognosis – five-year survival rate in 62%; diffuse type metastasizes through the lymphatic system and is characterized by a five-year survival rate in 5% in comparison to early cancer in 92%. *Acta Medica Medianae 2009;48(3):15-19.*

Key words: gastrscopy, gastric cancer, pathohistological result