



# Klinična pot diagnostike in zdravljenja bolnika z karcinomom želodca

## Clinical care pathway of diagnosis and treatment of patients with gastric carcinoma

Marko Boc\*

*Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 73–80

**Ključne besede:** karcinom želodca, perioperativno sistemsko zdravljenje, imunoterapija

**Keywords:** gastric carcinoma, perioperative systemic therapy, immunotherapy

### IZVLEČEK

Karcinom želodca je agresivna vrsta malignoma, katere prognoza v splošnem ni dobra. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob postavitvi diagnoze. Najslabša preživetja imajo tako bolniki, ki imajo ob postavitvi diagnoze že napredovalo oziroma metastatsko obliko bolezni. Obravnava bolnikov mora biti, predvsem ko gre za zgodnje faze bolezni, multidisciplinarna.

Na razvoj karcinoma želodca vplivajo številni dejavniki, med najpomembnejše spada okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*, s katero je po nekaterih podatkih okužena več kot polovica svetovne populacije.

Večina bolnikov z lokalno omejeno obliko bolezni, ki so stadija cT1b – cT4a; cM0; katerikoli N je kandidatov za peri-operativno sistemsko zdravljenje, bolnike z nižjim stadijem cTis – cT1a pa lahko zdravimo z endoskopsko ali kirurško resekcijo.

### ABSTRACT

Gastric cancer is an aggressive type of malignancy, the prognosis of which is generally not good. The most important prognostic factor is the stage at diagnosis. The worst survival rates are therefore in patients who have already advanced or metastatic disease at diagnosis. Treatment of patients must be multidisciplinary, especially in the early stages of the disease.

The development of gastric cancer is influenced by numerous factors, the most important of which is infection with *Helicobacter pylori*, which, according to some estimates, infects more than half of the world's population.

Most patients with locally limited disease (cT1b-cT4a; cM0; any N) are candidates for perioperative systemic therapy, while patients with lower stages (cTis-cT1a) can be treated with endoscopic or surgical resection.

\*Marko Boc, dr. med., specialist internistične onkologije

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Email marko.boc@kclj.si

Omejujoč dejavnik zdravljenja s sistemsko terapije je splošno stanje bolnika, njegove pridružene bolezni in pa njegov prehranski status. Pri perioperativnem sistemskem zdravljenju zaenkrat uporabljamo sistemsko kemoterapijo, medtem ko pri zdravljenju metastatske bolezni prihajajo poleg sistemske kemoterapije v poštev tudi tarčna zdravila in imunoterapija. Na ta način se je prognoza bolezni nekoliko izboljšala, kljub temu so 5-letna preživetja še vedno nizka, cca 30 %.

The limiting factor for treatment with systemic therapy is the patient's general condition, associated diseases, and nutritional status. Perioperative systemic treatment currently uses systemic chemotherapy, while in the treatment of metastatic disease, targeted drugs and immunotherapy are also considered in addition to systemic chemotherapy. In this way, the disease's prognosis has improved somewhat, although 5-year survival rates remain low at approximately 30%.

## UVOD

Zdravljenje raka želodca pri nas temelji na uveljavljenih, sodobnih smernicah, predvsem Evropskega združenja za onkologijo ESMO in Ameriških smernic NCCN. Dejstvo je, da ima tri četrtine obolelih zaradi raka želodca ob diagnozi razširjeno ali razsejano bolezen, zato je pomembno da bolnike obravnavamo multidisciplinarno in jim na ta način omogočimo najboljšo možno obravnavo in s tem najbolj učinkovito zdravljenje.

## EPIDEMIOLOGIJA

Prognoza raka želodca v splošnem ni dobra, v svetu velja za četrti najpogostejši vzrok smrti, medtem ko se v evropskem merilu v tem smislu postavlja na sedmo mesto. V Evropi se stopnja 5-letnega preživetja giblje med 19 in 30 %. V Sloveniji za rakom želodca vsako leto zboli okoli 450 ljudi, kar predstavlja okoli pet odstotkov vseh novoodkritih bolnikov z rakom. Incidenca je pri moških dvakrat višja kot pri ženskah. Dobro je znana povezava med rakom želodca in okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* in virusom EBV. Z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ki je glavni povzročitelj raka želodca, je okužene približno 50 % svetovne populacije, pogostejša je v manj razvitih okoljih in v starejši populaciji. V Sloveniji je prevalenca okužbe s *H. pylori* cca. 25 %.

Pomembna je starost ob okužbi s *H. pylori*. Novejše študije kažejo na porast rakov želodca izven kardije

pri bolnikih mlajših od 50 let, še posebej v krajih z nizko incidenco okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*.

Najpomembnejši prognostični dejavnik raka želodca je stadij bolezni ob postavitvi diagnoze: petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni se giblje okoli 70 %, pri bolnikih z razširjenim stadijem okoli 40 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je preživetje 3 %.

Na razvoj raka želodca vplivajo tudi drugi dejavniki: bolj ogroženi so moški, pomembne so genetske značilnosti tako bolnika (mutacije gena E-kadherin, polimorfizmi nekaterih provnetnih citokinov) kot bakterije *H. pylori* in pa seveda dejavniki okolja. Med slednje spadajo hrana (sol, nitrozamini, premajhen vnos sadja, zelenjave), kajenje in izpostavljenost sevanju. V primarni preventivi je poleg zmanjšanja dejavnikov tveganja smiselno povečati vpliv zaščitnih dejavnikov. Kar 20 % primerov raka želodca bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja, gibanjem, izogibanjem kajenju, vzdrževanju primerne prehranskega statusa.

Več kot 95 % malignomov želodca je adenokarcinomov, tipično jih kvalificiramo glede na anatomsko lokalizacijo (GEP/kardija/proksimalni ali ne-kardija/distalni) in glede na histološki tip (difuzni ali intestinalni).

## DEDNE PREDISPOZICIJE

Velika večina rakov želodcev je sporadičnih, približno 5–10 % primerov je družinskih, 3–5 % pa je posledica katerega izmed dednih sindromov, ki ogrožajo z razvojem raka. Z rakom želodca povežemo predvsem naslednje sindrome: sindrom dednega difuznega raka želodca (HDGC), sindrom Li-Fraumeni, sindrom Lynch, sindrom Peutz-Jeghers, dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov, družinska adenomatozna polipoza, sindrom juvenilne polipoze in sindrom Cowden.

## POGOSTI SIMPTOMI BOLEZNI

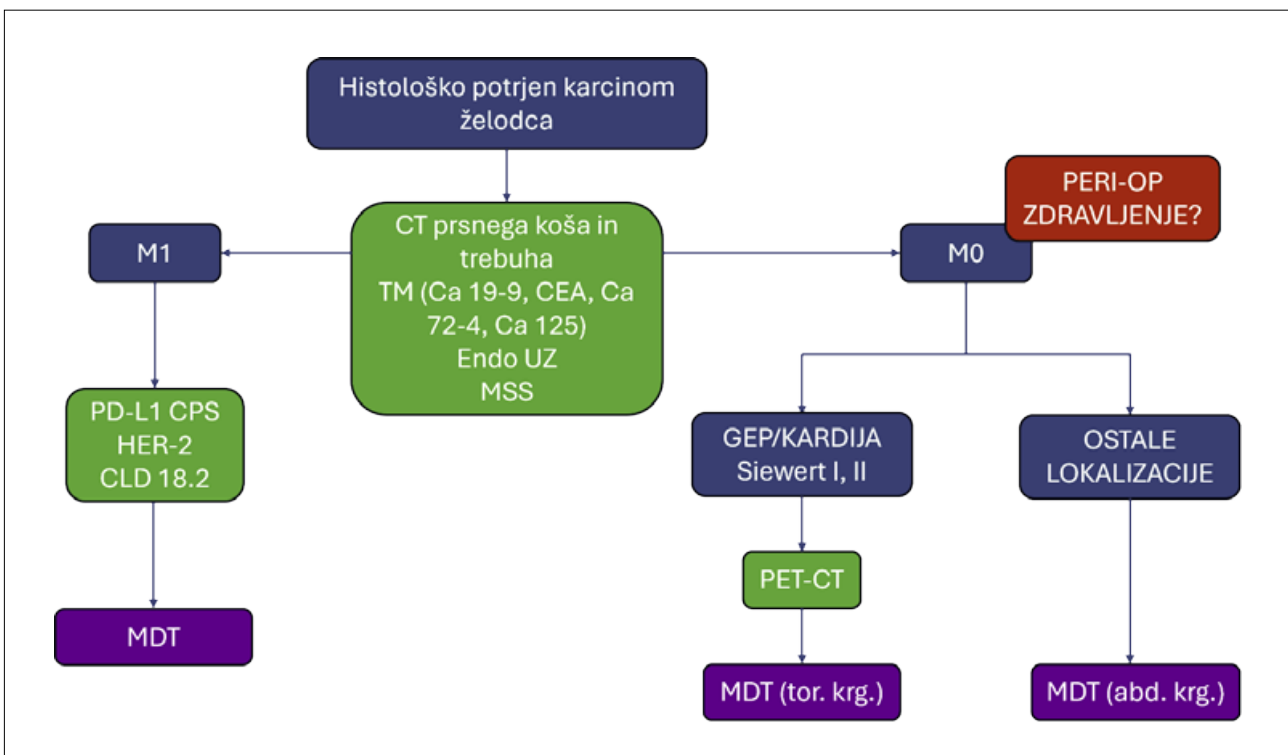
Med pogoste simptome in znake spadajo: bolečine v zgornjem delu trebuha, bruhanje, zmanjšanje apetita, slabost, nelagodje v trebuhu, hiter občutek sitosti med jedjo, napetost po jedi, prebavne motnje, napihnjenost, zgaga, kri v blatu in kri v izbruhani.

Med pogoste splošne simptome bolezni spadajo: hitra utrujenost, razdražljivost, izrazita izguba telesne teže (kaheksija), apatija.

## PRED PRIČETKOM ZDRAVLJENJA

Bolniki z novo odkritim rakom želodca potrebujejo:

- endoskopski pregled zgornjih prebavil z odvzemanjem vzorcev (odvzem vsaj 6–8 vzorcev),
- zamejitvene preiskave z CT prsnega koša in trebuha,
- EUZ v kolikor ni mogoče z CT preiskavo določiti stadija TNM,
- zamejitveno preiskavo z PET/CT pri karcinomu GEP in kardije (Sievert I., II.), pri ostalih lokalizacijah po klinični presoji,
- odvzem laboratorijskih izvidov in tumorskih označevalcev (Ca 125, CEA, Ca 19–9, Ca 72–4)
- določitev mikrosatelitnega statusa v vzorcu tumorja,
- predstavitev na multidisciplinarnem konziliju,
  - GEP in kardija (Sievert I., II.) – Torakalni kirurško-onkološki konzilij,
  - ostale lokalizacije – Abdominalno kirurško-onkološki konzilij,
- laparoskopija – za oceno razširjenosti bolezni, priporoča se pred vsako kirurško resekcijo želodca.



Algoritem 1: Diagnostični postopki pred pričetkom zdravljenja

## KLASIFIKACIJA BOLNIKOV

Bolnike klasificiramo v tri klinične skupine:

- Lokalno zamejen karcinom želodca (cT1s – cT1a),
- Lokoregionalno razširjen karcinom želodca (cT1b – cT4a; cM0; katerikoli N),
- Metastatski karcinom želodca (cT4b; cM1).

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA ŽELODCA

Ne glede na priporočeno specifično onkološko zdravljenje je potrebno pri dokončni odločitvi o zdravljenju upoštevati bolnikova sočasna obolenja, splošno klinično stanje in pričakovano preživetje. Vsi bolniki morajo biti pred uvedbo sistemskega zdravljenja predstavljeni na multidisciplinarnem

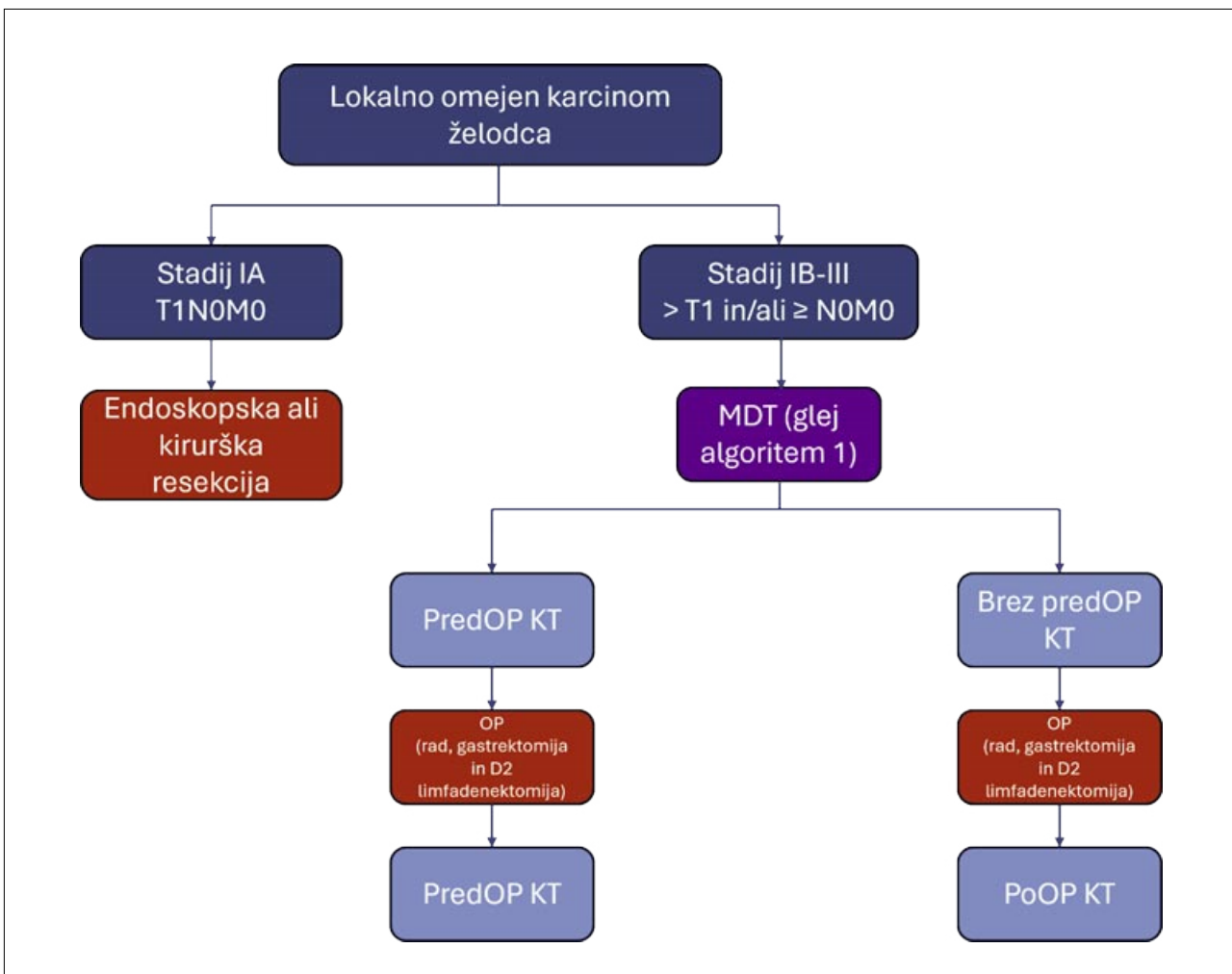
konziliju. Bolniki pred pričetkom specifičnega sistemskega zdravljenja in med zdravljenjem potrebujejo primerno delujočo prehransko pot, oceno prehranskega stanja in glede na to obravnavo pri ustreznem specialistu za klinično dietetiko.

Pri bolnikih z nemetastatsko in metastatsko obliko bolezni, ki niso kandidati za specifično onkološko zdravljenje, je indicirano paliativno in podporno zdravljenje.

## PERIOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

### Sistemsko zdravljenje

Bolniki z lokalno zamejenim karcinomom želodca in GEP so kandidati za endoskopsko ali kirurško resekcijo, primarna operacija je indicirana tudi pri bolnikih,



Algoritem 2: Zdravljenje lokalno omejenega karcinoma želodca

ki drugače niso kandidati za predoperativno sistemsko zdravljenje ali pa imajo hude težave zaradi samega tumorja (zapora prebavne cevi, hujša krvavitev).

Za bolnike z lokoregionalno razširjenim karcinomom želodca, ki so za to sposobni, prihaja v poštev perioperativno zdravljenje z sistemsko kemoterapijo po shemi FLOT (4x FLOT → OP → 4X FLOT), pri bolj krhkih ali starejših bolnikih lahko uporabimo sistemsko terapijo po shemi XELOX (3x → OP → 3x) ali FOLFOX (4x → OP → 4x). Bolnike z mikrosatelitno nestabilno boleznijo (dMMR/MSI-H) lahko predoperativno zdravimo z imunoterapijo (pembrolizumab) oziroma če to ni možno, so taki bolniki kandidati za primarno resekcijo brez perioperativnega sistema zdravljenja, saj dobrobiti od perioperativne sistema kemoterapije pri njih ni. FDA je pri bolnikih z PD-L1 CPS ≥ 1 že registrirala kombinacijo KT in IT (FLOT+durvalumab), vendar tovrstne terapije v Evropi v času pisanja tega prispevka še niso registrirali.

Bolniki po R0 resekciji z narejeno ≥ D2 limfadenektomijo, ki predoperativno zdravljenja niso prejeli, in je bolezen stadija pT3/pT4, katerikoli pN oziroma katerikoli pT, N+, so kandidati za pooperativno/dopolnilno zdravljenje s sistemsko terapijo po shemi XELOX oziroma FOLFOX (6 mesecev). Absolutna dobrobit tovrstnega zdravljenja je majhna (5 %), smiselnost tovrstne terapije pa je po podatkih, ki so na voljo, omejena predvsem na bolnike z stadijem ≥ N2.

Bolnike po zaključenem perioperativnem zdravljenju in po operaciji naprej spremljamo vsaj 5 let (do 70–80 % ponovitev pride znotraj 2 let, skupno > 90 % ponovitev se zgodi znotraj 5 let). Prav tako svetujemo spremljanje pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija pTis ali pT1 N0.

### **Predoperativno zdravljenje s kemoradioterapijo**

Pri nemetastatskih bolnikih, pri katerih predvidevamo, da R0 resekcija ne bo možna, je po sklepu

konzilija možno predoperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo za poskus znižanja stadija z namenom R0 resekcije. Pri predoperativni kemoradioterapiji uporabljamo naslednje citostatske sheme: kombinacijo Fluoropirimidina (5-FU ali kapecitabin) in oksaliplatin ali kombinacijo Fluoropirimidina (5-FU ali kapecitabin) in cisplatin. Bolnike obsevajo na linearnem pospeševalniku z energijo ≥ 6 MV. Pri načrtovanju obsevanja priporočamo uporabo intenzivno modulirane radioterapije (IMRT), s katero zmanjšamo prejet dozo na zdrave rizične organe. Skupna doza obsevanja je 45 Gy, po 1,8 Gy/frakcijo. Po presoji radioterapevta se lahko glede na specifično klinično situacijo odločamo o dodatku doze ('boost') na visokorizično področje do skupne doze 50,4–54 Gy. Pri bolnikih po prejeti predoperativni kemoradioterapiji, v primeru R0 resekcije priporočamo le sledenje, v primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije pa razmislek o možnosti reresekcije oziroma, če ta ni možna, spremljanje.

### **Pooperativno (dopolnilno) zdravljenje raka želodca s kemo- in/ali radioterapijo**

Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija > pT2 Nx, pri katerih je bila napravljena < kot D2 limfadenektomija, priporočamo pooperativno (dopolnilno) kemoradioterapijo, prav tako jo priporočamo pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R1 ali R2 resekciji. Pri pooperativni kemoradioterapiji uporabljamo naslednje citostatske sheme: kombinacija 5-FU + levofolin ali kapecitabin. Obsevanje priključimo po prejetem drugem ali tretjem ciklusu kemoterapije. Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku z energijo ≥ 6 MV. Pri načrtovanju obsevanja priporočamo uporabo IMRT, s katero zmanjšamo prejet dozo na zdrave rizične organe. Skupna doza obsevanja na ležišče tumorja in regionalnih bezgavčnih lož je 45 Gy, po 1,8 Gy/frakcijo. V primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije se odločamo o smiselnosti dodatka doze ('boost'-a) na visokorizično področje do skupne doze 50,4–54 Gy.

# ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA/ INOPERABILNEGA KARCINOMA ŽELODCA

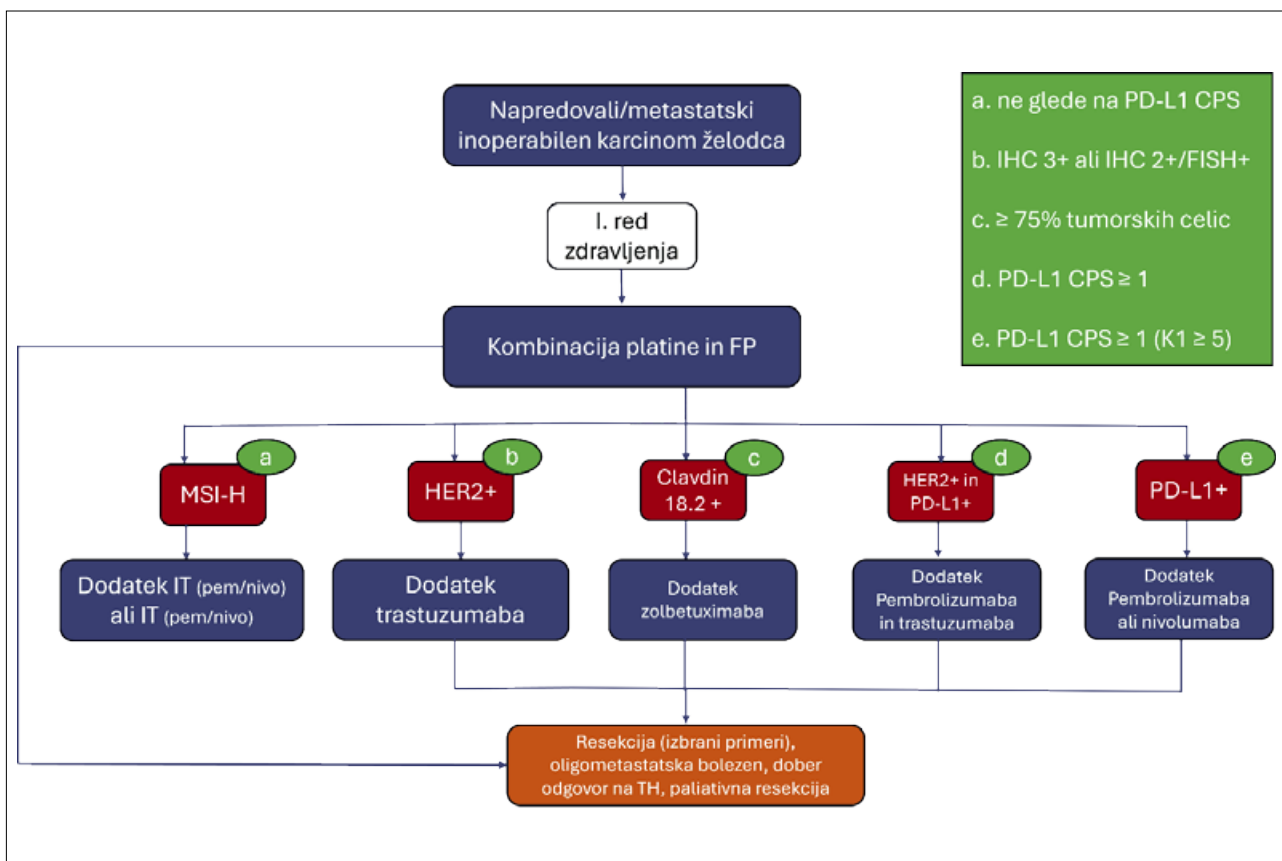
## I. red zdravljenja

Preden se odločimo za vrsto sistemskega zdravljenja je potrebno pri bolnikih z metastatskim karcinomom želodca nujno določiti HER2 status, PD-L1 CPS, mikrosatelitni status in prisotnost Clavdin 18,2, ob tem priporočamo tudi določitev NTRK genskih fuzij. Zaradi manjše toksičnosti pri zdravljenju svetujemo uporabo sistemske kemoterapije, ki vključuje dva citostatika in sicer je zaželeno, da citostatska shema v prvem redu zdravljenja vsebuje kombinacijo fluoropirimidina in derivata platine (zaradi manjše toksičnosti naj namesto cisplatina uporabimo oksaliplatin). Bolniki s HER2 pozitivno boleznijo (IHC 3+ ali IHC 2+/FISH+) so kandidati za zdravljenje s kombinacijo KT (FOLFOX) + trastuzumab. Bolniki s HER2 negativno boleznijo in PD-L1 CPS  $\geq 1$  (oziroma  $\geq 5$ )

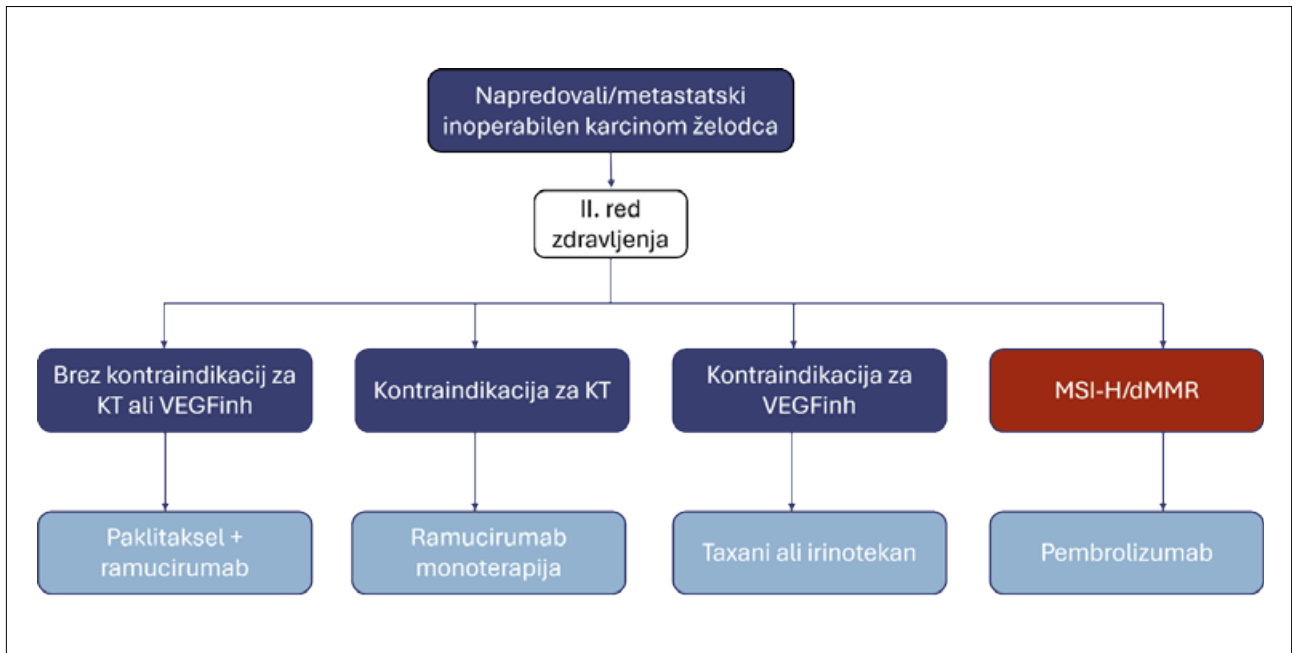
so kandidati za zdravljenje s kombinacijo sistemske terapije (FOLFOX) in IT (pembrolizumaba ali nivolumab). Bolniki s HER2 pozitivno boleznijo (IHC 3+ ali IHC 2+/FISH+) in PD-L1 CPS  $\geq 1$  so kandidati za zdravljenje z kombinacijo sistemske terapije (FOLFOX), trastuzumaba in pembrolizumaba. Bolniki, ki so pozitivni na Clavdin 18,2 ( $\geq 75\%$  tumorskih celic) so kandidati za zdravljenje s kombinacijo sistemske kemoterapije (FOLFOX) in zolbetuximaba. Bolniki z mikrosatelitno nestabilnimi tumorji (MSI-H) oziroma dMMR so kandidati za zdravljenje s kombinacijo sistemske KT (FOLFOX) in IT (pembrolizumabom ali nivolumab) ne glede na PD-L1 CPS oziroma pembrolizumab v monoterapiji. Bolniki s pozitivnimi NTRK genskimi fuzijami so kandidati za zdravljenje s TRK inhibitorj.

## II. in III. red zdravljenja

Drugi in kasnejši red zdravljenja je odvisen predvsem od tega, kakšno zdravljenje je bolnik prejel pred tem.



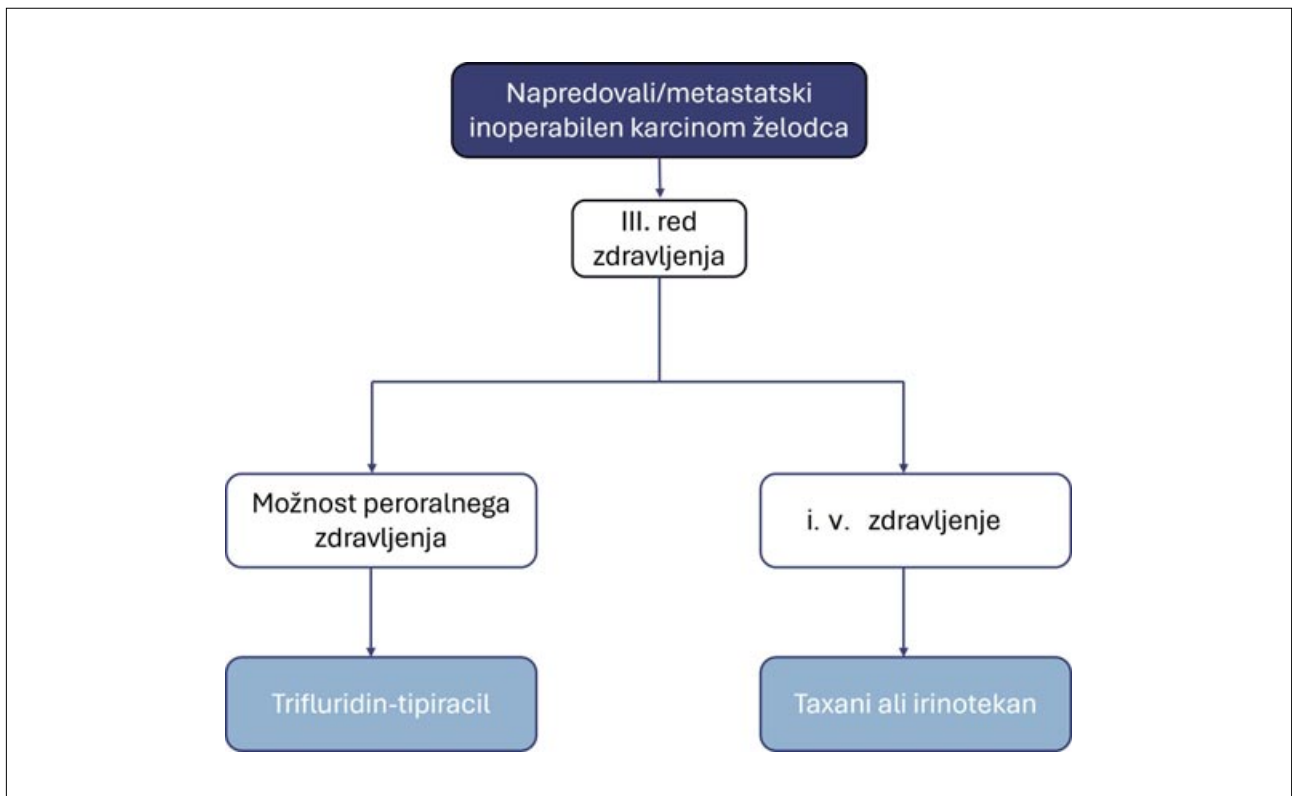
Algoritem 3: Sistemske zdravljenje metastatskega karcinoma želodca – I. red



Algoritem 4: Sistemsko zdravljenje metastatskega karcinoma želodca – II. red

Ramucirumab v kombinaciji s paklitaxselom se uporablja kot standardno zdravljenje drugega reda, druge sheme, ki jih lahko uporabimo so: docetaksel monoterapija, paklitaxsel monoterapija, irinotekan monoterapija, FOLFIRI (5-FU + irinotekan), ramu-

cirumab monoterapija, pembrolizumab (MSI-H oz. dMMR) in entrektinib/larotrektinib pri NTRK genskih fuzijah. Standardno zdravljenje 3. linije predstavlja trifluridin/tipiracil.



Algoritem 5: Sistemsko zdravljenje metastatskega karcinoma želodca -> II. red

## ZAKLJUČEK

Karcinom želodca je agresivna vrsta malignoma, katere prognoza v splošnem ni dobra. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob postavitvi diagnoze. Obravnava bolnikov mora biti, predvsem ko gre za zgodnje faze bolezni, multidisciplinarna. Najboljšo prognozo imajo bolniki z nizkim stadijem lokalno omejene bolezni, sploh če jih lahko zdravimo peri-operativno. Bolnikih z metastatsko boleznijo imajo slabo prognozo. Pri tistih, ki so za to primerni, lahko uporabimo kombinacijo sistemske KT in bioloških/tarčnih zdravil (zaviralci kontrolnih imunskih točk, HER-2 zaviralci, protitelo proti Cld 18,2). Na ta način jim omogočamo najdaljša možna preživetja. Bolniki v slabem splošnem stanju s pomembnejšimi pridruženimi obolenji so žal kandidati le za paliativno podporno zdravljenje.

## Reference

1. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer (Version 3. 2025). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf) Pridobljeno November 20, 2025.
2. F. Lordic et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901851-8>. Pridobljeno November 20, 2025.
3. Brecelj E. et al. (2021). Recommendations from the Institute of Oncology Ljubljana for the treatment of patients with gastric cancer. *Onkologija : Slovenian Journal of Oncology*, 25 (2), 72-100. <https://doi.org/10.25670/oi2021-020on>.
4. Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn.* 2018; 87 (3-4):176-190.