

ROBERT SITARZ^{1,2}, MAŁGORAZATA KOLASIŃSKA-BZOMA¹, WOJCIECH POLKOWSKI³,
JOHAN OFFERHAUS⁴, RYSZARD MACIEJEWSKI¹

Rak żołądka – aktualny problem

Gastric cancer – topical problem

Streszczenie

Pomimo obserwowanego spadku zapadalności na nowotwory żołądka, wciąż pozostają one drugą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie. Tendencja spadkowa jest obserwowana w świecie od kilku już dekad i dotyczy głównie przypadków jelitowego typu nowotworu żołądka, przede wszystkim wiekowo młodej populacji. Spadek zapadalności na nowotwory żołądka może być w dużym stopniu wytłumaczony podniesieniem standardów higieny, stosowaniem właściwych technik konserwacji żywności, zwiększeniem w diecie ilości świeżych owoców i warzyw, ograniczeniem spożywanego alkoholu oraz papierosów, jak również eradykacją *Helicobacter pylori*. Prewencja raka żołądka powinna być ważnym elementem walki z tą chorobą. Chirurgiczna resekcja z towarzyszącą limfadenektomią jest wciąż złotym standardem w leczeniu raka żołądka.

Nowe odkrycia na poziomie genu, jak również poznanie molekularnego podłoża nowotworów żołądka prowadzą do lepszego zrozumienia tej choroby, a nowe badania mogą prowadzić do odkrycia bardziej efektywnych metod diagnostycznych, prognostycznych oraz terapeutycznych. Praca jest przeglądem literatury na temat raka żołądka.

Abstract

Although gastric cancer incidence decreases worldwide, it is still the second most common cause of cancer-related death. The trend of steady decline in gastric cancer incidence rates has been observed around the world. A change in incidence of adenocarcinoma of the stomach may be largely explained by increased standards of hygiene, improved food conservation, a high intake of fruit and vegetables and also by *Helicobacter pylori* eradication. Prevention of gastric cancer should remain a high priority. Surgical resection with a lymphadenectomy is still the gold standard for gastric cancer treatment. New insights into the molecular background of gastric cancer have led to a better understanding of gastric cancer and may lead to discoveries of novel and more effective diagnostic, prognostic and therapeutic methods. This review summarises the literature about gastric cancer.

Słowa kluczowe: rak żołądka, epidemiologia, czynniki ryzyka, klasyfikacja.

Key words: gastric cancer, epidemiology, risk factors, classification.

¹ Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

² Oddział Chirurgiczny SP ZOZ Lubartów, Polska

³ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁴ Katedra Patologii, Uniwersyteckie Centrum Medyczne Utrecht, Holandia

EPIDEMIOLOGIA

Rak żołądka jest czwartym co do częstości występowania nowotworem na świecie (934000 nowych przypadków w 2002 roku) i wciąż pozostaje drugą co do częstości przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie (700,000 zgonów w 2002 roku) [1,2]. Pomimo spadku zachorowalności na raka żołądka na świecie, Polska pozostaje wciąż krajem o wysokiej zapadalności (5350 nowych przypadków w 2002 roku) na raka żołądka. Zachorowalność powoli się obniża. Dwadzieścia lat temu wynosiła ona 30 przypadków na 100 tys. osób rocznie, obecnie poniżej 20 na 100 tys. Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów, w Polsce w 2002 roku na nowotwory złośliwe zachorowało ogółem 37462 kobiet i 50273 mężczyzn. Dane epidemiologiczne napawają optymizmem, ponieważ częstość występowania raka żołądka systematycznie spada, w 2002 roku u mężczyzn był on na drugim miejscu pod względem ilości zgonów, u kobiet natomiast zajmował on szóste miejsce, w 2007 roku u mężczyzn był na trzeciej pozycji, u kobiet zajął siódmą pozycję.

Najczęstsze anatomiczne umiejscowienia nowotworów złośliwych w 2002 roku przedstawiają się następująco:

- kobiety: sutek (12,88%), oskrzela i płuca (12,06%), okrężnica (7,63%), jajnik (5,80%), żołądek (5,54%),
- mężczyźni: oskrzela i płuca (33,20%), żołądek (7,56%), gruczoł krokowy (6,94%), okrężnica (5,90%), pęcherz moczowy (4,12%), trzustka (3,86%).

Rak żołądka daje objawy dopiero w późnej fazie rozwoju, kiedy leczenie jest utrudnione czy nawet niemożliwe. Chory z rakiem żołądka ma następujące niecharakterystyczne objawy: dyskomfort w nadbrzuszu, ból, utrata apetytu, spadek wagi, krwiste wymioty, niestrawność, nudności, osłabienie. Lekceważenie tych objawów prowadzi do sytuacji, w której ponad 50% chorych trafia do lekarza za późno.

W krajach Dalekiego Wschodu (np. Japonia) dominuje wczesna diagnostyka dzięki upowszechnieniu badania endoskopowego, a odsetek przeżyć 5-letnich wynosi średnio 52%, w Europie odsetek przeżyć 5-letnich pozostaje na niższym poziomie i wynosi od 10 do 30% [1]. Częstość występowania i proporcje zachorowalności na raka żołądka w poszczególnych krajach różnią się znacznie między sobą. Ponad 50% nowych przypadków występuje w krajach rozwijających się.

Obszary o wysokiej zapadalności to: Wschodnia Azja (Chiny, Japonia) Wschodnia Europa, Centralna i Południowa Ameryka. Obszary o niskiej zapadalności to: Południowa Azja, Południowa i Wschodnia Afryka, Ameryka Północna, Australia, Nowa Zelandia [1]. Spadek zachorowalności na raka żołądka jest obserwowany na całym świecie od kilku dziesięcioleci. Trend jest w szczególności obserwowany wśród sporadycznego jelitowego typu raka żołądka, głównie wśród młodej wiekowo populacji [3]. Spadek zapadalności na raka żołądka tłumaczony jest podniesieniem poziomu higieny, zmianą sposobu konserwacji żywności, zwiększonym spożywaniem świeżych owoców i warzyw, rozpowszechnieniem się lodówek, jak również eradykacją *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [4].

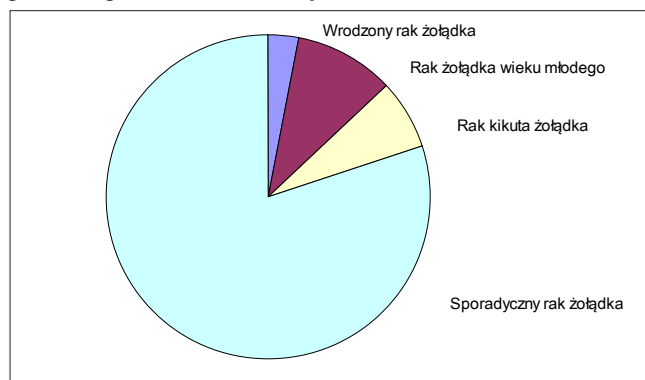
CZYNNIKI RYZYKA

Rak żołądka jest zazwyczaj efektem współdziałania czynników środowiskowych i akumulacji specyficznych genetycznych modyfikacji. W przypadku sporadycznego raka żołądka (występuje >45 roku życia) czynniki środowiskowe odgrywają istotniejszą rolę niż w przypadku raka żołądka w młodym wieku (występuje <45 roku życia), gdzie genetyczne czynniki pełnią kluczową rolę. Oprócz przypadków dziedzicznego występowania raka żołądka, wciąż nie jest znane, co predysponuje niektórych pacjentów do powstania i rozwoju raka żołądka w tak młodym wieku.

Czynniki dietetyczne mają ważny wpływ na rozwój raka żołądka, szczególnie na jego typ jelitowy. Wyniki badań sugerują, że wzrost zapadalności na raka żołądka jest związany ze zwiększonym spożywaniem solonej żywności, pieczonego i wędzonego mięsa, (które mają dużą zawartość azotynów), oraz spożywanie mniejszej ilości świeżych warzyw i owoców [5,6]. Wiele badań donosi, że palenie papierosów jest związane ze zwiększoną zapadalnością na raka żołądka [7]. Jak podaje literatura palenie papierosów podnosi ryzyko wystąpienia raka żołądka o 60 % u mężczyzn i 20 % u kobiet, porównując do osób niepalących [7]. Spożywanie alkoholu uważane jest za czynnik sprzyjający rozwojowi raka żołądka [8]. Rak żołądka jest odwrotnie związany ze statusem socjalno-ekonomicznym. Wysoka pozycja socjalno-ekonomiczna jest związana z redukcją ryzyka wystąpienia raka żołądka. Związek ten jest mocno związany z redukcją raka wpustu żołądka oraz jelitowego typu raka żołądka [9]. Uprawiany zawód, dotyczy to np. rybaków, operatorów dużych maszyn, górników [10,11], jak również ekspozycja na związki nitrozowe oraz promieniowanie zwiększają ryzyko zapadalności na raka żołądka [12]. Marshal i Warren odkryli *H. pylori* i związek z zapaleniem błony śluzowej żołądka w 1982 [13]. Następnie wykazano, że *H. pylori* jest głównym czynnikiem sprzyjającym powstaniu raka żołądka [14]. *H. pylori* jest czynnikiem powstania zarówno raka żołądka jelitowego i rozlanego [15]. U pacjentów zainfekowanych *H. pylori* może rozwinąć się choroba wrzodowa (10%-15%) lub rak żołądka (1%-3%) [16]. Epstein-Barr wirus (EBV) jest uważany za czynnik ryzyka powstania raka żołądka [17]. Wykrywalność EBV w raku żołądka różni się, i wynosi np. 4% w Chinach, 7,7% we Francji, 8,1% w Rosji, 12,5% w Polsce, 17,9% w Niemczech [18]. Interesujące jest, że zakażenie EBV występuje w późniejszym etapie żołądkowej karcynogenezy [19], dodatkowo EBV jest częściej obserwowany w raku kikutu żołądka [20]. Rodzinne występowanie raka żołądka jest znane od stuleci [21]. Rodzina Napoleona Bonaparte jest przykładem rodzinnego występowania raka żołądka [22]. W 1998 wykryto mutację w genie *CDHI*, która jest przyczyną rozwoju wrodzonego rozlanego raka żołądka [21]. Otyłość [23], anemia [24], grupa krwi A [25], częściowa resekcja żołądka podnosi ryzyko wystąpienia raka żołądka [26]. Częstsze występowanie raka żołądka można również zaobserwować u chorych w zespole Li-Fraumeni, w zespole Lyncha, w zespole Peutza-Jeghersa, w chorobie Addisona-Biermera oraz w chorobie Ménétriera.

KLASYFIKACJA RAKA ŻOŁĄDKA

Rak żołądka podzielić można na: sporadyczny, wrodzony, wieku młodego i rak kikuta żołądka. Częstość ich występowania przedstawiono na rycinie 1.



RYCINA 1. Podział raka żołądka.

Do rozwoju raka żołądka dochodzi w wyniku współdziałania czynników środowiskowych i nagromadzenia specyficznych zmian genetycznych, odpowiedzialnych za rozwój wrodzonego raka żołądka. W przypadku sporadycznego raka żołądka (>45 roku życia) czynniki środowiskowe odgrywają większą rolę, niż w przypadku raka żołądka wieku młodego (≤45 roku życia), gdzie czynniki genetyczne odgrywają rolę kluczową [27], wobec krótszego czasu ekspozycji na czynniki środowiskowe. Rak żołądka wieku młodego ma odmienne genetyczne podłoże w porównaniu do sporadycznego raka żołądka [28]. U osób w wieku 45 lat lub młodszych bez przypadków występowania w rodzinie raka żołądka pojawia się dość rzadko i stanowi najwyżej 15% wśród wszystkich nowotworów żołądka [29].

W 90% przypadków raka żołądka w młodym wieku bez historii nowotworu żołądka w rodzinie molekularne patomechanizmy leżące u podłoża żołądkowej karcynogenezy pozostają niewyjaśnione. W tej grupie pacjentów częściej obserwowany jest rozlany rak żołądka [30]. Rak żołądka w młodym wieku częściej występuje u kobiet [31] niż u mężczyzn i częściej również niż u starszych pacjentów jest on wieloogniskowy [32]. Dowody kliniczno-patologiczne jak i molekularno-genetyczne świadczą, że rak żołądka w młodym wieku jest unikalnym podtypem nowotworu żołądka.

U 10% młodych pacjentów z rakiem żołądka w młodym wieku obserwuje się przypadki nowotworów żołądka w rodzinie [33]. Wrodzony rak żołądka stanowi od 1% do 3% wszystkich raków żołądka [34] i w tych przypadkach predyspozycja do raka żołądka głównie dotyczy wrodzonej mutacji *CDH1*. Ta autosomalna, dominująca cecha tworzy rozlaną, słabo zróżnicowaną formę raka, który infiltruje ścianę żołądka.

Rak może również powstać w kikucie żołądka, wiele lat po resekcji tego narządu, najczęściej z powodu choroby wrzodowej, a jego leczenie chirurgiczne jest najczęściej niemożliwe z powodu spóźnionego rozpoznania choroby w jej nieoperacyjnym stadium [35]. Rak kikuta żołądka od 1% do 7% wszystkich raków żołądka [36]. Częściej spotykany jest u mężczyzn [37] i zwykle poprzedzony jest zmianami przedrakowymi, z których najczęściej występuje

dysplazja [38]. Ryzyko wystąpienia raka kikuta żołądka wzrasta przynajmniej 4-krotnie w 15 roku po wcześniejszym zabiegu operacyjnym na żołądku [26]. Dysplazja może być rozważana jako zależny morfologiczny marker dla wczesnej detekcji raka kikuta żołądka. Prewencyjny skryning endoskopowy po 15 latach po pierwszej interwencji chirurgicznej z powodu wrzodów żołądka pozwala na wykrycie nowotworu w stadium możliwym do leczenia.

KLASYFIKACJA PATOMORFOLOGICZNA

Laurén w 1965 podzielił raka żołądka na dwie grupy [39]. Podział ten oparty jest na charakterze struktury komórkowej i sposobie naciekania [39]. Klasyfikacja wyróżnia dwa podstawowe typy raka: 1) typ jelitowy (ponad 50% przypadków), 2) typ rozlany (ponad 30% przypadków) [40]. Typ jelitowy jest morfologicznie podobny do błony śluzowej jelita. Przeważa budowa gruczołowa z komórkami przypominającymi cylindryczne komórki jelitowe oraz obecność komórek kubkowych produkujących mukopolisacharydy. Zwykle typ ten jest poprzedzony zanikowym zapaleniem błony śluzowej wraz z metaplastacją jelitową. Typ rozlany charakteryzuje się obecnością pojedynczych komórek lub małych ognisk raka o małej kohezji, szeroko rozrasta się śródściennie w żołądku, nie tworzy wyraźnych granic. Typ rozlany ma gorsze rokowanie, posiada szczególnie wysoki stopień złośliwości i jest częściej obserwowany w młodej wiekowej grupie pacjentów. Guzy, które tworzą mieszaninę obydwu typów histologicznych, charakteryzują się naciekaniami bardziej zbliżonym do typu rozlanego niż jelitowego. Histo-kliniczna klasyfikacja Lauréna ma znaczenie praktyczne dla podejmowania właściwych decyzji klinicznych, np. zakres resekcji żołądka, a dodatkowo klasyfikacja ta jest przydatnym czynnikiem rokowania. Guzy typu jelitowego charakteryzują się lepszym rokowaniem.

PREWENCJA RAKA ŻOŁĄDKA

Pomimo tendencji spadkowych występowania raka żołądka, prewencja powinna być bardzo ważnym postępowaniem w walce z tą chorobą. Do prewencji drugiego stopnia, która bazuje na badaniach skryningowych oraz wczesnym wykryciu raka żołądka dołącza prewencja pierwszego stopnia, która skupia się na prawidłowej diecie oraz eradykacji *H. pylori*. Duże spożycie świeżych owoców, warzyw jest związane ze zmniejszeniem ryzyka powstania raka żołądka. Badania sugerują, że pokarmy zawierające beta-karoten, witaminę C również obniżają ryzyko wystąpienia raka żołądka [5,6,41,42].

Infekcja *H. pylori* jest związana z wystąpieniem raka żołądka, najczęściej poza wpustem żołądka [43]. Odkrycie tej zależności daje możliwość wcześniejszej aktywnej interwencji mającej na celu eradykację *H. pylori* [44].

Aspiryna, niesterydowe leki przeciwzapalne powodują zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka żołądka [45]. Długotrwałe ich stosowanie powoduje częste efekty uboczne w postaci krwawień czy perforacji [46]. W latach

90-tych wprowadzono do stosowania selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (selektywne inhibitory niesterydowych leków przeciwzapalnych) [47], co otworzyło nowe możliwości prewencji raka żołądka. Niestety, stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 podnosi ryzyko zawału mięśnia sercowego, dlatego ich przyjmowanie powinno być ograniczone [48].

Badania endoskopowe są obecnie najbardziej obiecującą i skuteczną metodą walki z rakiem żołądka [49]. Masowe badania skryningowe są opłacalne, efektywne i rekomendowane w obszarach o dużej zapadalności na raka żołądka [50]. Dodatkowo, badania endoskopowe są rekomendowane dla pacjentów o wysokim ryzyku powstania raka żołądka np. z mutacją *BRC42*, w zespole Li–Fraumeni, w zespole Lyncha, w zespole Peutza–Jeghersa, w chorobie Addisona–Biermera, w chorobie Ménétiera, u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka żołądka, u pacjentów po wcześniejszych interwencjach chirurgicznych na żołądku. Badania te powinny odbywać się 1 lub 2 razy w roku [50].

LECZENIE

Całkowita resekcja żołądka wraz z towarzyszącą jej limfadenektomią jest podstawowym sposobem terapii raka żołądka [51]. Endoskopowa resekcja błony śluzowej żołądka w leczeniu wczesnego raka żołądka daje podobne efekty jak tradycyjny zabieg, szczególnie w dobrze zróżnicowanych guzach ograniczonych do błony śluzowej [52]. Zaawansowany rak żołądka z przerzutami jest zwykle nieoperacyjny z wyłączeniem raka żołądka z pojedynczymi przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki. W przypadku nieoperacyjności raka żołądka paliatywna resekcja mająca na celu przedłużenie życia może dać zadowalające efekty [53]. Pomimo poprawy wczesnej diagnostyki raka żołądka, odsetek chorych, u których możliwe jest wykonanie radykalnej operacji z zamiarem wyleczenia, pozostaje wciąż niski. Tylko 50% chorych z rozpoznany rakiem żołądka może być poddanych operacji. U 25% chorych możliwe jest wykonanie resekcji, a u pozostałych 25% chorych możliwe jest wykonanie radykalnej resekcji narządu wraz z regionalnym układem chłonnym celem wyleczenia.

Rokowanie u chorych na raka żołądka po leczeniu chirurgicznym jest złe i uzależnione od stopnia zajęcia układu chłonnego. Wobec ryzyka wznowy miejscowej oraz przerzutów odległych po leczeniu chirurgicznym wprowadza się leczenie uzupełniające (neo- i adiuwantowe) radio- i/lub chemioterapią [54].

Ostatnie badania pokazują zwiększenie 5-letniej przeżywalności z 23% po leczeniu tylko chirurgicznym do 36% po terapii neoadiuwantowej połączonej z zabiegiem chirurgicznym [55]. Poznanie molekularnych cech nowotworu stwarza olbrzymią perspektywę precyzyjnego dopasowania schematu leczenia do indywidualnych cech guza a co za tym idzie doboru pacjentów do pooperacyjnego leczenia systemowego.

Uważa się, że określenie tzw. profilu molekularnego, czyli sprawdzenie, które z genów i białek wykazują nadmierną

aktywność, pozwala na bardzo precyzyjne ustalenie indywidualnego schematu leczenia i jest to przyszłość walki z rakiem.

WNIOSKI

Rak żołądka pozostaje poważnym, złożonym problemem w skali Polski i świata. Prewencja pierwszego i drugiego stopnia są ważnymi metodami walki z tą chorobą. Rak żołądka pokazuje różnorodność w histopatologii oraz na poziomie molekularnym. Model karcynogenezy żołądkowej, który pozwoliłby na właściwą kliniczną i patologiczną charakterystykę nie jest jeszcze całkowicie odkryty. Niektóre raki żołądka rozwijają się poprzez rozpoznawalne histologiczne zmiany, takie jak gastritis, metaplasja, dysplazja, nowotwór inwazyjny. W innych wymienione wcześniej zmiany patologiczne nie występują.

Poznanie molekularnego, indywidualnego profilu raka żołądka prowadzi do lepszego zrozumienia tej choroby w następstwie do indywidualnej terapii, która jest szeroko akceptowaną i obiecującą drogą do walki z tą chorobą.

REFERENCES

1. Parkin DM, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(2): 74-108.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* 2001; 37 Suppl 8: S4-66.
3. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer* 2001; 84(3): 400-5.
4. Munoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex.* 1997; 39(4): 318-30.
5. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci.* 2005; 96(1):1-6.
6. Gonzalez CA, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(5):345-54.
7. Ladeiras-Lopes R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(7):689-701.
8. Lagergren J, et al. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000; 85(3):340-6.
9. Nagel G, et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol.* 2007; 36(1): 66-76.
10. Kang SK, et al. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med.* 1997; 31(6): 713-8.
11. Aragones N, Pollan M, Gustavsson P. Stomach cancer and occupation in Sweden: 1971-89. *Occup Environ Med.* 2002; 59(5):329-37.
12. Cocco P, et al. Occupational exposures as risk factors for gastric cancer in Italy. *Cancer Causes Control.* 1994; 5(3):241-8.
13. Marshall B, Warren J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1(8336): 1273-5.
14. Parsonnet J, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 325(16): 1127-31.
15. Rugge M, et al. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma: *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer* 1999; 85(12): 2506-11.
16. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(15): 1175-86.
17. Imai S, et al. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(19): 9131-5.

18. Czopek JP, et al. EBV-positive gastric carcinomas in Poland. *Pol J Pathol.* 2003; 54(2): 123-8.
19. Zur Hausen A, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinomas and gastric stump carcinomas: a late event in gastric carcinogenesis. *J Clin Pathol.* 2004; 57(5): 487-91.
20. Yamamoto N, et al. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer* 1994;74(3): 805-9.
21. Guilford P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392(6674): 402-5.
22. Sokoloff B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. *Am J Surg.* 1938; XL(40): 673-8.
23. Vaughan TL, et al. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4(2): 85-92.
24. Hsing AW, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993; 71(3): 745-50.
25. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J.* 1953; 1(4814):799-801.
26. Offerhaus GJ, et al. Mortality caused by stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions: 40 years of follow up of an Amsterdam cohort of 2633 postgastrectomy patients. *Gut* 1988; 29(11):1588-90.
27. Kikuchi S, et al. Association between family history and gastric carcinoma among young adults. *Jpn J Cancer Res.* 1996; 87(4): 332-6.
28. Milne AN, et al. Early-onset gastric cancers have a different molecular expression profile than conventional gastric cancers. *Mod Pathol.* 2006; 19(4):564-72.
29. Kokkola A, Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(42): 1552-5.
30. Lim S, et al. Alteration of E-cadherin-mediated adhesion protein is common, but microsatellite instability is uncommon in young age gastric cancers. *Histopathology* 2003; 42(2): 128-36.
31. Maeta M, et al. Gastric cancer in the young, with special reference to 14 pregnancy-associated cases: analysis based on 2,325 consecutive cases of gastric cancer. *J Surg Oncol.* 1995; 58(3):191-5.
32. Hayden JD, et al. Assessment of microsatellite alterations in young patients with gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1997; 79(4):684-7.
33. Zanghieri G, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990; 66(9):2047-51.
34. Palli D, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; 3(1):15-8.
35. Thorban S, et al. Prognostic factors in gastric stump carcinoma. *Ann Surg.* 2000; 231(2): 188-94.
36. Zuerlein N, Denzler T, Schenken JR. Cancer arising in the gastric stump. Occurrence following resection for benign peptic ulcer disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1985; 109(10): 958-60.
37. Sinning C, et al. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33(2): 133-9.
38. Offerhaus GJ, et al. Endoscopic screening for malignancy in the gastric remnant: the clinical significance of dysplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol.* 1984;37(7):748-54.
39. 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.
40. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993; 71(10): 2926-33.
41. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control.* 1996; 7(1): 41-55.
42. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer* 2006;56(2): 225-31.
43. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8): 1789-98.
44. IARCWorkingGroup. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.1994; 61:1-241.
45. Wang WH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(23):1784-91.
46. Harbison SP, Dempsey DT. Peptic ulcer disease. *Curr Probl Surg.* 2005;42(6): 346-454.
47. Fries JF. Selective cyclooxygenase inhibition: promise for future NSAID therapy? *Scand J Rheumatol.* 1996; Suppl, 102:1.
48. Jones R, et al. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2008; 121(6):464-74.
49. Tashiro A, et al. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(30): 4873-4.
50. Leung WK, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol.* 2008; 9(3):279-87.
51. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1995; 333(1):32-41.
52. Gotoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3(4): 219-25.
53. Hartgrink HH, et al. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg.* 2002; 89(11):1438-43.
54. Roth AD, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol.* 2003; 14(1):110-5.
55. Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1):11-20.

Informacje o Autorach

Dr n. med. ROBERT SITARZ - pracownik naukowy, Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, młodszy asystent, Oddział Chirurgiczny, Szpital Powiatowy w Lubartowie; lek. med. MAŁGORZATA KOLASIŃSKA-BZOMA - doktorant, Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, prof. dr hab. n. med. WOJCIECH POLKOWSKI - profesor chirurgii, Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; prof. JOHAN OFFERHAUS - profesor patologii, Department of Pathology, University Medical Center Utrecht; prof. dr hab. n. med. RYSZARD MACIEJEWSKI - profesor anatomii, Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Adres do korespondencji

Dr n. med. Robert Sitarz
Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-950 Lublin, ul. Jaczewskiego 4