

# Rakovina žalúdka z pohľadu gastroenterológa

MUDr. Boris Pekárek, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ľuboš Žitňan<sup>1</sup>, MUDr. Michal Makovník<sup>2</sup>, MUDr. Juraj Májek, PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endoskopické poliklinické oddelenie, Národný onkologický ústav, Bratislava

<sup>2</sup> II. interná klinika, FN Bratislava

Karcinóm žalúdka je najčastejšou malignitou žalúdka a pre gastroenterológa jednou z najzaujímavejších tém z viacerých hľadísk. Čo sa týka epidemiológie, je to výrazne vyššia incidencia vo Východnej Ázii a niektorých častiach Južnej Ameriky oproti západnej Európe a USA. Čo sa týka príčin je zaujímavé najmä jeho významné spojenie s infekciou *Helicobacter pylori* a úvahy o prípadnom skriningu. Pri diagnostike sa nám otvára otázka takzvaného skorého karcinómu žalúdka s rozširovaním možností endoskopickej liečby, s odvážnym rozširovaním jej možností najmä japonskými a kórejskými autormi. Možnosti paliatívnej endoskopickej liečby pri pokročilom karcinóme sú zatiaľ obmedzené.

**Kľúčové slová:** karcinóm žalúdka, *Helicobacter pylori*, skorý karcinóm, endoskopická resekcia.

## Gastric cancer – the view of the gastroenterologist

Gastric carcinoma is the most common malignance of the stomach and for many reasons it is one of the most interesting gastroenterology topics. From the epidemiology standpoint, it is because of its high incidence in Eastern Asia, as well as some parts of South America. As far as the cause, the gastric carcinoma is interesting for its connection with *Helicobacter Pylori* and the debate of potential screening. The diagnostics of this disease opens up the question of „early gastric carcinoma“ and the expansion of possibilities of endoscopic treatment, especially by Japanese and Korean authors. A less positive aspect is the potential palliative influence of advanced diagnoses.

**Keywords:** gastric carcinoma, *Helicobacter pylori*, early carcinoma, endoscopic resection.

## Epidemiológia

Karcinóm žalúdka je vo svete druhou najčastejšou príčinou smrti spôsobenou onkologickým ochorením. Vo väčšine krajín celková incidencia klesá, ale vzhľadom na celkový populačný rast v rozvojových krajinách, však celkový počet zostáva stabilný. (1) Každopádne výskyt karcinómu žalúdka v západných krajinách a USA za posledné storočie výrazne poklesol. Klesla najmä incidencia karcinómu tzv. distálneho žalúdka (telo, antrum), naopak posledné desaťročia je pozorovaný nárast karcinómu kardie (2), čo potvrdzuje predpoklad rozdielnej patogenézy týchto dvoch typov.

Existuje veľká geografická variácia s najvyššou incidenciou na Ďalekom východe. Vysokú incidenciu vykazujú aj krajiny strednej a južnej Ameriky i Východná Európa. (3) Na Slovensku je predpokladaná incidencia udávaná 25,2/100 000 pre mužov a 10,3/100 000 u žien, pričom celkovo v Európskej únii je 18,2/100 000 u mužov a 8,1/100 000 u žien. (4) V USA za roky 2003 – 2007 je udávaná incidencia 9,7/100 000 u mužov a 4,8/100 000 u žien. (5) Z hľadiska gastroenterológa je významný údaj výskytu skorého karcinómu žalúdka 10 – 20% z celkového počtu karcinómov žalúdka v západných krajinách. Skorý karcinóm môže byť totiž potenciálne endoskopicky kurabilným ochorením. V Japonsku sa udáva výskyt až 60% skorých karcinómov, čo je vysvetliteľné čiastočne zavedeným skriningom, ale pravdepodobne aj rozdielmi v dia-

gnostických kritériách. V každom prípade nárast záchytu skorého karcinómu žalúdka v anglických štúdiách zameraných na vyhľadávanie u symptomatických pacientov nad 40 rokov, poukazuje na možnosti zlepšenia diagnostiky skorého karcinómu žalúdka (6), a teda aj zvýšenia počtu endoskopicky resektabilných lézií.

## Patologická anatómia a etiopatogenéza

Karcinóm žalúdka môžeme podľa Laurenovej klasifikácie rozdeliť na **difúzny** (nediferencovaný) typ a **intestinálny** (dobře diferencovaný) typ. Tieto typy sa líšia okrem vzhľadu aj patogenézou a genetickým podkladom.

Intestinálny typ si zachováva intercelulárne spoje a tumorózne bunky sú zoradené do tubulárnych alebo glandulárnych formácií, ktoré pripomínajú črevné žľazy. Tento typ je aj tesnejšie spojený s environmentálnymi a dietetickými faktormi, vyskytuje sa najmä v krajinách s vysokou incidenciou karcinómu žalúdka a jeho výskyt postupne klesá.

U difúzneho typu strata intercelulárnych spojov dovoľuje tumoróznym bunkám samostatne rásť a napádať susediace štruktúry bez tvorenia tubulov či žliaz. Tento typ je pomerne rovnomerne rozšírený po celom svete, vyskytuje sa v mladšom veku a je spojený s horšou prognózou. Rozsiahle postihnutie steny žalúdka difúznym typom môže vyústiť do zhrubnutých a rigidných stien žalúdka nazývanej aj

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (3): 139–142

*linitis plastica*. (3) Nedostatok medzibunkových spojov môže byť výsledkom mutácie génu pre E-kadherín (CDH-1), čo je dôležitý povrchový bunkový proteín zabezpečujúci intercelulárne spoje a organizáciu epiteliálneho tkaniva. (7) Identifikácia mutácie génu CDH-1 je na mieste, ak sa difúzny typ karcinómu žalúdka vyskytne u člena rodiny pod 50 rokov alebo je viacero prípadov v rodine. Kumulatívne riziko karcinómu žalúdka členov takejto rodiny je 40 – 70% u mužov a 60 – 80% u žien s mediánom veku diagnózy v 38. roku života. Vzhľadom na to, že skorý karcinóm býva v týchto prípadoch uložený často pod normálnou sliznicou, včasný záchyt je veľmi ťažký a profylaktická totálna gastrektómia sa zvyčajne odporúča medzi 20 a 40-tym rokom života. (8)

Patogenéza intestinálneho typu sa spája s kaskádou gastritída – intestinálna metaplázia – dysplázia – karcinóm. Od objavenia *Helicobacter pylori* (H.P.) a zistenia etiologického spojenia s gastritídou bolo zjavné, že ide o významný faktor v karcinogéze u väčšiny pacientov s adenokarcinómom žalúdka. H.P. spôsobuje nárast bunkovej proliferácie a ničenie DNA, rovnako aj redukciu potenciálne protektívnych faktorov ako je vitamín C v žalúdočnej šťave. (9) Asociácia H.P. s adenokarcinómom žalúdka je potvrdená mnohými štúdiami najmä u intestinálneho typu, ale aj u difúzneho typu. Rozdielna asociácia je uvádzaná pri karcinóme kardie. (10, 11, 12) Takisto sa potvrdzuje, že preliečenie H.P.

znižuje riziko vzniku metachróneho karcinómu žalúdka po endoskopickej liečbe skorého karcinómu. (13) Pri potvrdení H.P. ako významného etiologického faktora je na mieste otázka skríningu a včasného preliečenia. Túto stratégiu podporuje okrem supponovanej redukcie karcinómu žalúdka aj pravdepodobná redukcia peptickej vredovej choroby a jej komplikácií, či možná redukcia dyspeptických ťažkostí a výdavkov s nimi spojenými. Proti skríningu naopak stojí najmä strach z nárastu antibiotickej rezistencie spojený s širším používaním antibiotík a veľké výdavky. Z týchto dôvodov odborníci odporúčajú skrínung H.P. najmä vo vysoko rizikových populáciách ešte pred rozvojom atrofického gastritídy. (14) Napriek jasnej asociácii H.P. (H.P. je asociovaný so 65 – 80 % nekardiálnych karcinómov žalúdka) s rizikom vzniku rakoviny žalúdka, väčšine infikovaných sa karcinóm žalúdka nevyvinie. Z tohto dôvodu sa zdá, že ďalšie environmentálne (ako napríklad vysoký príjem soli) a genetické faktory hrajú významnú úlohu v riziku rozvoja u jednotlivca. (9)

Z Európy sa javí ako pravdepodobne pozitívny vplyv príjmu zeleniny, ale i ovocia na redukciu rizika karcinómu žalúdka. (15) Naopak efekt suplementácie vitamínov či výživových doplnkov sa zatiaľ nepotvrdil. (16) Ochranná úloha pred vznikom rakoviny žalúdka sa javí aj pri pravidelnom užívaní aspirínu a nesteroidných antiflogistík. Táto asociácia sa potvrdila u pacientov s vredmi žalúdka asociovanými s H.P. infekciou v Taiwanskej štúdiu Wu a kol. (17) Pravidelné užívanie aspirínu sa potvrdzuje ako protektívny faktor proti vzniku karcinómu žalúdka (a mnohých ďalších karcinómov) najmä pri dlhodobom užívaní. (18) U karcinómov kardia sa dokazuje asociácia vyššieho rizika s vyšším BMI. (19)

## Diagnostika

Kurabilný skorý karcinóm je zvyčajne asymptomatický a zriedkavo zistený mimo skríningu. (31) Na určenie anatomickej lokality i získanie tkaniva je najlepšia endoskopia. Vzhľadom na to, že až do 5 % malígnych vredov vyzerá úplne benígne, je nevyhnutné každú vredovú léziu biopsovať a histologicky vyšetriť. Takisto je potrebné myslieť pri biopsii vrede na odber adekvátneho množstva vzoriek. Je dávno potvrdené, že zvyšujúcim sa počtom biopsií z okraja a bázy vrede môžeme zvýšiť senzitivitu záchytu karcinómu až na 98 % pri siedmich biopsiách, oproti cca 95 % pri odbere troch, resp. 70 % pri odobratí jednej vzorky. (20) Oproti vredovitým léziám je trochu rozdielny prístup u ostatných lézií. Vzhľadom na to, že klieštiková biopsia samot-

ná nemôže vylúčiť miesta v polype s high-grade dyspláziou alebo karcinómom, u neoplastických polypov a polypov  $\geq 1$  cm je indikovaná (ak je to technicky možné) polypektómia, resp. pri široko prisadnutých léziách odstránenie endoskopickou mukozálnou resekciou. (21) Kompletné odstránenie umožňuje histologické zhodnotenie celej lézie. Biopsia pred kompletným odstránením sa odporúča len preto, že niekedy sa léziu po odstránení nepodarí vytiahnuť (napríklad je v priebehu ošetrovania spodiny odplavená peristaltikou). Sami sme zachytili intramukózný karcinóm v kompletne odstránenej lézii, ktorá bola z biopsie prvotne hodnotená ako hyperplastický polyp. Endoskopická mukozálna resekcia však nebýva len metódou získania histologického materiálu, ale môže byť aj definitívnou kuratívnou liečbou, najmä ak je karcinóm lokalizovaný len v mukóze. (22)

Pokiaľ ide o vyhľadávanie karcinómov, dôležitým je zistenie, že gastrokopiu je vhodné u niektorých pacientov opakovať, napriek prvotnému negatívne nálezu. Zaujímavá je štúdia Hosokawu a kol., kde bolo zaradených 3 672 pacientov, ktorí mali robenú gastrokopiu s negatívnym nálezom v zmysle karcinómu v roku 1993 a následne opakovanú v priebehu rokov 1994 – 1996. Pri opakovanej gastrokopii odhalili až u 2,7 % adenokarcinóm u tých, ktorí mali prvotne len nález atrofie a boli vo veku 60 – 69 rokov a u 17,2 % pacientov s predchádzajúcim nálezom adenómu. Pozoruhodný je aj nález zväčšovania priemernej veľkosti nájdených lézií s predlžujúcim sa odstupom od prvotnej (v zmysle karcinómu negatívnej) gastrokopie. (23) Aj s ohľadom na podobné štúdie mnohí odborníci odporúčajú endoskopickú dispenzarizáciu rizikových pacientov s prekanceróznymi stavmi, ako je s chronická atrofická gastritída s inkompletnou intestinálnou metapláziou alebo perzistujúcou H.P. infekciou, parciálna resekcia žalúdka (najmä Bilroth II), nález adenomatóznych polypov žalúdka, perniciozna anémia, hereditárny non-polypózny kolorektálny karcinóm a *Morbus Menetrier*. (24) Americká gastroenterologická spoločnosť odporúča zrealizovať gastrokopiu pacientom starším ako 55 rokov s novoobjavenou dyspepsiou a mladším ako 55 rokov s novoobjavenou dyspepsiou a „alarmujúcimi“ symptómami akými sú strata hmotnosti, opakované vracanie, progredujúca dysfágia, anémia, potvrdené krvácanie a pozitívna rodinná anamnéza rakoviny. (25) Metodický list, publikovaný na Slovensku, posúva hranicu odporúčania gastrokopie pri novoobjavenej dyspepsii už na 45 rokov. (26)

Povzbudivou pre Európu je nemecká štúdia Witziga a kol., podľa ktorej dochádza s desaťročným odstupom k skracovaniu času stanovenia diagnózy od nástupu prvých príznakov. (27)

Najmä v posledných rokoch sa ako pomoc pri diagnostike stále častejšie používa zväčšovacia endoskopia, chromoendoskopia s použitím priameho ofarbenia sliznice, či menej časovo náročná virtuálna chromoendoskopia. (27) Pri virtuálnej chromoendoskopii (NBI = *narrow band imaging*, FICE = *Fuji intelligent chromo endoscopy* alebo *i-scan*) iba prepnutím gombíku na endoskope dosiahneme prepúšťanie určitej vlnovej dĺžky svetla, čo zvýrazní tkanivovú mikrovaskulatúru najmä odlišnou absorpciou svetla hemoglobínom v mukóze. (29) Ostatné metódy ako autofluorescencia či konfokálna endomikroskopia zostávajú zatiaľ metódikami štúdií bez širšieho využívania v praxi.

Neoddeliteľnou súčasťou určenia hĺbky invázie primárnej rakoviny žalúdka je endosonografia (EUS). Pre úplnosť treba uviesť, že zvyčajne sa používa prístroj s radiálnym zobrazovaním, ale na tenkoihlovú biopsiu je potrebný prístroj so sektorovým zobrazením (lineárne rezy). Štandardné EUS umožňujú zobraziť 5 vrstiev steny žalúdka, pričom prvé dve prináležia mukóze, a ďalšie postupne submukóze, *muscularis propria* a seróze. (30) Presnosť rozlíšenia jednotlivých štádií (T1 po T4) sa pohybuje rozmedzí od 77 po 93 % a je značne závislá aj na vyšetrujúcom. EUS je presnejšie ako CT, ale novšie trojdimenziálne multidetektorové CT a MRI môžu dosiahnuť podobnú presnosť v určení T-štádia. Presnosť nodálneho stagingu je iba mierne lepšia pre EUS v porovnaní s CT, ale prispením je možnosť tenkoihlových biopsií suspektných uzlín pri použití lineárneho EUS. Celkovo možno povedať, že EUS má najväčší význam pri posúdení submukózneho invázie, resp. určení T-štádia, prípadne i v zhodnotení lokoregionálnych uzlín najmä pri súčasnej možnosti tenkoihlových biopsií. (31) Pri EUS s vysoko-frekvenčnou sondou niektorí autori udávajú presnosť až 90 % pri rozlíšení medzi slizničnou a podslizničnou inváziou. (32) EUS nám oproti klasickej gastrokopii, samozrejme okrem karcinómu, poskytuje možnosť identifikovať (pri použití lineárneho prístroja aj biopsovať) ďalšie podslizničné lézie ako žalúdočný lymfóm či stromálne tumory. (33) Niektorí autori pri predpoklade nálezu v hlbších vrstvách odporúčajú odstránenie povrchových častí polypektomickou slučkou s následnou biopsiáciou odkrytých hlbších vrstiev. (34)

## Možnosti endoskopickej liečby

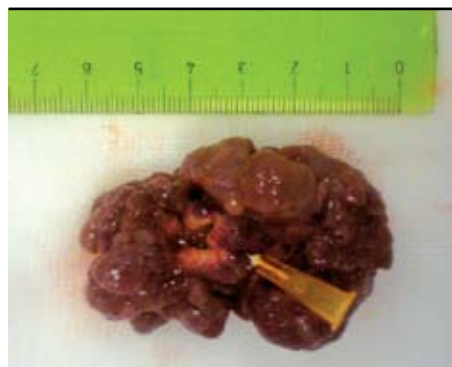
Skorý karcinóm žalúdka v závislosti na hĺbke infiltrácie sliznice a stupňa diferenciacie môže byť vhodný na endoskopickú mukozálnu resekciu (EMR) alebo submukóznú disekciu (ESD), ktoré majú v porovnaní s chirurgickou liečbou nižšiu morbiditu, ale podobnú účinnosť. (14) Na tomto mieste je potrebné uviesť Parížsku klasifikáciu (obrázok 1) povrchových lézií vzhľadom na to, že typ lézie môže ovplyvniť i možnosť endoskopického prístupu. Povrchové lézie (typ-0) rozdeľujeme na:

- **polypoidné** (0-I, kde je podskupina 0-Ip (*pedunculated* = stopkaté vyčnievajúce) a podskupina 0-Is (*sessile* = prisadnuté vyčnievajúce);
- **nepolypoidné** (s podskupinou 0-IIa mierne elevovaný, 0-IIb ploché, 0-IIc mierne vklesnuté a 0-III vyhlbené).

Rozdielom medzi léziami Is a IIa je výška zavretých bioptických klieští, čo je 2,5 mm. Prehľadne je Parížska klasifikácia povrchových lézií uvedená na obrázku 1.

Ďalším dôležitým faktorom v rozhodovaní sa o spôsobe ďalšieho riešenia je hĺbka invázie karcinómu. Vzhľadom na ďalšiu prognózu preto mukózu zväčša delíme na tri vrstvy m1, m2 a m3 a submukózu na sm1, sm2 a sm3. V endoskopicky odstránených léziách, kde nemožno submukózu hodnotiť ako u chirurgicky odstránených, považujeme za sm1 vzdialenosť menej ako 500 µm, keď je pravdepodobnosť metastáz v uzlinách nízka a endoskopická resekcia prichádza do úvahy ako definitívne riešenie. (35) Nedávno publikovaná štúdia Holschera a kolektívu však vykazuje vyššie riziko lymfatických metastáz (6,5%) pri postihnúť m3 ako bolo doteraz prezentované v ázijských súboroch (do 3%), preto sú na mieste úvahy o inom prístupe v Európe. Každopádne však u lézií do 2 cm sa žiadne metastázy v lymfatických uzlinách nepotvrdili, (36) čo súhlasí s doterajšími kritériami EMR či ESD v žalúdku.

**Obrázok 1.** Karcinóm žalúdka v polype po extrakcii.



**Tabuľka 1.** Kritériá pre kuratívnu endoskopickú resekciu skorého karcinómu žalúdka (podľa Ang TL a kol., 2010) (43).

	Mukózný karcinóm				Karcinóm zo zásahom do submukózy	
	Bez vredu		S prítomnosťou vredu		sm1 (< 500 µm)	sm1 (< 500 µm)
<b>Veľkosť (mm)</b>	< 20	> 20	< 30	> 30	< 30	akákoľvek veľkosť
<b>Diferencovaný karcinóm</b>	EMR	ESD	ESD	Chirurgia	ESD	Chirurgia
<b>Nediferencovaný karcinóm</b>	Chirurgia (zvážiť)	Chirurgia	Chirurgia	Chirurgia	Chirurgia	Chirurgia

U nás je endoskopickým liečebným postupom číslo jedna zatiaľ endoskopická mukozálna resekcia (EMR). Pri EMR sa štandardne hranice lézie pred odstránením označia koaguláciou a následne sa lézia zdvihne podaním roztoku (zväčša fyziologický roztok s farbivom, ev. aj adrenalinom) ihlou do submukózy. Neprítomnosť zdvihnutia lézie môže značiť inváziu do hlbších vrstiev a je kontraindikáciou k zákroku. Po podpichu a zdvihnutí lézie sa táto uchopuje a odstraňuje slučkou. Na uľahčenie uchopenia sa často používa priehľadný cylinder nasadený na koniec endoskopu, do ktorého léziu nasávame, pričom slučku pred výkonom umiestnime do drážky na konci transparentného cylindra. Pri použití dvojkanálového prístroja môže byť lézia zdvihnutá prídavnými kliešťami, čo uľahčuje jej uchopenie. Terapeutické možnosti EMR sú však limitované veľkosťou. Z tohto dôvodu je najmä v Ázii často preferovaná endoskopická submukózná disekcia, keď endoskopista nepoužíva slučku, ale endoskopickým nožom reže submukózu, ktorá je podobne ako pri EMR, dvihnutá podpichom. Za účelom lepšej orientácie sa na podpich takisto zväčša používa roztok s prímiesou farbiva. Výkon sa síce oproti klasickej EMR značne predlžuje, ale úspešnosť kompletného odstránenia

s dodržaním bezpečného okraja narastá úmerne so zväčšujúcou sa léziou už od 1 cm. (37)

V súčasnosti sú podľa Japonských kritérií indikovaní na endoskopickú liečbu EMR alebo ESD pacienti s tumormi menšími ako 2 cm. (38)

Niektorí (najmä ázijskí) autori však navrhujú rozšírené kritériá ESD v liečbe intestinálneho typu skorého karcinómu žalúdka:

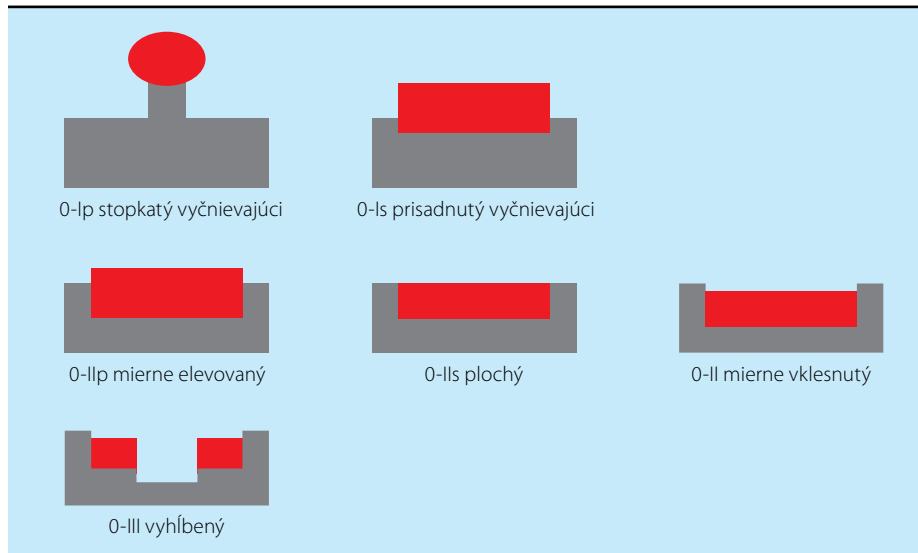
1. diferencovaný slizničný karcinóm akejkoľvek veľkosti bez vredu;
2. diferencovaný slizničný karcinóm s vredom do 3 cm;
3. karcinóm so zásahom do submukózy do 3 cm (sm1 < 500 µm) (39).

Tabuľka 1 uvádza kritériá pre EMR, ESD, resp. chirurgické riešenie. (44)

Za účelom optimalizácie metodiky a skrátenia času sa vyvíjajú rôzne techniky urýchľujúce a uľahčujúce ESD, napríklad dvíhanie a spájanie okrajov lézie klipmi (40) alebo dvíhanie okraja lézie asistujúcim transnazálnym gastroskopom (41).

Naše skúsenosti sú s odstránením intramukózných karcinómov žalúdka pomerne malé, keďže za rok 2010 sme na Národnom onkologickom ústave odstránili endoskopicky ako kuratívny zákrok tri intramukózne karcinómy, z toho jeden v stopkatom polype 0-Ip (na obráz-

**Obrázok 2.** Parížska klasifikácia povrchových lézií.



ku 2 po vyťahnutí), jeden typu 0-Is a jeden 0-Ila podľa Parížskej klasifikácie. Všetci traja pacienti sú zatiaľ bez znakov recidívy či metastáz v lymfatických uzlinách. Pravdou je však, že u týchto pacientov sme pri našom prístupe zohľadnili aj vysoké operačné riziko a ich negatívny postoj k operačnému zákroku. Z ESD máme zatiaľ endoskopickú skúsenosť len na zvieracom modeli.

Čo sa týka endoskopických možností v ovplyvnení kvality života u pacientov s pokročilým karcinómom neprišlo v posledných rokoch k výraznejšiemu posunu. Využívajú sa stenty, termoablačné metódy (laser, argón-plazma koagulácia /APC/), prípadne dilatácia. Pri obštrukcii pyloru je možnosť zaviesť pyloroduodenálny stent. Čo sa týka technického úspechu, pretrvávajúcích symptómov a skorých či neskorých komplikácií nie sú významné rozdiely pri porovnaní stentu s gastrojejunostómou. U pyloroduodenálnych stentov je však kratší čas hospitalizácie, ale častejšia rekurencia obštrukčných symptómov. Povlečené stenty, ktoré majú zabráňovať skorému prerastaniu však migrujú s väčšou pravdepodobnosťou ako nepovlečené. Zavedenie pyloroduodenálneho stentu je teda indikované len pri očakávanej krátkej dobe dožitia. (42)

Z endoskopických možností pri karcinóme kardia sa ponúkajú možnosti rekanalizácie laserom eventuálne APC alebo takisto prichádza do úvahy možnosť použitia stentu. Stenty zavedené do kardia však v porovnaní s proximálnejšie uloženými stentmi v pažerákových tumoroch poskytujú menší efekt úľavy a vyššiu mieru komplikácií. (43)

## Literatúra

1. Leung WK, Ng EKW, Sung JY. Tumors of the stomach. In Yamada T. Textbook of Gastroenterology. 5th ed. West Sussex: Blackwell Publishing, 2009, s. 1026. ISBN 978-1-4051-6911-0.
2. Maeda H, Okabayashi T, Nishimori I et al. Clinicopathological features of adenocarcinoma at the gastric cardia: is it different from distal cancer of the stomach? Journal of American College of Surgeons. 2008, 206 (2): 306-310.
3. Abrams JA, Wang TC. Adenocarcinoma and Other Tumors of the Stomach. In FELDMAN, M., FRIEDMAN, L.S., BRANDT, L.J. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2010, s. 887, 888, 901. ISBN 978-1-4160-6189-2
4. Ferlay J, Autier P, Boniol M. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Annals of Oncology 2007;18 (3): 581-92. [online] Dostupné na: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2007/02/07/annonc.mdl498.full.pdf> (cit. 27.3.2011)
5. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2007 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2010. [online] Dostupné na: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/cancersrankedbystate.aspx> (cit.27.3.2011)
6. Yih K. Tan and John W.L. Fielding. Early diagnosis of early gastric cancer. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2006, 18: 821–829. [online]. Dostupné na <http://www.sovestgastro.com/pdf/Cancer%20gastrico%20precoz%20diagnostico%20temprano%201.pdf> (cit.25.3.2011)

7. Correa P. Pathology and Molecular Pathogenesis of Gastric Cancer. In UpToDate [online]. [aktualizované 2010-08-10]. Dostupné na: [http://www.uptodate.com/contents/pathology-and-molecular-pathogenesis-of-gastric-cancer?source=search\\_result&selectedTitle=7%7E150](http://www.uptodate.com/contents/pathology-and-molecular-pathogenesis-of-gastric-cancer?source=search_result&selectedTitle=7%7E150)
8. Wirtzfeld D. Hereditary diffuse gastric cancer. In UpToDate [online]. [aktualizované 2010-02-12]. Dostupné na: [http://www.uptodate.com/contents/hereditary-diffuse-gastric-cancer?source=search\\_result&selectedTitle=10%7E150](http://www.uptodate.com/contents/hereditary-diffuse-gastric-cancer?source=search_result&selectedTitle=10%7E150)
9. Talley NJ. Gastric Cancer Consensus Conference Recommends Helicobacter pylori Screening and Treatment in Asymptomatic Persons From High-Risk Populations to Prevent Gastric Cancer. Am J Gastroenterol 2008; 103: 510.
10. Helicobacter and Cancer Collaborative Group Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001; 49: 347–353.
11. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y et al. Meta-analysis of the Relationship Between Helicobacter pylori Seropositivity and Gastric Cancer. Gastroenterology 1998; 114: 1169–1179.
12. Wu IC, Wu DC, Yu FJ et al. Association between Helicobacter pylori seropositivity and digestive tract cancers. World J Gastroenterol 2009; 15 (43): 5465–5471.
13. Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. for the Japan Gast Study Group. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372 (9636): 392-7.
14. Fock KM et al. Asia-Pacific gastric cancer consensus. Journal of gastroenterology and hepatology. 2008; 23: 351-365.
15. González CA, Pera G, Agudo A. et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). Int J Cancer 2006; 118 (10): 2559-66.
16. You WC, Brown LM, Zhang L. Randomized Double-Blind Factorial Trial of Three Treatments To Reduce the Prevalence of Precancerous Gastric Lesions. Journal of the National Cancer Institute 2006; 98 (14): 974-983.
17. Wu, CY, Wu MS, Kuo KN et al. Effective Reduction of Gastric Cancer Risk With Regular Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Helicobacter pylori-Infected patients. Journal of Clinical Oncology 2010; 28 (18): 2952-2957.
18. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011; 377 (9759): 31–41.
19. Kubo A., Corley DA. Body Mass Index and Adenocarcinoma of the Esophagus or Gastric cardia: A Systematic Review and Meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 872-878.
20. Graham DY, Schwartz JT, Cain, GD. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology 2002; 82: 228-31.
21. Muehldorfer SM, Stolte M., Martus P et al. Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicenter study. Gut 2002; 50: 465.
22. Matsuda T., Hisao K. Tissue and fluid sampling In Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. Gastroenterological Endoscopy, 2nd ed., Goerg Thieme Verlag, 2010, s. 206.
23. Hosokawa O, Watanabe K, Hattori M et al. Detection of Gastric Cancer by Repeat Endoscopy Within a Short Time after Negative Examination. Endoscopy 2001; 33 (4): 301-305.
24. Mlkyv P. Etiopatogenéza nádorov žalúdka. In Bolješiková E, Májek J, Makovník P. et al. Gastrointestinálna onkológia. Informa Bussiness trading 2008, s. 44.
25. Talley NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: Evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 2005; 129: 1754.
26. Veselny E, Zakuciová M, Jarčuška P. Manažment a racionálna farmakoterapia dyspepsie. 44. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2007; 11 (7). [online] Dostupné na: [http://www.herba.sk/stiahni/ml\\_44.pdf](http://www.herba.sk/stiahni/ml_44.pdf) (cit. 2011-03-27)

27. Witzig R, Schönberger B, Fink, U et al. Delays in diagnosis and therapy of gastric cancer and esophageal adenocarcinoma. Endoscopy 2006; 38: 1122-1126.
28. Kunčák B, Lukáč L, Pekárek B. Prekancerózne a včasné nádorové lézie tráviaceho traktu- ich chromoskopická diagnostika. Interná medicína; 10 (1): 20.
29. Kiesslich R., Tajiri H. Advanced Imaging in Endoscopy In Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. Gastroenterological Endoscopy, 2nd ed., Goerg Thieme Verlag, 2010, s.21. ISBN 978-3-13-125852-6.
30. Kassern AM, Rösch T. Diagnostic Endoscopic Ultrasonography In Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. Gastroenterological Endoscopy, 2nd ed., Goerg Thieme Verlag, 2010, s.230. ISBN 978-3-13-125852-6.
31. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. In UpToDate [online]. [aktualizované 2010-08-27]. Dostupné na: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?source=search_result&selectedTitle=1%7E150) (cit. 2011-04-10)
32. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K et al: Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. Abdom Imaging 2005; 30: 518-23.
33. Abrams JA, Wang TC. Adenocarcinoma and Other Tumors of the Stomach. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010: 901. ISBN 978-1-4160-6189-2.
34. Slezák P. Diagnostika karcinómu žalúdka In Bolješiková E, Májek J, Makovník P. et al. Gastrointestinálna onkológia. Informa Bussiness trading, 2008, s. 44. ISBN 978-80-89087-35-8.
35. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon November 30 to December 1, 2002. Gastrointestinal Endoscopy 2003, Vol. 58, No. 6 (SUPPL), S5, S13.
36. Holscher A, Drebber U, Monig P. et al Early gastric cancer lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. Ann Surg 2009; 250: 791-797.
37. Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S. Clinical outcome of EMR for Gastric tumor: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. Gastrointestinal Endosc 2006; 63: 776-82.
38. Sung CM et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer. World J Gastroenterol 2010; 16 (41): 5253. [online] Dostupné na: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/16/5252.pdf> (cit. 2011-03-27)
39. O'Toole. Upper gastrointestinal tumors. Endoscopy 2011; 43: 30.
40. Matsumoto K, Nagahara A, Sakamoto N et al. New traction device for facilitating endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancer: the "medical ring" Endoscopy 2011; 43: E67-68.
41. Ahn JY, Choi KD, Choi JY et al. Transnasal endoscope-assisted endoscopic submucosal dissection for gastric adenoma and early gastric cancer in the pyloric area. Endoscopy; 2011; 43: 233–235.
42. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW et al: Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. BMC Gastroenterol 2007; 7: 18. [online] Dostupné na: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/7/18>. (cit. 2011-04-11)
43. Siersema PD, Marcon N, Vakili N. Endoscopy. Metal stents for tumors of the distal esophagus and gastric cardia. Endoscopy 2003; 35 (1): 79.
44. Ang TL, Khor CJL, Gotoda T. Diagnosis and endoscopic resection of early gastric cancer Singapore Med Review Article J 2010; 51 (2): 95.

## MUDr. Boris Pekárek, PhD.

Endoskopické poliklinické oddelenie,  
Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 83301 Bratislava  
[borispekarek@yahoo.com](mailto:borispekarek@yahoo.com)