

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Radek Chytrý

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Karcinom žaludku  
Bakalářská práce

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Stomach Carcinoma  
Bachelor Thesis

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Radek Chytrý**  
Osobní číslo: **C21179**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Karcinom žaludku**  
Téma práce anglicky: **Stomach Carcinoma**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

- Zpracujte literární rešerši zaměřenou na popis karcinomu žaludku. V rámci zadaného tématu se nejprve zaměřte na popis žaludku, jeho částí, buněk v nich se vyskytujících společně s uvedením jejich funkcí. Následně se zaměřte na detailní popis principu dělení onkologických onemocnění žaludku, jejich léčbu, a především současný stav poznání týkající se principů vzniku těchto chorob, resp. možných odlišností při indukci zhoubného, či nezhooubného bujení.
- Ke zpracování kompilace využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *ScienceDirect*, *HighWire*, *NCBI Pubmed*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

---

Prohlašuji:

Práci s názvem *Karcinom žaludku* jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 20. 6. 2024

Radek Chytrý v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Rád bych vyjádřil mé upřímné poděkování doc. RNDr. Tomáši Roušarovi, PhD. za vstřícnost, trpělivost a poskytnutí cenných rad při vedení bakalářské práce. Dále bych rád poděkoval své rodině a nejbližším za podporu, pochopení a trpělivost, kterou mi věnovali během celého studia.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá charakteristikami karcinomu žaludku. V úvodní části se zaměřuje na anatomický a histologický popis žaludku, včetně jeho funkcí. Následně práce pojednává o popisu karcinomu žaludku, podrobně popisuje klasifikaci adenokarcinomů, a také se zaměřuje na principy vzniku tohoto onemocnění v souvislosti s vybranými rizikovými faktory. V závěru se práce věnuje možnostem diagnostiky a léčby karcinomu žaludku, především novým terapeutickým přístupům.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

žaludek, karcinom žaludku, adenokarcinom, onkogeneze

## **TITLE**

Stomach carcinoma

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis deals with the characteristics of stomach carcinoma. The introductory section focuses on the anatomical and histological description of the stomach, including its functions. Subsequently, the thesis deals with the description of stomach carcinoma, provides detailed classification of adenocarcinomas, and focuses on the principles of the development of the disease in relation to selected risk factors. Finally, the thesis addresses the possibilities of diagnosing and treating stomach carcinoma, particularly new therapeutic approaches.

## **KEYWORDS**

stomach, stomach carcinoma, adenocarcinoma, oncogenesis

# OBSAH

<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>11</b>
<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>11</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK .....</b>	<b>12</b>
<b>ÚVOD.....</b>	<b>14</b>
<b>1. Anatomie a fyziologie žaludku.....</b>	<b>15</b>
1.1 Struktura žaludku.....	15
1.2 Histologie žaludku .....	16
1.3 Funkce žaludku .....	17
1.4 Hormony žaludku .....	18
1.4.1 Ghrelin .....	18
1.4.2 Gastrin.....	18
<b>2. Karcinom žaludku .....</b>	<b>19</b>
2.1 Adenokarcinomy.....	19
2.1.1 Klasifikace adenokarcinomů žaludku.....	19
2.1.2 Karcinomy žaludku dle WHO .....	20
2.1.3 Staging adenokarcinomů.....	24
2.2 Žaludeční lymfomy .....	24
2.2.1 MALT lymfom .....	25
2.2.2 Difuzní lymfom B-buněk.....	25
<b>3. Etiologie a patogeneze karcinomu žaludku .....</b>	<b>27</b>
3.1 Genetické faktory.....	27
3.1.1 Hereditární difuzní karcinom žaludku .....	27
3.1.2 Familiární adenomatózní polypóza.....	27
3.1.3 Peutz-Jegherův syndrom.....	28
3.2 Infekce <i>Helicobacter pylori</i> .....	28
3.3 Infekce virem Epstein-Barrové.....	29
3.3.1 Mechanismus účinku EBV .....	30
3.3.2 Vztah EBV a <i>H. pylori</i> při vzniku EBVaGC .....	31

3.4	Prekancerózní stavy .....	32
3.4.1	Dysplazie žaludku .....	32
3.4.2	Žaludeční polypy .....	32
3.4.3	Žaludeční adenomy .....	33
3.5	Užívání inhibitorů protonových pump.....	34
3.5.1	Mechanismus účinku PPI .....	34
3.5.2	Vliv gastrinu na růst karcinomu žaludku.....	35
<b>4.</b>	<b>Diagnostika a léčba karcinomu žaludku.....</b>	<b>36</b>
4.1	Diagnostika karcinomu žaludku .....	36
4.1.1	Biomarkery .....	36
4.1.2	Endoskopické vyšetření .....	37
4.1.3	Biopsie .....	38
4.1.4	Zobrazovací metody .....	39
4.2	Léčba karcinomu žaludku .....	40
4.2.1	Chemoterapie a radioterapie .....	40
4.2.2	Nové terapeutické přístupy .....	41
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>45</b>
	<b>POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>46</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1:</b> Anatomická struktura žaludku.....	16
<b>Obrázek 2:</b> Tubulární a papilární adenokarcinom mikroskopicky.....	21
<b>Obrázek 3:</b> Mucinózní adenokarcinom mikroskopicky. ....	22
<b>Obrázek 4:</b> SRC karcinom mikroskopicky. ....	22
<b>Obrázek 5:</b> Karcinom s lymfoidním stromatem mikroskopicky.....	23
<b>Obrázek 6:</b> Lymfoepiteliální léze a MALT lymfom. ....	25
<b>Obrázek 7:</b> Difuzní lymfom B-buněk mikroskopicky.....	26
<b>Obrázek 8:</b> Stádia rozvoje karcinomu žaludku spojené s infekcí H. pylori. ....	29
<b>Obrázek 9:</b> Mechanismus vzniku EBVaGC.....	31
<b>Obrázek 10:</b> Mechanismus působení PPI na karcinom žaludku. ....	35
<b>Obrázek 12:</b> Mechanismus účinku HER2. ....	42
<b>Obrázek 13:</b> Mechanismus účinku CLDN18.2. ....	44

## SEZNAM TABULEK

<b>Tabulka 1:</b> Klasifikace žaludečních adenokarcinomů.....	20
<b>Tabulka 2:</b> Staging karcinomu žaludku.....	24

## SEZNAM ZKRATEK

AFP	alfa-fetoprotein
anti-HER	HER2 specifická protilátka
APC	tumor-supresorový gen
CagA	cytotoxin-asociovaný gen A
CEA	karcinoembryonální antigen
CCK	cholecystokinin
CDH1	gen kódující kadherin
CLDN	claudin
CT	počítačová tomografie
DLBCL	difuzní lymfom B-buněk
DNMT	DNA metyl-transferáza
EBV	virus Epstein-Barrové
EBVaGC	karcinom žaludku asociovaný s virem Epstein-Barrové
ECL buňky	enterochromafinní buňky
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor
ERK	extracelulárně regulovaná kináza
FAP	familiární adenomatózní polypóza
FGP	polypy fundických žláz
HDGC	hereditární difuzní karcinom žaludku
HER	receptor lidského epidermálního růstového faktoru
HP	hyperplastické polypy
MALT lymfom	lymfom slizniční lymfatické tkáně
MEK	mitogenem aktivovaná protein-kináza
MRI	magnetická resonance
mTOR	savčí cíl rapamycinu
MUC	mucin
OGA	adenom oxyntických žláz
PD-L1	ligand programované buněčné smrti 1
PDK	fosfatidylinozitol-dependentní kináza
PET	pozitronová emisní tomografie
PGA	adenom pylorických žláz
PI3K	fosfatidylinozitol-3-kináza

PJS	Peutz-Jegherův syndrom
PPI	inhibitory protonových pump
SRC karcinom	karcinom pečetiých prstenových buněk
STK11	serin/threonin-protein kináza 11
TET2	tet-metylcytozin-dioxygenáza 2
TP53	tumor protein p53
VacA	vakuolizační cytotoxin A
VEGF	vaskulární endotelový růstový faktor
VEGFR	receptor vaskulárního endotelového růstového faktoru
WLE	endoskopie bílým světlem

## ÚVOD

Karcinom žaludku patří mezi nejčastější maligní onemocnění trávicího systému s vážnými dopady na lidské zdraví a kvalitu života. Svou vysokou prevalencí a agresivní povahou si zaslouží pozornost nejen v oblasti medicíny, ale i ve společnosti jako celku. Podle dat Světové zdravotnické organizace je karcinom žaludku čtvrtým nejčastějším typem rakoviny a druhou nejčastější příčinou úmrtí spojených s rakovinou po celém světě. Každý rok je diagnostikováno přibližně jeden milion nových případů karcinomu žaludku a téměř stejný počet jedinců na něj ročně zemře. Historicky byl karcinom žaludku jednou z nejběžnějších forem rakoviny ve vyspělých zemích, zejména v 19. a v první polovině 20. století. Nicméně, s postupující urbanizací, změnami ve stravovacích návycích a zlepšujícími se hygienickými podmínkami došlo ke snížení incidence této malignity. Přesto však zůstává karcinom žaludku významným zdravotním problémem, zejména v některých regionech Asie, Latinské Ameriky a východní Evropy, kde je jeho prevalence nadále vysoká.

Karcinom žaludku vykazuje značnou variabilitu jak z hlediska etiologie, tak klinické prezentace a prognózy. Bohužel, mnoho případů karcinomu žaludku bývá diagnostikováno až v pokročilých stádiích a efektivní diagnostika a léčba jsou tak složitou výzvou. S ohledem na složitost této patologie je tak nezbytné neustále zdokonalovat diagnostické a terapeutické strategie s cílem zlepšit prognózu a přežití pacientů s touto malignitou.

Cílem této bakalářské práce je podrobněji prozkoumat různé aspekty karcinomu žaludku, především jeho klasifikaci a rozlišení různých histologických typů nádoru a současný stav poznání příčin vzniku tohoto onemocnění. Součástí práce jsou také možnosti diagnostiky a léčby, obzvláště v oblasti nových terapeutických přístupů.

# 1. Anatomie a fyziologie žaludku

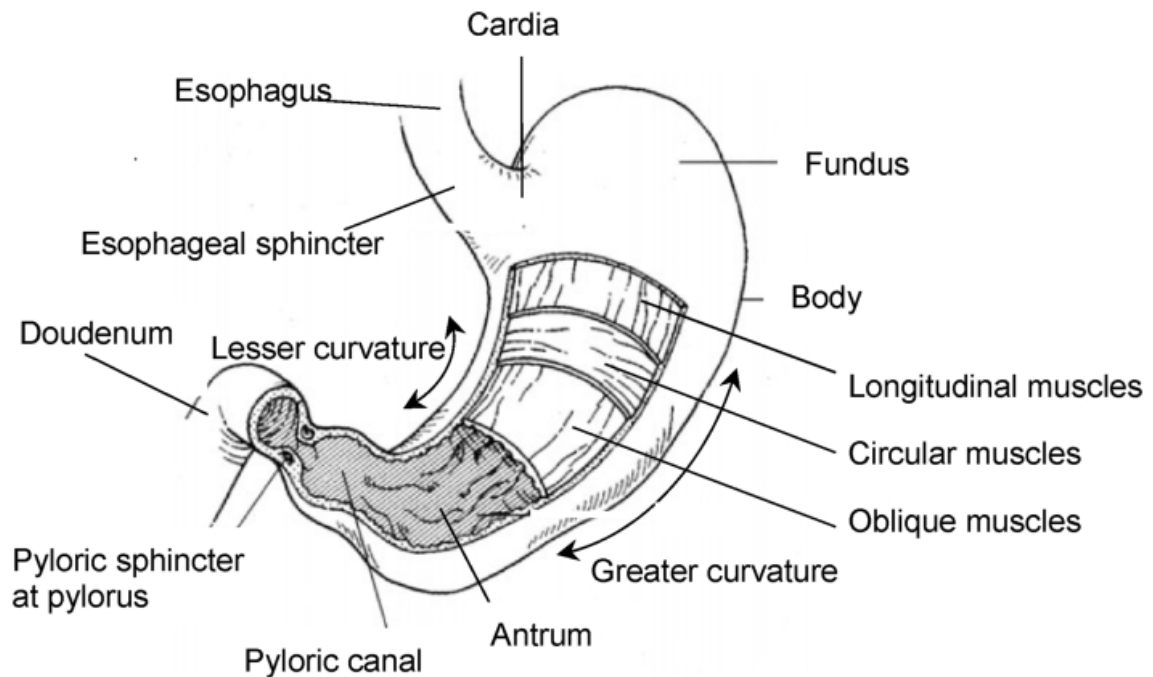
Žaludek je nejširší částí trávicí trubice. Jedná se o vakovitý útvar, který je spojen proximálně s jícnem a distálně poté s duodenem, neboli dvanáctníkem. Žaludek leží těsně pod bránicí v horní části dutiny břišní, primárně vlevo pod játry, a je obalen peritoneem. Proximální a distální části žaludku jsou téměř nepohyblivé kvůli jejich spojení s blízkými strukturami. Mezi nimi však žaludek vykazuje značnou pohyblivost. Žaludek má v lidském těle mnoho funkcí. Mezi ty nejdůležitější řadíme například schopnost působit jako takzvaný rezervoár pro požitou potravu a schopnost potravu uvolňovat po malých množstvích do duodena. Dále žaludek vylučuje kyselinu chlorovodíkovou (HCl) a produkuje proteolytické enzymy, které iniciují trávení bílkovin a pomáhají neutralizovat bakterie v požitém jídle. V neposlední řadě také rozkládá potravu, kterou účinkem žaludečních šťáv změkčuje na tekutou směs nazývanou *chymus* (trávenina) (Mahadevan, 2017).

## 1.1 Struktura žaludku

Žaludek je umístěn z velké části v oblasti levého hypochondria (podžebří) pod spodní částí hrudního koše. Zbytek žaludku, tj. dolní a distální část, leží v epigastrické a horní pupeční oblasti břicha. Žaludek je roztažitelný orgán, díky čemuž je jeho průměrná kapacita až 1,5 litru (Mahadevan, 2017). Běžně má žaludek tvar do písmene J, nicméně u některých jedinců může ležet i příčně, kdy svým tvarem připomíná býčí roh, podle kterého jej poté i nazýváme. Ovšem tvar i umístění žaludku se značně liší v závislosti na stavu plnosti žaludku nebo držení těla (Ellis, 2011).

Žaludek můžeme pomyslně rozdělit na přední a zadní stěnu, které jsou od sebe po stranách odděleny dvěma zakřiveními, známými jako *curvatura minor*, tvořící pravý horní okraj žaludku, a *curvatura major*, které naopak tvoří levý dolní okraj. Žaludek je dále vybaven dvěma otvory, a to proximálním kardiálním otvorem a distálním pylorickým otvorem. Oblasti sousedící s těmito otvory jsou známé jako kardia a *pylorus* (vrátník). Hlavními částmi žaludku jsou *fundus*, tělo a pylorická část (Obr. 1). *Fundus* leží nalevo od jícnu, dotýká se bránice a vyčnívá nad úroveň kardiálního otvoru žaludku. Níže pod kardií, podél *curvatura minor*, nalézáme takzvaný úhlový zářez (*incisura angularis*). Mezi kardiálním otvorem a právě tímto zářezem se nachází tělo žaludku, které je jeho největší a nejroztžitelnější částí. V jeho výstelce se vyskytují parietální buňky vylučující kyselinu chlorovodíkovou. Dále od úhlového zářezu až po spojení s duodenem

sahá pylorická část, která zahrnuje pylorické *antrum* a pylorický kanál. Pylorické *antrum* produkuje hormon známý jako gastrin, který svými účinky podporuje sekreci žaludeční kyseliny. Podél *curvatura minor* je připojena takzvaná malá předstěra (*omentum minus*), která je tvořena dvěma vrstvami, jež se zde rozbíhají a opět setkávají u *curvatura major* a tvoří velkou předstěru (*omentum majus*). Předstěry zodpovídají za krevní, lymfatické a nervové zásobení žaludku (Mahadevan, 2017).



**Obrázek 1: Anatomická struktura žaludku** (Sensoy, 2021).

## 1.2 Histologie žaludku

Histologicky je žaludeční stěna složena ze čtyř vrstev. Nejvnitřnější vrstvou je *tunica mucosa* neboli sliznice, která se v oblasti fundu skládá především ze žlázek. Následuje *tunica submucosa* neboli podslizniční vazivo, které je tvořeno hustou pojivovou tkání obsahující krevní a lymfatické cévy spolu s nervy, a svým charakteristickým uspořádáním umožňuje roztažení při příjmu potravy. *Tunica muscularis externa* je tvořena třemi vrstvami svaloviny, a to *fibrae obliquae*, *stratum circulare* a *stratum longitudinale*. Tyto vrstvy jsou klíčové nejen pro udržení tvaru žaludku, ale jsou zodpovědné také za mechanické trávení a peristaltiku. Inervaci svaloviny zprostředkovává myenterický plexus. Poslední vrstvou je *tunica serosa*, tedy serózní povlak, který spojuje žaludek a pobřišnici díky své složité struktuře tvořené pojivovou tkání (Chaudhry et al, 2022).

### 1.3 Funkce žaludku

Hlavní funkcí žaludku je mechanické a chemické trávení potravy. K mechanickému trávení potravy dochází prostřednictvím peristaltických kontrakcí hladkého svalstva od fundu směrem k pyloru. Tento jev označujeme jako propulze. V momentě, kdy se potrava dostane do blízkosti pyloru, začne *antrum* žaludku skrze silné peristaltické kontrakce drtit potravu a tlačit ji proti pevně sevřenému pyloru. Toto spojení kontrakce a pevně sevřeného pyloru slouží ke zmenšení velikosti částí potravy. Staženým pylorem mohou projít útvary pouze menší než 2 milimetry v průměru. Útvary větší než 2 milimetry se vrací zpět do těla žaludku (retropulze), kde podléhají dalšímu mechanickému i chemickému trávení. Tyto děje se opakují, dokud všechny částice nejsou dostatečně malé, aby dokázaly projít přes *pylorus* dále do duodenální oblasti. Zbylé částice, které se již přes pylorickou část nedostaly během aktivního procesu trávení, procházejí přes uvolněný *pylorus* řadou dalších silných peristaltických kontrakcí. K této aktivitě dochází během interdigestivní fáze prostřednictvím migrujících myoelektrických komplexů, které aborálním směrem pohybuji částice, aby se zabránilo stagnaci chymu, nebo hromadění bakterií v žaludku (*Patricia et al, 2022*).

Kromě trávení mechanického probíhá v žaludku i trávení chemické. V žaludeční sliznici se vyskytují dva druhy žlázek, a to oxyntické a pylorické. Oxyntické žlázy jsou přítomny v těle žaludku a obsahují parietální a hlavní buňky. Parietální buňky jsou zodpovědné za sekreci HCl, jejíž koncentrace je přibližně 160 mmol/l, a hodnota jejího pH je 0,8. HCl plní tři hlavní funkce: vytváří hostilní prostředí pro patogenní mikroorganismy přijaté ústy, denaturuje bílkoviny pro snazší enzymatické odbourávání pepsinem a aktivuje pepsinogen. Mimo jiné také parietální buňky produkují glykoprotein, vnitřní faktor, nezbytný pro vstřebávání vitamínu B12 v terminálním ileu. Hlavní buňky produkují zymogen nazývaný pepsinogen. Pepsinogen je prekurzorem proteolytického enzymu pepsinu, na který musí být aktivován prostřednictvím kyselého pH < 3,5 nebo autoaktivací pepsinem. Pepsin poté při pH 2-3 působí na peptidové vazby bílkovin přijatých potravou a štěpí je. Žlázy pylorické se nacházejí v antru žaludku a obsahují G-buňky a buňky slizniční. G-buňky produkují hormon zvaný gastrin (*Schubert, 2017*). V neposlední řadě vylučují slizniční buňky bikarbonátový hlen na povrch žaludeční sliznice, čímž ji chrání před chemickým působením kyselého obsahu žaludku (*Patricia et al, 2022*).

## 1.4 Hormony žaludku

Hormony přítomné v žaludku zastávají celou řadu důležitých regulací, včetně regulace motility a sekrece. Abnormální produkce některých těchto hormonů je spojena s rozvojem různých žaludečních onemocnění. Několik hormonů a regulačních peptidů je však produkováno i buňkami samotného žaludku. Mezi tyto hormony řadíme již zmíněný gastrin, a spolu s ním i ghrelin a somatostatin. Další hormony, které ovlivňují funkce žaludku, jsou produkovány ve vzdálenějších částech gastrointestinálního traktu (např. cholecystokinin a glukosa-dependentní insulintropní peptid) (*Hunt et al, 2015*).

### 1.4.1 Ghrelin

Ghrelin zastává klíčovou roli v udržení správné žaludeční funkce. Jedná se o takzvaný orexigenní hormon, což znamená, že jeho úkolem je zvýšení chuti k jídlu. Tu je schopen regulovat díky své schopnosti překročit hematoencefalickou bariéru, kde dochází k vazbě na receptory umístěné na buňkách hypothalamu a dráždění vagových aferentních nervů. Od toho se odvíjí také sérová koncentrace tohoto hormonu. Ta je před jídlem zvýšená a poté postprandiálně klesá (*Klok et al, 2007*). Jistým antagonistou ghreluinu je anorexigenní hormon leptin. Ten se ovšem tvoří v žaludku jen ve velmi nízkých koncentracích a jeho hlavním místem produkce je tuková tkáň (*Hunt et al, 2015*).

### 1.4.2 Gastrin

Gastrin v žaludku zastává funkci regulace sekrece HCl. Tento hormon je syntetizován a vylučován G-buňkami v reakci na požití potravy a váže se na cholecystokininový receptor (CCK-2) žaludečních enterochromafinních buněk. Zde jeho stimulací dochází k uvolnění histaminu, který poté indukuje uvolňování HCl parietálními buňkami. Kromě regulace tvorby žaludeční kyseliny má gastrin v žaludku také další účinky, například regulaci buněčné proliferace, migrace, invaze, angiogeneze a apoptózy. Dále gastrin reguluje geny kódující proteiny, jako jsou inhibitory aktivátoru plazminogenu a matrixové metaloproteinázy, které přispívají k remodelaci extracelulární matrix. Tyto děje významně přispívají k zajištění a udržení funkční integrity žaludečního epitelu (*Dimaline et al, 2014*).

## 2. Karcinom žaludku

Karcinomy žaludku jsou převážně adenokarcinomy, které vznikají ze žláзовých buněk žaludeční sliznice, a tvoří asi 90 % všech případů. Kromě adenokarcinomů existují i další typy karcinomů žaludku, například to mohou být žaludeční lymfomy, které vycházejí z lymfoidní tkáně žaludku, nebo leiomyosarkomy, které pocházejí ze svalové vrstvy obklopující žaludeční sliznici (*Karimi et al, 2014*). V době, kdy se pacienti s karcinomem žaludku setkávají s prvními příznaky, je nádor většinou již v pokročilém stádiu. Mezi nejběžnější příznaky rakoviny žaludku patří nespecifikovaný úbytek hmotnosti, přetrvávající bolesti břicha, dysfagie, hemateméza, nevolnost, časná sytost, dyspepsie a v některých případech i anorexie. Pacienti s pokročilým nebo metastatickým tumorem se také obvykle setkávají s potenciálními ascity, s viscerálními metastázami a mohou mít i žaludeční obstrukci (*Mukamalla et al, 2024*).

### 2.1 Adenokarcinomy

#### 2.1.1 Klasifikace adenokarcinomů žaludku

Žaludeční adenokarcinomy mohou být rozlišeny prostřednictvím různých klasifikačních systémů. Tím nejvýznamnějším a stále jedním z nejvyužívanějších je klasifikační systém dle Laurena z roku 1965, který se zakládá na rozlišení tumorů do dvou hlavních podtypů, a to na adenokarcinomy intestinálního a difuzního typu (Tab. 1). Tyto dva podtypy se od sebe liší jak histologickou stavbou, tak i dalšími biologickými faktory. Ukázalo se, že během jejich vývoje se jeden do druhého nedokážou transformovat (*Lauren, 1965*).

Intestinální adenokarcinom je charakterizován tvorbou žlázek vykazujících různé stupně diferenciaci, které mohou, ale nemusí produkovat extracelulární mucin. Naopak difuzní adenokarcinom je tvořen ze špatně kohezivních buněk bez tvorby žlázek. Kromě těchto dvou hlavních typů ještě rozlišujeme podtyp třetí, který označujeme jako adenokarcinom smíšený, protože vykazuje rysy jak adenokarcinomu intestinálního, tak difuzního (*Lee et al, 2018*). Intestinální typ nacházíme v 54 % případech rakoviny žaludku, 32 % případů připadá na typ difuzní, a zbylých 15 % případů karcinomů je typu smíšeného. Další studie ukazují, že difuzní adenokarcinomy pozorujeme častěji u žen a mladých jedinců, zatímco intestinální adenokarcinomy vidáme častěji u mužů a starších pacientů, a jsou častěji spojovány s environmentálními expozicemi, jako je střevní metaplasie, nebo infekce *H. pylori* (*Hu et al, 2012*). Rozsáhlé studie v oboru molekulární

analýzy adenokarcinomu žaludku uvádějí, že oba podtypy mají zcela jiné genomové uspořádání, přičemž nádory intestinální často vykazují chromozomální nestabilitu, a nádory difuzní jsou naopak genomově stabilní (*Lee et al, 2018*).

Dalším často využívaným systémem je klasifikace dle WHO, která rozlišuje karcinomy na podtypy papilární, tubulární, mucinózní, takzvané karcinomy pečetních prstenových buněk, a další neobvyklé varianty (Tab. 1). Mezi méně využívané systémy řadíme například Borrmannovu klasifikaci na základě vzhladu na karcinomy polypoidní, fungativní (prorůstají skrz kůži a tvoří takzvané maligní rány), ulcerované a infiltrativní, nebo klasifikaci Mingovu, která rozlišuje žaludeční karcinomy na infiltrativní a expandující (*Waldum et al, 2018*).

**Tabulka 1: Klasifikace žaludečních adenokarcinomů** (*upraveno dle Setia et al, 2021*).

WHO klasifikace	Laurenova klasifikace
Papilární adenokarcinom	Intestinální adenokarcinom
Tubulární adenokarcinom	
Mucinózní adenokarcinom	
SRC karcinom	Difuzní adenokarcinom
Ostatní špatně kohezivní karcinomy	
Směšený karcinom	Smíšený adenokarcinom
Neobvyklé varianty	

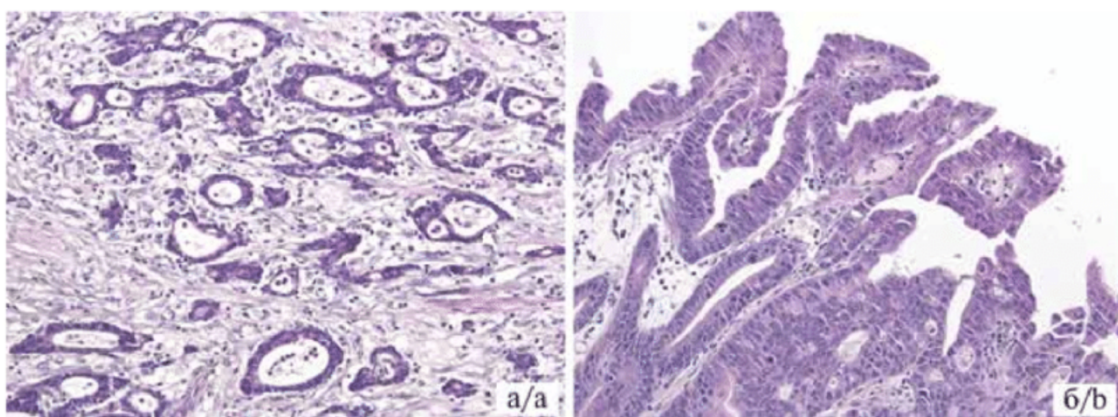
## 2.1.2 Karcinomy žaludku dle WHO

### 2.1.2.1 Tubulární adenokarcinom

Nejčastějším histologickým typem časného karcinomu žaludku je tubulární adenokarcinom. Tento typ adenokarcinomu vykazuje tvorbu polypoidních, nebo fungativních výrůstků. Histologicky pozorujeme výskyt nepravidelně rozšířených, spojených, nebo rozvětvených tubulů, často s intraluminálním hlenem, a jadernými a zánětlivými zbytky (Obr. 2) (*Hu et al, 2012*).

### 2.1.2.2 Papilární adenokarcinom

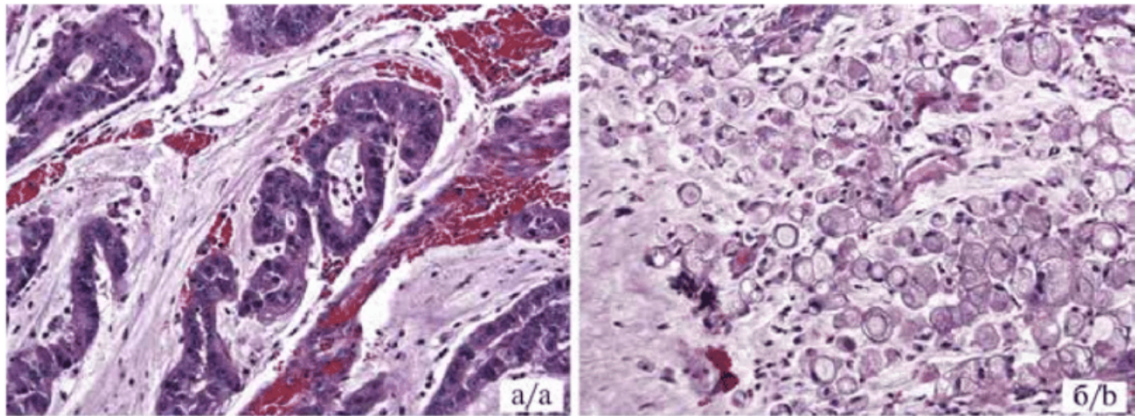
Papilární adenokarcinom je vzácným histologickým typem karcinomu žaludku. Histologicky je charakterizován dobře diferencovanou papilární nádorovou strukturou s fibrovaskulárním středem a cylindrickými nebo kubickými nádorovými buňkami (Obr. 2). Aby se karcinom mohl diagnostikovat jako papilární, musí papilární nádorová složka obsahovat více než 50 % plochy nádoru. U tohoto typu adenokarcinomu se setkáváme s vysokou četností jaterních metastáz, s lymfovaskulární invazí, a metastázami v oblasti lymfatických uzlin. S tímto typem je také spojena velmi špatná prognóza (Park et al, 2023).



**Obrázek 2: Tubulární a papilární adenokarcinom mikroskopicky.** Vlevo tubulární adenokarcinom s viditelnými atypickými tubuly, vpravo papilární adenokarcinom s papilárními výběžky (HE, zvětšení 200×) (Danilova et al, 2020).

### 2.1.2.3 Mucinózní adenokarcinom

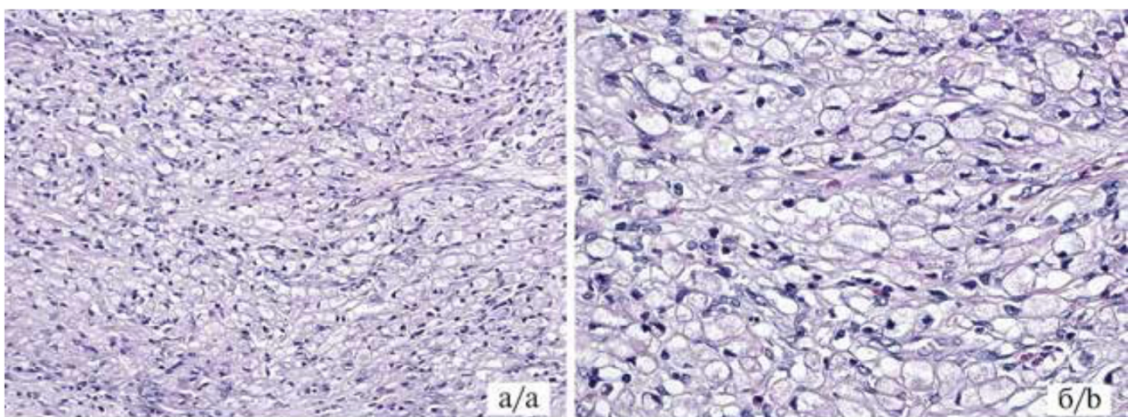
Mucinózní adenokarcinom je dalším ze vzácně se vyskytujících podtypů karcinomu žaludku. Tvoří pouze 2,6–6,6 % všech případů. Ačkoliv je mucinózní adenokarcinom charakteristický především pro žaludek, náchylné k tomuto nádoru jsou i další části těla, jako například tlusté střevo, nebo prsa. Patologicky je mucinózní adenokarcinom charakterizován hojnou akumulací mucinu v nádorové tkáni (Obr. 3). Vzhled nádoru se liší kvůli jeho expanzivnímu růstu. U mucinózního karcinomu nacházíme až z 50 % zásoby extracelulárního mucinu, a okolní oblasti nádoru jsou často zapouzdřeny kolagenními vlákny. Mucinózní adenokarcinom tedy můžeme považovat za málo diferencovaný karcinom (Yuan et al, 2018).



**Obrázek 3: Mucinózní adenokarcinom mikroskopicky.** Vlevo žlázové struktury a extracelulární mucin, vpravo jednotlivé nádorové buňky obklopené mucinem (HE, zvětšení 200×) (Danilova et al, 2020).

#### 2.1.2.4 SRC a ostatní špatně kohezivní karcinomy

Karcinom pečetních prstenových buněk (SRC) je dalším vzácným typem karcinomu žaludku a je klasifikován jako difuzní typ adenokarcinomu. Pro SRC karcinom je charakteristický vývoj ze špatně soudržných buněk bez tvorby žláz. Histologicky je tento typ karcinomu diagnostikován na základě mikroskopických charakteristik, konkrétně na základě přítomnosti takzvaných pečetních prstenových buněk, které dle WHO musí tvořit více než 50 % všech nádorových buněk. Tyto charakteristické buňky tvoří velké množství hlenu, který ovšem v drtivé většině překrývá buňky. Hlen poté v cytoplasmě stlačuje jádro na jednu stranu buňky, což buňce dává charakteristický tvar připomínající pečetní prsten, odkud pochází název tohoto typu karcinomu (Obr. 4). SRC karcinom se vyznačuje nízkou diferenciací, vysokou malignitou, invazivitou, dále také vysokým rizikem vzniku metastáz a špatnou odpovědí na radioterapii nebo chemoterapii. Jeho incidence každoročně stoupá zejména u žen (Zhao et al, 2023).

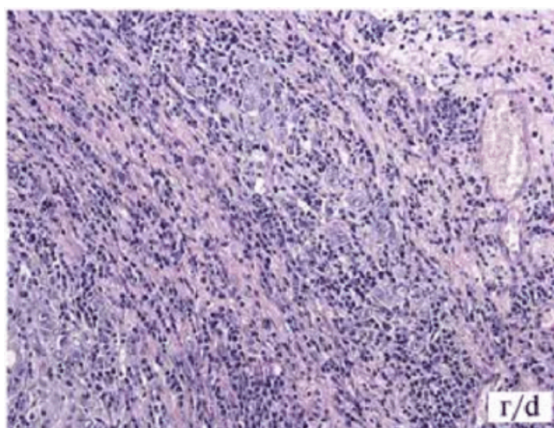


**Obrázek 4: SRC karcinom mikroskopicky** (HE, zvětšení 200×) (Danilova et al, 2020).

#### 2.1.2.5 Neobvyklé varianty

Mimo výše zmíněné čtyři hlavní druhy karcinomů žaludku klasifikujeme dle WHO také další neobvyklé histologické varianty, a to adenoskvamózní karcinom, skvamózní karcinom, hepatoidní adenokarcinom, karcinom s lymfoidním stromatem, choriokarcinom, karcinom parietálních buněk, maligní rhaboidní karcinom, karcinom panethových buněk, mukoepidermoidní karcinom, nediferencovaný karcinom, smíšený adeno-neuroendokrinní karcinom, tumor endodermálního sinu, embryonální karcinom a onkocytární adenokarcinom (Hu et al, 2012).

Karcinom žaludku s lymfoidním stromatem, neboli medulární karcinom, se vyskytuje především v proximální části žaludku a obecně má méně agresivní klinický průběh. Tento typ karcinomu je histologicky charakterizován ostře ohraničenými okraji složenými z nepravidelných polygonálních nádorových buněk a je spojen s výraznou lymfoidní infiltrací (Obr. 5). Zajímavé je, že až 80 % případů karcinomu tohoto typu je pozitivních na virus Epstein-Barrové, který je však přítomen pouze v nádorových buňkách a v buňkách normálního epitelu se nevyskytuje (Hu et al, 2012).



**Obrázek 5: Karcinom s lymfoidním stromatem mikroskopicky.** Přítomnost atypických buněk uložených v lymfoidním infiltrátu (HE, zvětšení 200×) (Danilova et al, 2020).

Skvamózní a adenoskvamózní karcinom jsou vzácnými variantami karcinomu žaludku odpovídající přibližně 2 % případů. Ačkoliv existují jisté teorie o původu skvamózního karcinomu, pravá příčina stále není známá. Mezi teorie patří například metaplazie žaludeční sliznice v důsledku chronického zánětu, anebo transformace z běžných forem adenokarcinomů. Tento typ karcinomu se histologicky vyznačuje přítomností keratinizujících buněčných hmot, mozaikovým uspořádáním buněk, tvorbou mezibuněčných mostů, a také vysokou koncentrací disulfidových skupin, které značí

přítomnost keratinu nebo prekeratinu. Adenoskvamózní karcinom je tvořen jak buňkami adenokarcinomu, tak skvamózními buňkami, které by měly přesahovat 25 % všech přítomných buněk (Akce et al, 2019).

### 2.1.3 Staging adenokarcinomů

Stadia karcinomu žaludku lze posoudit dle stagingového systému TNM (Tab. 2). Písmeno T popisuje, jak daleko nádor prorostl do stěny žaludku, a jeho velikost se měří v centimetrech. Písmeno N zaznamenává šíření karcinomu do blízkých lymfatických uzlin a M popisuje rozvoj rakoviny do dalších částí těla, to nazýváme metastázami (Chen et al, 2021).

**Tabulka 2: Staging karcinomu žaludku (upraveno dle Bailey, 2008).**

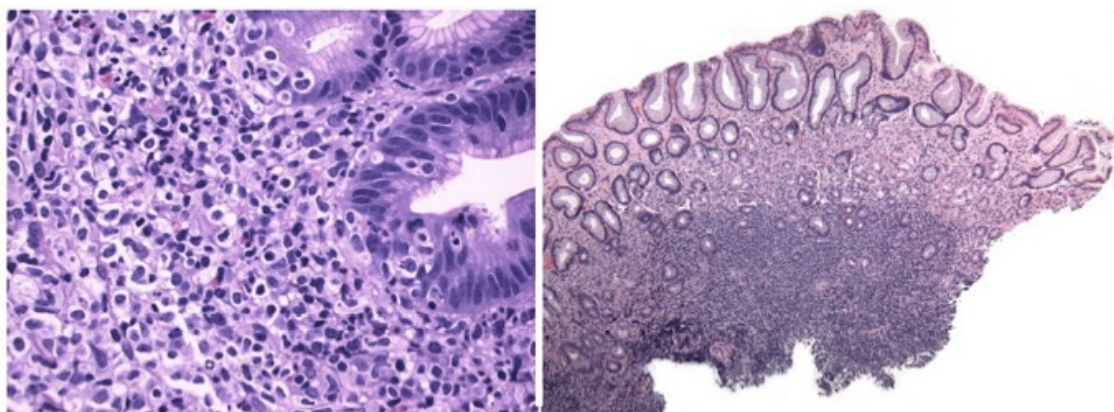
Stádium	Definice
<b>T1</b>	Postižení mukózy ± submukózy
<b>T2</b>	Postižení <i>muscularis propria</i>
<b>T3</b>	Postižení serózy bez rozšíření do sousedních orgánů
<b>T4</b>	Postižení sousedních orgánů
<b>N0</b>	Bez postižení lymfatických uzlin
<b>N1</b>	Postižené lokální (perigastrické) lymfatické uzliny
<b>N2</b>	Postižené regionální uzliny
<b>N3</b>	Postiženy vzdálenější intraabdominální uzliny
<b>M0</b>	Bez metastáz
<b>M1</b>	Metastázy

## 2.2 Žaludeční lymfomy

Primární žaludeční lymfom je nejběžnějším extranodálním non-Hodgkinovým lymfomem a rozlišujeme jej do širokého spektra karcinomů, do kterého spadá například indolentní lymfom marginální zóny, MALT lymfom, či agresivní difuzní lymfom B-buněk. Žaludeční lymfom je relativně vzácným typem nádoru a je snadno nesprávně diagnostikován kvůli nespecifickým příznakům (Juráez-Salcedo et al, 2018).

### 2.2.1 MALT lymfom

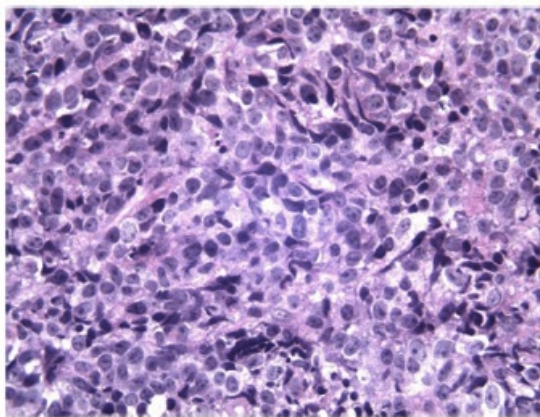
MALT lymfomy tvoří přibližně 50 % všech primárních non-Hodgkinových lymfomů a postihují převážně muže starší 50 let. MALT lymfomy žaludku jsou charakterizovány lymfoepiteliálními lézemi se žláзовou invazí neoplastickými, nebo malými lymfoidními buňkami s nepravidelným jádrem, hyperchromázií a poměrně malou částí cytoplazmy (Obr. 6). Kromě toho občas lze pozorovat také atypické plazmocytoidní nádorové buňky. Ovšem je třeba dbát na správnou a důkladnou diagnostiku, neboť s vyskytujícími se lézemi se můžeme setkat také u benigních stavů, například reaktivní lymfoidní infiltráty. V hlubších částech sliznice se u MALT lymfomů vyskytují reaktivní zárodečná centra, která mohou být kolonizována buňkami lymfomu. Atypický lymfoidní infiltrát často zduřuje submukózu, nebo *lamina propria* a často infiltruje i svalovou vrstvu žaludeční stěny (Bautista-Quach et al, 2012).



**Obrázek 6: Lymfoepiteliální léze a MALT lymfom.** Vlevo lymfoepiteliální léze s malými lymfocyty infiltrujícími žlásový epitel (HE, zvětšení 400×), vpravo MALT lymfom se zduřením submukózy lymfoidním infiltrátem (HE, zvětšení 40×) (Bautista-Quach et al, 2012).

### 2.2.2 Difuzní lymfom B-buněk

Difuzní lymfom B-buněk (DLBCL) představuje tumory tvořené lymfoidními buňkami s difuzní proliferací, která vede k invazi buněk lymfomu mezi žaludeční žlázy a *lamina propria* (Obr. 7). Tyto buňky jsou středně velké, s kulatými nebo nepravidelnými jádry s jadérky a úzkým lemlem cytoplazmy. DLBCL lze rozdělit na centroblastický a imunoblastický typ (Herlevic et al, 2023). DLBCL je spojen s agresivní klinickou prezentací a předpokládá se, že vzniká transformací z MALT lymfomu. Ovšem stále není jasné, zda DLBCL pochází výhradně z této transformace, nebo zda se objevují i *de novo* (Juárez-Salcedo et al, 2018).



**Obrázek 7: Difušní lymfom B-buněk mikroskopicky (HE, zvětšení 400×) (*Bautista-Quach et al, 2012*).**

### **3. Etiologie a patogeneze karcinomu žaludku**

Zvýšené riziko karcinogeneze je spojeno s mnoha rizikovými faktory a příčinami. Obecně tyto faktory zahrnují například nedostatečnou nebo nevhodnou výživu, jako je nadměrná konzumace solí a dusičnanů, snížený příjem vitamínu A a C, konzumace velkého množství uzenin, anebo nekvalitní pitná voda. Mezi další rizikové faktory spojené přímo s karcinomem žaludku řadíme kouření cigaret, infekci *H. pylori* či virem Epstein-Barrové, radiační expozici a předchozí operaci žaludku pro benigní vředovou chorobu. Z pohledu genetiky bývá mezi rizikové faktory řazena krevní skupina typu A, perniciózní anemie, dědičnost, a také hereditární difúzní karcinom žaludku, familiární adenomatózní polypóza, či takzvaný Peutz-Jegherův syndrom. Většina případů rakoviny je nicméně sporadická a s dědičným syndromem se spojují pouze u 1–3 % pacientů (*Smith et al, 2017*).

#### **3.1 Genetické faktory**

##### **3.1.1 Hereditární difúzní karcinom žaludku**

Hereditární difúzní karcinom žaludku (HDGC) je vzácná, autozomálně dominantní forma karcinomu žaludku charakterizovaná časným nástupem difúzního typu tohoto karcinomu postihujícího více generací, a karcinomu prsu. Až u 40 % rodin s HDGC se objevují zárodečné mutace genu CDH1. Gen CDH1 se nachází na chromozomu 16q22 a kóduje E-kadherin, transmembránový protein zodpovědný za adhezi a udržení normální morfologie tkáně a buněčné diferenciaci. Útlum exprese E-kadherinu způsobený mutací genu CDH1 často koreluje se silným invazivním potenciálem a špatnou prognózou. U dalších 60 % rodin splňujících kritéria pro HDGC se mutace genu CDH1 nevyskytuje. Namísto mutace v CDH1 se u některých rodin objevila mutace genu kódující alfa-katenin vedoucí k útlumu exprese alfa-E-kateninu. V současné době o této mutaci není známo mnoho informací, ale existují důkazy, že s sebou nese podobné riziko karcinogeneze jako mutace v CDH1 (*Shah et al, 2022*).

##### **3.1.2 Familiární adenomatózní polypóza**

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je vzácný, autozomálně dominantní polypózní syndrom s různým stupněm penetrace. Polypy se často vyvíjejí v raném věku a při neléčení vedou k téměř 100% riziku rozvoje kolorektálního karcinomu do 40 let věku. FAP však koreluje i s dalšími malignitami, jako je právě karcinom žaludku, a dále

také karcinom duodena, hepatoblastomy a desmoidní nádory. FAP je výsledkem mutace v genu APC na pátém chromozomu. APC je tumor-supresorový gen, jehož genotyp i fenotyp se výrazně liší kvůli jeho velikosti. Zhruba 30 % pacientů s FAP nemá známky genové mutace (Carr et al, 2023).

### 3.1.3 Peutz-Jegherův syndrom

Peutz-Jegherův syndrom (PJS) je autozomálně dominantní dědičná choroba charakterizovaná gastrointestinální polypózou spojenou s mukokutánní pigmentací (zejména v oblasti rtů a genitálií). PJS je způsoben zárodečnou mutací v serin/threonin-proteinkináze 11 (STK11), která reguluje buněčnou proliferaci prostřednictvím zastavení buněčného cyklu v G1 fázi, a má roli v buněčné polaritě. Mutace STK11 vyvolává nestabilitu žaludeční sliznice, kvůli čemuž dochází k rozvoji karcinomu žaludku. Patologická mutace STK11 byla detekována u 80–94 % rodin s PJS, ale vzhledem k vzácnosti tohoto syndromu je těžké rizika karcinogeneze posoudit. Podle jedné ze studií se rakovina vyvine zhruba u 23 % pacientů s tímto syndromem (Song et al, 2013).

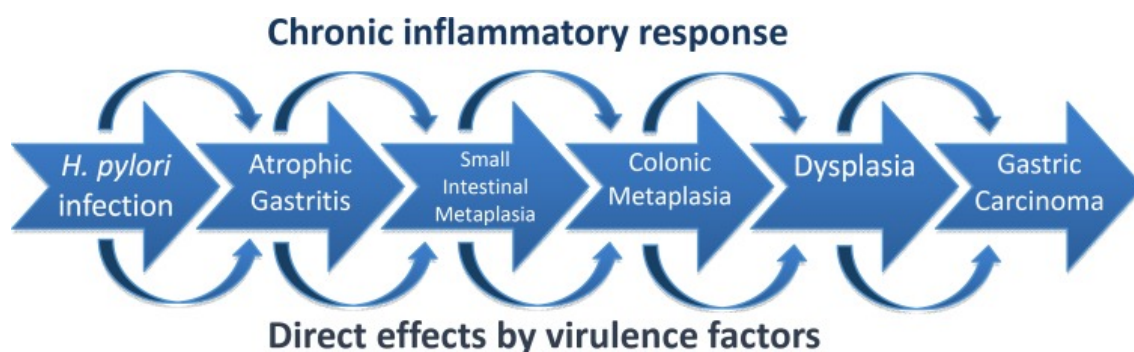
## 3.2 Infekce *Helicobacter pylori*

*H. pylori* je Gram-negativní bakterie, která je dle WHO od roku 1994 charakterizována jako karcinogen první třídy. *H. pylori* kolonizuje žaludeční sliznici přibližně u 50 % lidské populace a je mnoha epidemiologickými studiemi klasifikovaný jako hlavní rizikový faktor pro vznik karcinomu žaludku. Některé kmeny této bakterie navíc obsahují virulentní faktory, jako je cytotoxin asociovaný gen A (CagA) nebo vakuolizační cytotoxin (VacA), které pravděpodobnost karcinogeneze ještě zvyšují. Bylo prokázáno, že CagA souvisí s inhibicí funkce jaderného proteinu TP53, podobně jako u lidských papilomavirů a dalších onkogenních DNA virů. VacA kóduje secernovaný bakteriální toxin a indukuje funkční a strukturální změny v žaludečních epitelálních buňkách (Cheng et al, 2016).

Odhaduje se, že *H. pylori* zapříčiňuje 65–80 % všech případů karcinomu žaludku, tedy přibližně 660 tisíc nových případů ročně. Počet případů však může být ještě vyšší, protože k identifikaci infekce *H. pylori* se běžně využívá ELISA testu, který není pro tento účel dostatečně citlivý. V novějších studiích, při kterých se k diagnostice používá test Western Blot, se zjistilo, že riziko je mnohem větší (Karimi et al, 2014).

*H. pylori* přispívá ke vzniku karcinomu žaludku prostřednictvím dvou komplexních mechanismů. Jedním z nich jsou nepřímé účinky prostřednictvím chronického zánětlivého procesu. Kvůli dlouhotrvajícímu zánětu dochází v žaludku k přílišné regeneraci a degeneraci buněk, který v průběhu času může vést k akumulaci mitotických chyb a k rozvoji mutací DNA (Obr. 8). Přetrvávající zánět také způsobuje změnu chemického prostředí žaludku (zvýšení pH, hypochlorhydrii aj.), což vede ke zvýšení náchylnosti žaludeční sliznice k poškození (Ishaq et al, 2015).

Druhým mechanismem jsou přímé účinky způsobené produkcí bakteriálních toxinů, již zmíněných faktorů virulence CagA a VacA. Prostřednictvím těchto faktorů bakterie přímo ovlivňuje epiteliální buňky žaludku, což vede k mutaci genů regulujících buněčný cyklus, nedostatkům v opravě DNA, ztrátě adhezivních schopností, a epigenetickým změnám, které podporují maligní transformaci. CagA vyvolává zánětlivé reakce a aktivuje buněčné signální dráhy, zatímco VacA přímo narušuje epiteliální buňky a potlačuje imunitní odpověď T-lymfocytů. Geograficky variabilní kmeny, především CagA+ a VacA s1/m1, také přispívají k různým karcinogenním rizikům (Ishaq et al, 2015).



**Obrázek 8: Stádia rozvoje karcinomu žaludku spojené s infekcí *H. pylori* (Ishaq et al, 2015).**

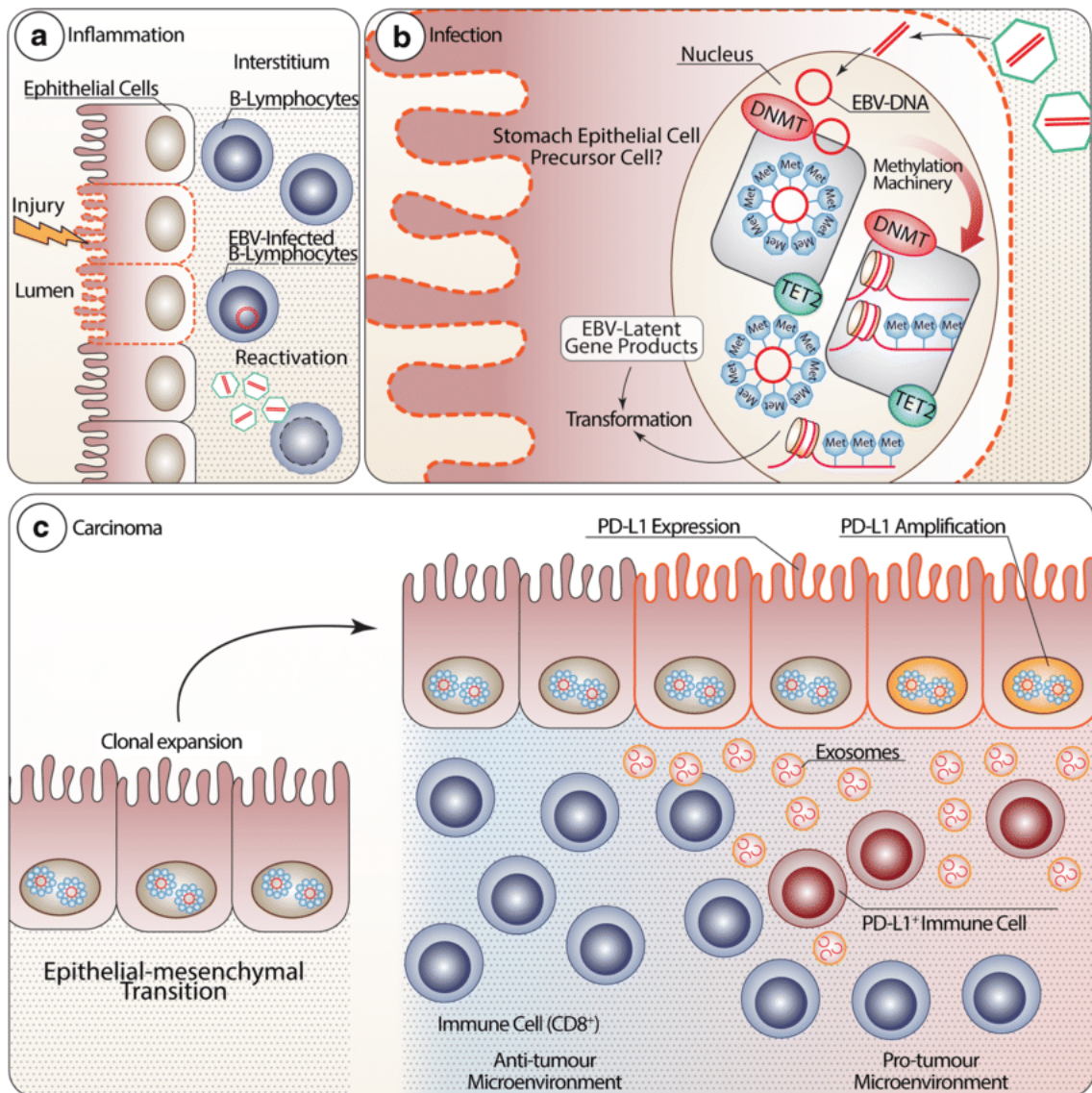
### 3.3 Infekce virem Epstein-Barrové

Virus Epstein-Barrové (EBV) je hlavním patogenním faktorem pro karcinom nosohltanu, ale je také úzce spojován s vývojem T-buněčného lymfomu a EBV-asociovaným karcinomem žaludku (EBVaGC) (Sun et al, 2020). EBVaGC představuje asi 5–10 % všech případů karcinomu žaludku, přičemž jej častěji pozorujeme u mladších pacientů a mužů. EBVaGC je nejčastěji lokalizován v non-antrálních částech žaludku, a jeho histologickým znakem je lymfoepiteliomu podobný karcinom, kde pozorujeme

difuzní lymfocytární infiltraci kolem EBV-pozitivních epiteliálních nádorových buněk. Další významnou vlastností EBVaGC je snadné pronikání do submukózy a nízká míra metastáz do lymfatických uzlin. EBVaGC, navzdory svým unikátním patologickým charakteristikám, nemá specifické klinické projevy a většina pacientů je tak diagnostikována až v pokročilém stádiu onemocnění. Prognóza a úspěšnost léčby je naopak u pacientů s EBVaGC příznivější než u jiných typů karcinomu žaludku (*Iizasa et al, 2022*).

### **3.3.1 Mechanismus účinku EBV**

Vzhledem k vzácnosti výskytu EBVaGC není mechanismus účinku dopodrobna známý, ale existují dvě teorie působení EBV. První je, že EBV infikuje epiteliální buňky přímo, když slinami vstupuje do trávicího traktu. Druhým způsobem je, že EBV infikuje B-lymfocyty a v žaludku se poté uvolňuje do epiteliálních buněk (Obr. 9). B-lymfocyty se pomocí integrinu a dalších procesů adherují na povrch epiteliálních buněk a prostřednictvím retikulárních proteinů dochází k přesunu virových částic cestou endocytózy. V buňce je poté virová DNA transportována do jádra, kde je sestavena do funkčního kruhového chromozomu. Infekce EBV je ve většině případů latentní a nedochází k replikacím. Po vstupu do inkubačního období vyvolává EBV metylaci genomů hostitelských buněk a dochází tak k nerovnovahám signálních drah a abnormální genové expresi, která postupně vede k iniciaci a rozvoji nádoru. Kromě toho se latentní genové produkty (např. Ebers, BARF-0, EBNA-1, LMP2A) podílejí na potlačení exprese E-kadherinu, který je v karcinogenezi EBVaGC klíčový (*Sun et al, 2020*).



**Obrázek 9: Mechanismus vzniku EBVaGC.** A. B-lymfocyty obsahující EBV-DNA infikují epiteliální buňky, B. Rozvoj latentní infekce, C. Stádium karcinomu (DNMT: DNA metyl-transferázy, TET2: tet-methylcytosin-dioxygenáza 2, PD-L1: ligand programované buněčné smrti) (Fukayama et al, 2020).

### 3.3.2 Vztah EBV a *H. pylori* při vzniku EBVaGC

Současná infekce EBV a *H. pylori* je vzácná, ale vyskytnout se může. Důkazy o možné interakci nebo antagonismu těchto infekčních faktorů v karcinogenezi tumoru žaludku jsou však značně omezeny. Z nedávných studií sérologických charakteristik *H. pylori* u EBV-pozitivních a EBV-negativních karcinomů žaludku se zjistilo, že se vyskytuje jistá sérová pozitivita imunogenních proteinů *H. pylori* u EBVaGC až v 90 %. Kromě toho se podle studie také EBVaGC okrajově spojuje s katalázovými protilátkami. Tyto výsledky naznačují, že infekce *H. pylori* může souviset s výskytem a vývojem EBVaGC (Sun et al, 2020).

### 3.4 Prekancerózní stavy

#### 3.4.1 Dysplazie žaludku

Dysplazie žaludku je stav, který je definován jako soubor jednoznačných neoplastických změn žaludečního epitelu, bez známek infiltrace *lamina propria*. Endoskopicky lze u dysplazie žaludku pozorovat polypoidní či ploché léze. Tyto léze mohou vzniknout *de novo*, nebo se mohou objevit v rámci již existujících benigních polypů, jako jsou polypy hyperplastické a žlázové, či v rámci Peutz-Jegherova syndromu. Z histologického hlediska klasifikujeme dysplazie do dvou skupin, a to na typ intestinální a foveolární (Gullo *et al*, 2020).

Dysplazie intestinálního typu svými rysy připomíná adenomy tlustého střeva, kdy pozorujeme přítomnost tubulárních žláz lemovaných sloupcovými buňkami s hyperchromatickými a pleomorfními jádry. Buňky intestinálního typu vykazují expresi markerů MUC2, CD10 a CDX2. Foveolární typ dysplazie je charakterizován většinou kubickými a sloupcovými buňkami, které připomínají foveolární buňky žaludečního epitelu. Pro tento typ dysplazie je typická exprese markerů MUC5AC a MUC6. Nicméně se také můžeme setkat s hybridními a smíšenými formami, kdy pozorujeme expresi markerů obou typů, nebo také s formami, které jsou na přítomnost výše uvedené markery negativní. Dysplazie foveolárního typu je v porovnání s intestinálním typem spojována s karcinomy žaludku častěji (Gullo *et al*, 2020).

#### 3.4.2 Žaludeční polypy

##### 3.4.2.1 Polypy fundických žláz

Polypy fundických žláz (FGP) tvoří přibližně polovinu všech benigních polypů nalezených v žaludku (Islam *et al*, 2013). Jsou tedy převládajícím typem polypů v západních zemích a často jsou spojeny s užíváním inhibitorů protonových pump (Gullo *et al*, 2020). FGP jsou charakterizovány jako polypy s přisedlým vzhledem a nacházejí se nejčastěji v oblasti fundu nebo těla žaludku. Obecně je zbarvení těchto lézí ve srovnání s okolní žaludeční sliznicí téměř nerozeznatelné. Endoskopicky se FGP jeví hyperemické a průsvitné s hladkým povrchem. Histologicky jsou přítomny dilatované žlázy lemované sliznicí žaludku. FGP jsou způsobeny mutací genu beta-kateninu, který se účastní signálních drah buněčného růstu, ale není spojen s atrofickou gastritidou ani dysplazií. Zajímavá je také nízká prevalence infekce *H. pylori* (Islam *et al*, 2013).

#### 3.4.2.2 Hyperplastické polypy

Hyperplastické polypy (HP) jsou po FGP druhým nejčastějším typem benigních polypových lézí a jsou často chybně spojovány se zánětlivým fibroidním polypem, který vykazuje jiné projevy. HP jsou obvykle sesilní nebo stopkaté a většinou nepřesahují velikost 2 cm. Tyto polypy proliferují přes povrchové foveolární buňky a vystylají tak protáhlé klikaté jamky mezi nimi, čímž připomínají vzhled vývrtky, která zasahuje hluboko do *lamina propria*. HP mohou obsahovat jak pylorické žlázy, tak i hlavní a parietální buňky a na povrchu se mohou objevovat eroze či ulcerace vedoucí ke gastrointestinálnímu krvácení (*Islam et al, 2013*). Většina HP vzniká na pozadí dlouhodobého chronického zánětu žaludeční sliznice a jsou převládajícím typem polypů v zemích s vysokou prevalencí infekce *H. pylori*. Při transformaci polypů na adenokarcinom většinou pozorujeme také mutaci genu TP53 (*Gullo et al, 2020*).

#### 3.4.3 Žaludeční adenomy

Žaludeční adenomy, neboli také žaludeční polypoidní dysplazie, jsou pravými novotvarami a prekuzory karcinomu žaludku. Ačkoliv se běžně vyskytují hlavně v zemích s vysokým výskytem karcinomu žaludku, jako je Japonsko, Čína nebo Korea, tvoří 6–10 % všech žaludečních polypů v západních zemích (*Islam et al, 2013*). Dle Hackengovy klasifikace rozlišujeme adenomy podle epitelu žaludeční sliznice, ze kterého vycházejí. Mezi adenomy žaludku vycházející z foveolárního epitelu sliznice řadíme adenomy foveolárního typu (vznikající z epitelu bez intestinální metaplazie) a intestinálního typu (vznikající z epitelu s intestinální metaplazií). Adenomy žaludku vycházející ze žláзовých epitelů zahrnují adenomy pylorických žláz (PGA) a adenomy oxyntických žláz (OGA). Jak PGA, tak OGA vykazují imunoreaktivitu pro MUC6 (*Hackeng et al, 2017*).

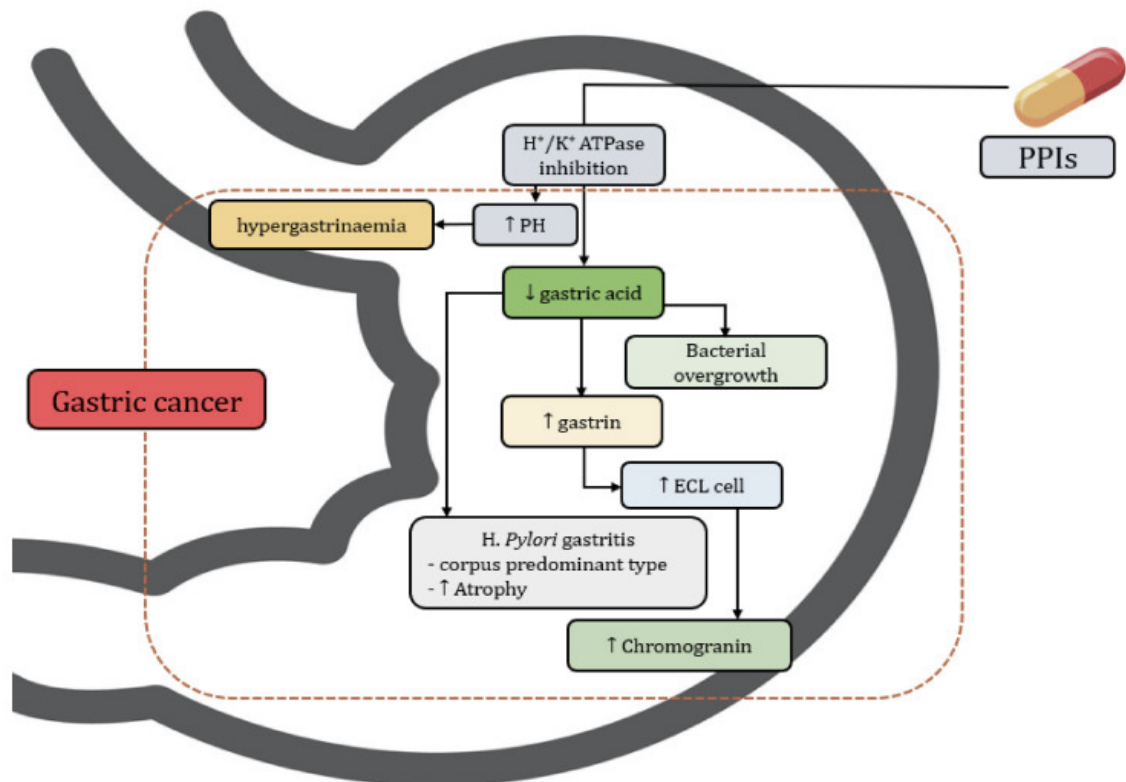
PGA se skládají ze souboru těsně uložených tubulů nebo dilatovaných pylorických žlázek, které jsou lemovány kubickými a sloupcovými buňkami s mírně eozinofilní cytoplazmou. Mohou se vyskytovat v kontextu dědičných syndromů, jako je FAP, nebo Lynchův syndrom. OGA jsou tvořeny dysplastickými žlázami vykazujícími diferenciací na hlavní a parietální buňky. OGA vykazují jistou morfoloickou posloupnost s adenokarcinomem fundických žláz. Ovšem o tom, zda se jedná o odlišné léze, z nichž OGA je jen prekuzor, nebo zda představují morfoloické spektrum stejné léze, se stále diskutuje (*Gullo et al, 2020*).

### 3.5 Užívání inhibitorů protonových pump

Inhibitory protonových pump (PPI) jsou léčiva předepisovaná pro snížení sekrece žaludečních kyselin. Radíme mezi ně například omeprazol či pantoprazol. PPI jsou základním kamenem při léčbě žaludečních a duodenálních vředů, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroby, Zollinger-Ellisonova syndromu, anebo také při eradikaci *H. pylori* či profylaxi gastritid spojených s kortikosteroidy, antikoagulancii, chemoterapií a ischemickou chorobou srdeční. Ačkoliv jsou PPI považovány za bezpečné pro krátkodobé užívání, přibývá množství důkazů o výskytu vedlejších účinků po užívání dlouhodobém. Tato potenciální rizika zahrnují například zvýšené riziko rozvoje pneumonie, enterických infekcí, zlomenin kostí a snížení absorpce vitaminů a minerálů (*Shanika et al, 2023*). Dle nedávných studií se také užívání PPI podílí na zvýšeném riziku vzniku gastrointestinálních karcinomů, kdy svými účinky na snížení sekrece žaludeční kyseliny naopak zvyšují sekreci gastrinu, čímž dochází k hypergastrinemii podílející se na karcinogenezi (*Poly et al, 2022*).

#### 3.5.1 Mechanismus účinku PPI

K vysvětlení souvislostí mezi užíváním PPI a rakovinou žaludku existuje několik biologických faktorů. Nejpravděpodobnější hypotézou pro zvýšené riziko rozvoje karcinomu žaludku je již zmíněná hypergastrinemie. Přesněji, PPI snižují sekreci žaludečních kyselin blokováním  $H^+/K^+$  ATPázy parietálních buněk, čímž indukují zvýšenou sekreci gastrinu z G-buněk (Obr. 10). Druhou hypotézou je, že chronická gastritida a atrofie spojené s infekcí *H. pylori* samy o sobě mají potenciální vliv na žaludeční sliznici a střevní mikroflóru a dlouhodobé užívání PPI u pacientů s touto infekcí může vést k významnému zhoršení gastritidy, a tím ke zvýšenému riziku rozvoje karcinomu žaludku. V neposlední řadě existuje ještě třetí hypotéza, dle které PPI vyvolávají hypoaciditu zapříčiňující zvýšenou produkci enterochromafinních buněk, a tím zvýšenou expresi CCK receptorů (*Poly et al, 2022*).



**Obrázek 10: Mechanismus působení PPI na karcinom žaludku.** (ECL – enterochromafinní buňky ; PPI – inhibitory protonových pump; ↑ – zvýšení; ↓ – snížení) (Poly et al, 2022).

### 3.5.2 Vliv gastrinu na růst karcinomu žaludku

Dle studie z roku 2017 se ukázalo, že gastrin hraje roli v procesu růstu karcinomu žaludku. Gastrin působí na karcinomy žaludku především prostřednictvím CCK-A nebo CCK-B receptorů, které jsou v žaludečních karcinomech nadměrně exprimovány. Stimulace těchto receptorů gastrinem poté vede k podpoře růstu nádoru. Mimo to CCK receptory indukují také další signální dráhy, včetně aktivace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Gastrin dále spouští mnoho kaskádovitých procesů, které také podporují zvýšenou proliferaci nádorové tkáně a snížení apoptózy, což přispívá k progresi karcinomu (Smith et al, 2017).

## 4. Diagnostika a léčba karcinomu žaludku

### 4.1 Diagnostika karcinomu žaludku

#### 4.1.1 Biomarkery

Stanovení hladiny biomarkerů karcinomu žaludku je jedním z hlavních prostředků používaných k jeho diagnostice. Hladina těchto markerů se vyšetřuje také k určení klinického stádia, nebo například pro screening recidivy po dokončené léčbě (*Shimada et al, 2014*). Během let došlo k objevu mnoha biomarkerů souvisejících s karcinomem žaludku, jako jsou například antigeny CA125, CA72-4, BCA-225, dále lidský choriový gonadotropin, a mimo jiné i pepsinogen I/II a alfa-fetoprotein. Navzdory těmto objevům je v diagnostice stále využíváno nejčastěji karcinoembryonálního antigenu a antigenů CA19-9 a CA72-4. Žádný z nich však nevykazuje vysokou úroveň diagnostické přesnosti (*Matsuoka et al, 2018*).

##### 4.1.1.1 Karcinoembryonální antigen

Karcinoembryonální antigen (CEA) je ve světě, co se týče diagnostiky, nejrozšířenější pro klinickou praxi. Jedná se o glykoproteinový onkofetální antigen spjatý s řadou epiteliálních nádorů. CEA je ukotven na buněčném povrchu, kde se účastní buněčné adheze, a je funkčním receptorem ligandů E-selektinu a L-selektinu, které můžeme pozorovat při metastatickém šíření kolorektálního karcinomu (*Konstantopoulos et al, 2009*). Nejčastěji se tedy CEA používá především k monitorování léčby kolorektálních karcinomů, ale je znám také jako prediktivní faktor relapsu jaterních metastáz. Vyšší hladinu lze ovšem zaznamenat i u dalších typů maligních onemocnění, jako je právě i karcinom žaludku v pokročilém stádiu, a to napříč velkou částí pacientů, proto není hladina CEA optimální screeningovou metodou (*Matsuoka et al, 2018*).

##### 4.1.1.2 Antigen CA19-9

Antigen CA19-9 je dalším široce využívaným markerem v oblasti gastrointestinálního traktu, zejména pak u karcinomů žaludku, kolorektálních karcinomů a karcinomů pankreatu. Karcinomy žaludku pozitivní na CA19-9 vykazují odlišné klinicko-patologické znaky na rozdíl od karcinomů CA19-9 negativních, tj. například antrální lokalizace, diferencovaná histologie, pokročilé stádium karcinomu, anebo vyšší podíl metastáz v lymfatických uzlinách (*Kannagi, 2008*). V jedné ze studií se ukázalo, že

kombinace CA19-9 a dalších tumorových markerů (například CEA) vede k mnohem přesnějším výsledkům u predikce recidivy (Song et al, 2015).

#### 4.1.1.3 Alfa-fetoprotein

Alfa-fetoprotein (AFP) je přítomen především u pokročilých stádií karcinomu s možným výskytem jaterních metastáz. Objevit jej můžeme i při výskytu vzácného typu karcinomu žaludku s vysokou malignitou a špatnou prognózou, který označujeme jako AFP-produkující karcinom žaludku. Nejprve však musí být vyloučená jiná možná onemocnění, která by mohla být příčinou produkce AFP, jako je hepatocelulární karcinom a jiné onemocnění jater, nebo karcinom urogenitálního traktu. Je tedy doporučováno, aby lékaři vyšetřovali hladinu AFP u pacientů s karcinomem žaludku (především při přítomnosti jaterních metastáz) rutinně. Rutinní vyšetření AFP může pozitivně ovlivnit i míru detekce karcinomů žaludku v raném stádiu (Gong et al, 2018).

#### 4.1.2 Endoskopické vyšetření

Endoskopie je jednou z nejvyužívanějších metod screeningu, diagnostiky a léčby ranných stádií karcinomu žaludku. Ovšem i navzdory pokroku v endoskopických technikách je převážná část případů karcinomu diagnostikována až v pozdních stádiích, kdy jsou možnosti léčby již značně omezené. Časná stádia rakoviny žaludku na druhou stranu mají vyšší potenciál k vyléčení, a u vybraných pacientů nabízejí resekce formou endoskopické terapie podobnou míru přežití jako při chirurgických zákrocích. Standardem při diagnostice karcinomu žaludku je především endoskopie horního gastrointestinálního traktu (Vicnze, 2023).

##### 4.1.2.1 Konvenční endoskopie a chromoendoskopie

Konvenční endoskopie (WLE) je standardní metodou endoskopického vyšetření prováděného bílým světlem. Při provádění WLE se ještě více doporučuje dbát na dostatek času na pozorování žaludku. Podle různých studií je hlášeno, že citlivost WLE pro detekci karcinomu žaludku a premaligních lézí je kdekoliv mezi 30-70 %. V posledních letech jsou také vyvíjeny standardní protokoly mapování žaludku tak, aby bylo možné prozkoumat celou žaludeční sliznici a zajistit tak, aby bylo možné co nejpřesněji zachytit případné léze (Park et al, 2023). Nicméně, WLE oproti jiným metodám dokáže detekovat

pouze zřejmé morfologické změny, jako je změna barvy, povrch, nebo například reakce na vzduchovou insuflaci (Zhu et al, 2016).

U chromoendoskopie se ke zlepšení vizualizace a identifikace karcinomu žaludku nebo premaligních lézí aplikuje lokálně na žaludeční sliznici indigo karmín nebo podobná barviva. Ačkoliv jsou studie týkající se chromoendoskopie převážně nové, už tak naznačují, že její použití je při diagnostice rakoviny žaludku přesnější než endoskopie konvenční. Diagnostická účinnost a detekce chromoendoskopie má citlivost až 90 % a specifitu 82 % (Park et al, 2023).

### **4.1.3 Biopsie**

#### *4.1.3.1 Endoskopická biopsie*

Endoskopická biopsie je pro karcinom žaludku nezbytnou součástí pro správnou detekci a léčbu rakoviny žaludku. Endoskopická biopsie má vysokou citlivost a specifitu a její přesnost může být ještě zvýšená sběrem více vzorků a opakovaným výkonem vyšetření. Výsledky endoskopických biopsií ale bohužel nejsou vždy takové, jaké se očekávají na základě endoskopického screeningu. Ve vzácných případech totiž dochází k neodhalení malignit u pacientů a výsledky histologického vyšetření mohou být negativní (např. žaludeční karcinom Bormannova typu IV a žaludeční lymfom) (Hur et al, 2014).

#### *4.1.3.2 Tekutá biopsie*

Tkáňová biopsie je poměrně finančně náročnou, a především invazivní metodou s různým stupněm zátěže pro pacienta. Kromě toho diagnostika CEA a dalších tumorových markerů má velmi nízkou specifitu a citlivost. Vzhledem k vlastnostem a omezením těchto screeningových metod v posledních letech dochází k vývoji méně invazivních až téměř neinvazivních metod pro včasnou detekci a terapii karcinomů žaludku. Jednou z takových je i tekutá biopsie. Jedná se o neinvazivní techniku pro detekci a analýzu cirkulujících nádorových buněk, cirkulující volné DNA, nekódující RNA, exosomů a proteinů v biologických tekutinách, jako je krev, pleurální tekutina, ascites, moč, stolice nebo mozkomíšní mok (Ma S et al, 2023).

#### 4.1.4 Zobrazovací metody

##### 4.1.4.1 Magnetická resonance

Magnetická resonance (MRI) je navzdory lepšímu kontrastu měkkých tkání a přímé zobrazovací schopnosti multiplanárního zobrazení méně preferovanou metodou než CT a MDCT, a to především kvůli delší době skenování a vyšším nákladům na provedení tohoto vyšetření (*Hallinan et al, 2013*). Díky vývoji rychlé sekvence poskytuje MRI snímky s vysokým rozlišením a poskytuje klíčové informace o přítomnosti lézí a kvalitativní diagnóze bez rizika ozáření. Aby došlo ke snížení pohybů tkáně v důsledku peristaltiky žaludku a dýchání, je do metody zahrnuto plnění žaludeční dutiny vodou nebo dalšími kontrastními látkami. MRI slouží jako užitečný nástroj ve stagingu a hodnocení reakce na léčbu rakoviny (*Zhang et al, 2020*).

##### 4.1.4.2 Počítačová tomografie a pozitronová emisní tomografie

Počítačová tomografie (CT) je nejčastěji používanou metodou pro staging karcinomu žaludku. Pro odlišení žaludečních nádorů od normální žaludeční sliznice je nutná žaludeční distenze, které lze dosáhnout pomocí kontrastních látek zajišťujících rozlišení žaludečního *lumen* a stěny od okolních struktur. Kontrastní látky mohou být buď negativní, nebo pozitivní. Vzhledem k tomu, že pozitivní kontrastní látky mohou zakrýt malé nádorové útvary nebo tvořit pseudoléze, vždy raději upřednostňujeme látky negativní, jako je například voda nebo plyn ze šumivých granul (*Hallinan et al, 2013*).

Pozitronová emisní tomografie (PET) je založena na detekci dvou vysokoenergetických fotonů z emise pozitron-emitujícího radioizotopu (*Vaquero et al, 2015*). V kombinaci s CT (PET-CT) se stává užitečným při určování reakce na léčbu karcinomu žaludku. Dále je PET-CT také užitečné při stanovení stagingu onemocnění nebo při diagnostice recidiv. PET je prováděn injekcí pacienta radioaktivně značenou kontrastní látkou, která je tělem koncentrována v určitých metabolicky aktivních tkáních, tj. nádoru. Po radioaktivním rozpadu je skenerem měřena emise a vytvoří se trojdimenzionální obraz představující distribuci sledované látky v těle. Takovou kontrastní látkou je nejčastěji fluoro-2-deoxy-D-glukóza (*Hopkins et al, 2011*).

## 4.2 Léčba karcinomu žaludku

Ačkoliv je incidence rakoviny žaludku vysoká, většina pacientů je diagnostikována až v pokročilých stádiích se špatnou prognózou kvůli nedostatku klinických indikací (*Guan et al, 2023*). Zatímco perioperační a adjuvantní chemoterapie, stejně jako radiační terapie, mohou svými účinky zlepšit parametry karcinomu, jedinou kurativní terapií zůstává chirurgická resekce. Bohužel více než polovina pacientů s resekovaným karcinomem žaludku recidivuje jak lokálně, tak se vzdálenými metastázami. Medián přežití proto zřídka přesahuje 12 měsíců a u metastatického onemocnění je méně než 10% šance na přežití déle než 5 let (*Orditura et al, 2014*). Ke špatné prognóze přispívá hlavně heterogenita karcinomu. Možnosti terapie rakoviny žaludku se v posledních letech významně vyvinuly se vznikem nových imunoterapeutických a personalizovaných metod pro pacienty v různých stádiích onemocnění (*Guan et al, 2023*).

Chirurgická léčba karcinomu žaludku zahrnuje jak otevřené operace, tak i laparoskopické resekce. V posledních letech se výrazně rozšířily indikace pro laparoskopickou operaci, ať už se jedná o časně, nebo pokročilé stadium karcinomu žaludku. Kromě těchto metod se stále častěji využívá robotické chirurgie, která má v porovnání s laparoskopickými metodami několik výhod, například schopnost filtrování třesu a lepší ovládání, nebo také systém trojrozměrného vidění, které výrazně ovlivňuje obratnost chirurga především při práci v úzkých zorných polích (*Chen et al, 2021*).

### 4.2.1 Chemoterapie a radioterapie

Chemoterapie, navzdory novým studiím o personalizovaných terapiích, zůstává velmi často volenou terapeutickou možností i přes její známé vedlejší účinky na fyzické i psychické zdraví pacientů. Chemoterapie primárně funguje tak, že znemožňuje růst a dělení nádorových buněk. Nádorové buňky obvykle rostou a dělí se mnohem rychleji než buňky normální a jsou vystaveny velmi vysokému endogennímu stresu, proto je chemoterapeutické přípravky dokážou zničit rychleji v porovnání s okolní tkání. Chemoterapie může ovlivnit cílové buňky mnoha způsoby. Jedním z nich je, že pozměňují proteiny v buňkách, činí je nefunkčními a ovlivňují tak funkci hlavních biologických drah. Hlavní skupinou používaných chemoterapeutických přípravků jsou alkylační činidla, které interferují s molekulou DNA a ovlivňují tak její geometrii, způsobují chybné párování bazí, nebo dochází k přerušení řetězců, čímž zabraňují

buněčnému dělení a navozují smrt buňky. Další skupinou přípravků jsou například antimetabolity, které mohou nahrazovat, nebo inhibovat specifické metabolity uvnitř buněk a zasahovat tak do buněčného metabolismu (*Anand et al, 2022*).

Radioterapie je formou léčby, která se také používá k ničení nádorových buněk. Využívá ionizujícího záření ukládajícího energii ve formě iontů do buněk tkání, kterými prochází. Tato energie poté buď rovnou zabíjí buňky nádoru, nebo způsobuje genetické změny, které postupně ke smrti buněk vedou. Ionizující záření poškozuje DNA uvnitř buněk a blokuje tím schopnost buněk se dále množit a dělit. Vzhledem k tomu, že záření ovlivňuje i normální buňky obklopující karcinom, volí se vždy taková dávka, která je ovlivní co nejméně při současné maximalizaci expozice nádorových buněk. Nicméně, normální buňky se oproti buňkám nádorovým obvykle dokážou rychleji opravit a zachovat si tak normální funkce (*Baskar et al, 2012*).

## **4.2.2 Nové terapeutické přístupy**

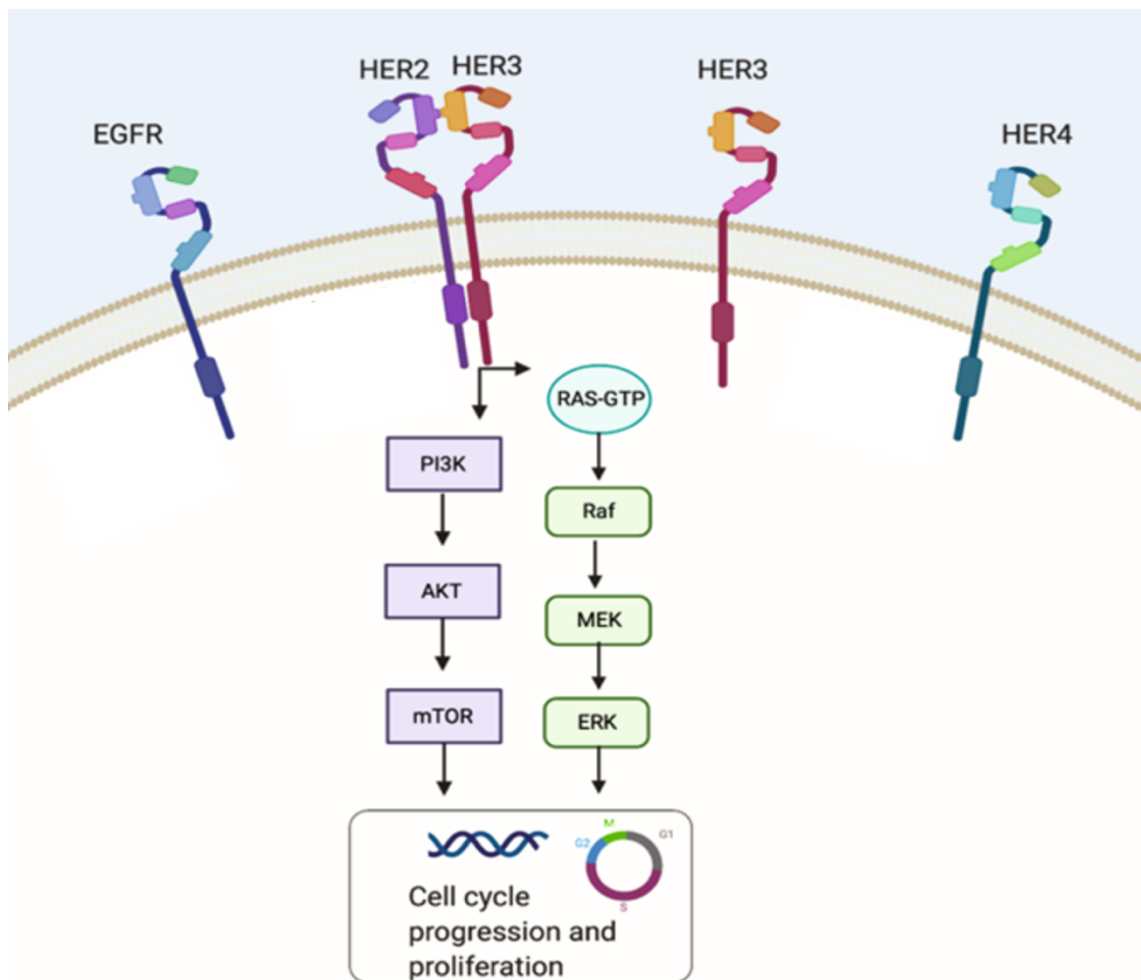
### *4.2.2.1 Anti-VEGF*

Jedním z charakteristických znaků karcinomu žaludku a obecně všech nádorových onemocnění je angiogeneze. Klíčovou roli v angiogenezi hraje interakce mezi vaskulárními endotelovými růstovými faktory (VEGF) a jejich receptory (VEGFR). Tato rodina se skládá ze tří receptorů (VEGFR1–3), šesti růstových faktorů (VEGFA–E) a placentárního růstového faktoru (*Young et al, 2015*). VEGF je angiogenní faktor produkovaný nádorovými buňkami, který stimuluje růst buněk endotelu. Zároveň také zvyšuje cévní permeabilitu, snižuje apoptózu endoteliálních buněk a podporuje jejich proliferaci a migraci. Vazbou VEGF na VEGFR (všechny patří mezi tyrozinkinázy endotelu krevních a lymfatických cév) se spouští dimerizace a transfosforylace intracelulárních tyrozinkinázových domén, což vede k aktivaci tyrozinkinázových enzymů a signálních drah způsobujících buněčnou proliferaci a sníženou apoptózu. Inhibice signálních drah specifickými inhibitory vede k zastavení těchto dějů (*Mawalla et al, 2018*).

### *4.2.2.2 Anti-HER2*

Receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2 (HER2), kódovaný na 17. chromozomu, je receptor transmembránové tyrozinkinázy patřící do rodiny EGFR. Vazba různých ligandů na extracelulární doménu tohoto receptoru iniciuje řadu

signálních drah klíčových pro expanzi, apoptózu, adhezi, migraci a diferenciaci buněk karcinomu žaludku (Obr. 12). HER2 samotný postrádá schopnost vázat ligandy a vyžaduje tedy dimerizaci buď s HER1, nebo HER3. Z těchto vazeb je HER2-HER3 nejaktivnějším signálním dimerem a hraje klíčovou roli v HER2 onkogenní transformaci. Prostřednictvím této dimerizace HER2 aktivuje kaskádu tyrozinkinázových signálních drah, které jsou úzce spjaty s patogenezí různých nádorových onemocnění a jsou základními drahami regulujícími buněčnou proliferaci a diferenciaci. HER2 specifické protilátky (anti-HER2) blokují účinek HER2 primárně blokováním dimerizace s ostatními růstovými faktory. Přestože je nadměrná exprese HER2 spjata i s dalšími nádorovými onemocněními, jako je karcinom plic, vaječníků, tlustého střeva nebo pankreatu, nejvýraznější je u karcinomu žaludku a prsních žláz. Podle nedávných údajů je průměrná míra HER2 pozitivního karcinomu žaludku okolo 18 % (Ma C et al, 2023).



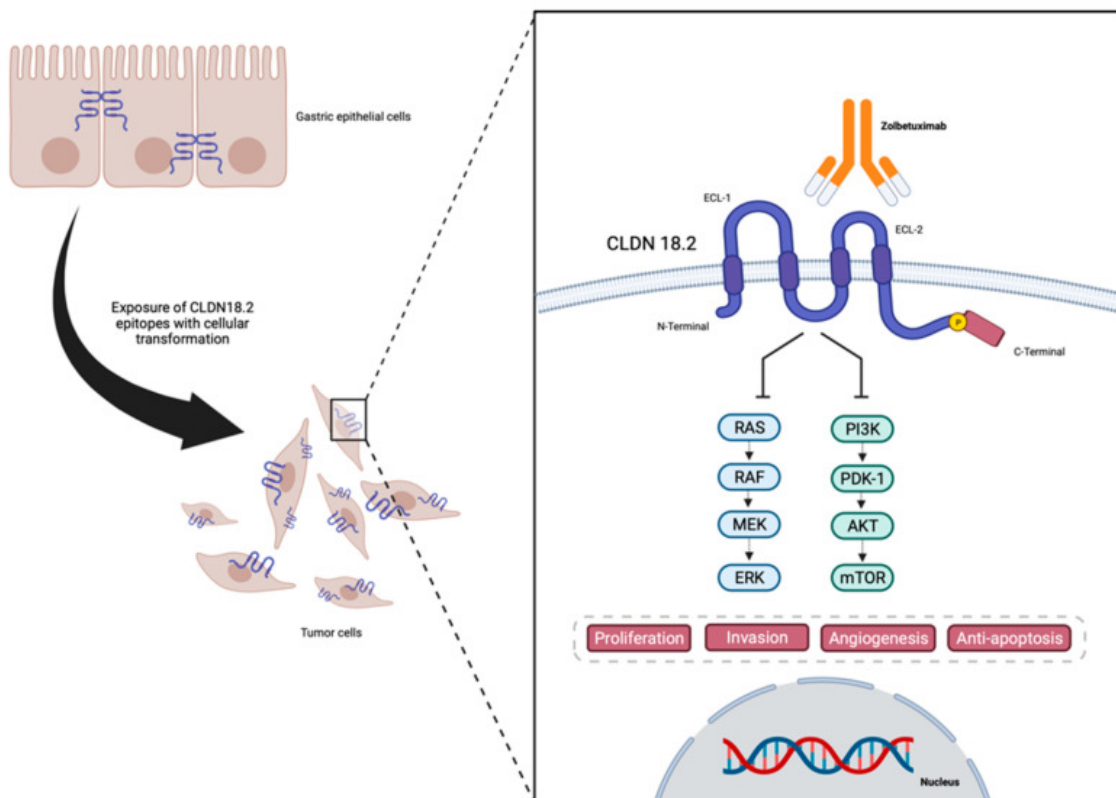
**Obrázek 11: Mechanismus účinku HER2.** Dimer HER2-HER3 vedoucí k aktivaci signálních drah PI3K a MAPK (PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza, AKT – protein-kináza B, mTOR – savčí cíl rapamycinu, RAS-GTP – Ras GTPáza, MEK – mitogenem aktivovaná protein-kináza, ERK – extracelulárně regulovaná kináza) (Schlam et al, 2021).

Trastuzumab, nejčastěji používaná anti-HER2 protilátka, je humanizovaná rekombinantní monoklonální protilátka vázající se na extracelulární domény HER2, čímž zamezuje aktivaci signálních drah a inhibuje tak angiogenezi, opravy DNA a indukuje apoptózu. Anti-HER2 navíc obsahuje struktury, které zprostředkovávají protilátkovou cytotoxicitu k napadení cílových buněk. Pacienti s HER2 pozitivním karcinomem žaludku podstupující anti-HER2 terapii se setkávají s příznivými klinickými výsledky a mají lepší medián přežití oproti pacientům, kteří podstupují pouze léčbu chemoterapeutickou. Bohužel, většina pacientů si během léčby trastuzumabem vyvine rezistenci, která je primárně způsobena heterogenitou nádoru. Selhání léčby může být také spojeno se změnami signalizačních drah, anebo mucinem, který snižuje interakce mezi HER2 a trastuzumabem (*Ma C et al, 2023*).

#### 4.2.2.3 Anti-Claudin

Claudiny (CLDN) jsou rodinou genů představujících hlavní složku takzvaných *tight junctions*, které zprostředkovávají buněčnou adhezi a umožňují selektivní tok iontů mezi buňkami (*Grizzi et al, 2023*). Kromě toho také CLDN udržují buněčnou polaritu a umožňují migraci buněk, remodelaci matrice a buněčnou proliferaci. Nedostatečná exprese CLDN bývá spojována se zvýšenou migrací a infiltrací metastatických nádorových buněk. Na druhé straně se ale setkáváme i s nadměrnou expresí u některých karcinomů, včetně karcinomu žaludku, a proto jsou CLDN spojeny s vyšším metastatickým potenciálem (*Mathias-Machado et al, 2024*). Podle jiných zdrojů snížená exprese CLDN zvyšuje buněčnou permeabilitu pro živiny a růstové stimuly pro nádorové buňky, zatímco zvýšená exprese CLDN zvyšuje permeabilitu pro paracelulární markery. Tyto funkce CLDN jsou spojovány s karcinogenezí v příslušné tkáni (*Grizzi et al, 2023*).

Normální žaludeční sliznicí i nádorovými buňkami karcinomu žaludku jsou produkovány různé druhy CLDN. Největší pozornost si však získal CLDN18, který je produkován jak normální sliznicí, tak nádorem. CLDN18 má dvě varianty, a to CLDN18.1 a CLDN18.2. Během maligní transformace vedou změny v polaritě buňky k expozici buněčného povrchu a odhalení CLDN18.2 (Obr. 13), který se díky tomu stal cílem terapií monoklonálními protilátkami (*Mathias-Machado et al, 2024*). Jednou z takových anti-CLDN protilátek je Zolbetuximab, chimérická monoklonální protilátka, která se váže na CLDN18.2 a indukuje tak smrt buněk karcinomu prostřednictvím procesů protilátkové a komplementové cytotoxicity.



**Obrázek 12: Mechanismus účinku CLDN18.2** (PI3K – fosfatidylinozitol-3-kináza, PDK-1 – fosfatidylinozitol-dependentní kináza 1, AKT – protein-kináza B, mTOR – savčí cíl rapamycinu, RAS – Ras GTPáza, MEK – mitogenem aktivovaná protein-kináza, ERK – extracelulárně regulovaná kináza) (Mathias-Machado et al, 2024).

## ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo popsat různé aspekty karcinomu žaludku, především klasifikaci histologických typů a současný stav poznání týkající se příčin tohoto onemocnění. Karcinom žaludku je agresivní onemocnění, které je zodpovědné za drtivou většinu úmrtí souvisejících s rakovinou. Nejčastějším typem karcinomu žaludku je adenokarcinom, který se podle různých klasifikačních přístupů dále rozlišuje do histologických podtypů. Jednou z nejznámějších je klasifikace dle Laurena, podle které rozlišujeme adenokarcinomy na základě přítomnosti žlázek na podtyp intestinální a difuzní. S touto klasifikací úzce souvisí také novější klasifikace dle WHO, podle které rozdělujeme karcinomy žaludku na podtyp tubulární, papilární, mucinózní a špatně kohezivní, a navíc neobvyklé histologické varianty.

S karcinomy žaludku je spojeno mnoho rizikových faktorů, z nichž nejvýznamnějším je infekce bakterií *H. pylori*, jež je charakterizována jako karcinogen první třídy. *H. pylori* přispívá k onkogenezi dvěma mechanismy. Jednou cestou jsou nepřímé účinky dlouhotrvajícího chronického zánětu, které způsobují poškození buněk žaludeční sliznice a rozvoj mutačních chyb. Druhou cestou jsou přímé účinky způsobené produkcí virulentních toxinů, které svými účinky na buňky žaludku ovlivňují jejich funkce vedoucí k maligní transformaci. Poměrně recentním rizikovým faktorem je užívání inhibitorů protonových pump, které jsou předepisovány pro snížení sekrece žaludečních kyselin. Při dlouhodobém užívání však dochází k rozvoji hypergastrinemie, která může vést k rozvoji karcinomu žaludku. Karcinom žaludku je také spojen s některými vzácnými dědičnými chorobami spojenými s mutací určitých genů, které mohou podporovat onkogenezi. Tímto syndromem může být například hereditární difuzní karcinom žaludku, u kterého se u části pacientů vyskytuje mutace genu CD11 kódujícího E-kadherin, který má vliv na diferenciaci a udržení morfologie tkáně.

Léčba karcinomu žaludku je složitá a vzhledem ke špatné prognóze tohoto onemocnění se v posledních letech zkoumají nové terapeutické přístupy, které by zvýšily úspěšnost léčby. Tyto přístupy se zakládají především na imunologické inhibici faktorů podporujících rozvoj karcinomu, jako je například vaskulární endotelový růstový faktor. Tento faktor hraje klíčovou roli v angiogenezi, má vliv na proliferaci a migraci buněk a snižuje apoptózu. Inhibicí signálních drah dochází k zastavení těchto dějů.

## POUŽITÁ LITERATURA

1. AKCE M, JIANG R, ALESE OB, SHAIB WL: Gastric squamous cell carcinoma and gastric adenosquamous carcinoma, clinical features and outcomes of rare clinical entities: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *J Gastrointest Oncol.* **2019**, 10(1), s. 85–94. DOI: 10.21037/jgo.2018.10.06.
2. ANAND U, DEY A, CHANDEL AKS, SANYAL R ET AL: Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.* **2022**, 10(4), s. 1367–1401. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.02.007.
3. BAILEY C: Stomach cancer. *BMJ Clin Evid.* **2008**, 2008, s. 1–9. PMID: 19445803.
4. BASKAR R, LEE KA, YEO R, YEOH KW: Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* **2012**, 9(3), s. 193–199. DOI: 10.7150/ijms.3635.
5. BAUTISTA-QUACH MA, AKE CD, CHEN M, WANG J: Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointest Oncol.* **2012**, 3(3), s. 209–225. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024.
6. CARR S, KASI A: Familial Adenomatous Polyposis. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). **2023**. PMID: 30855821.
7. CHAUDHRY SR, LIMAN MNP, PETERSON DC: Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). **2022**. PMID: 29493959.
8. CHEN ZD, ZHANG PF, XI HQ, WEI B ET AL: Recent Advances in the Diagnosis, Staging, Treatment, and Prognosis of Advanced Gastric Cancer: A Literature Review. *Front Med (Lausanne).* **2021**, 8, s. 1–12. DOI: 10.3389/fmed.2021.744839.
9. CHENG XJ, LIN JC, TU SP: Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors.* **2016**, 3(1), s. 25–36. DOI: 10.1159/000443995.
10. DANILOVA N, OLEJNIKOVA N, MAL'KOV P: 2019 WHO classification of gastric epithelial tumors, 5th edition. *Arkhiv Patologii.* **2020**, 82(4), s. 58–69. DOI: 10.17116/patol20208204158.
11. DIMALINE R, VARRO A: Novel roles of gastrin. *J Physiol.* **2014**, 592(14), s. 2951–2958. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.272435.
12. ELLIS H: Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford).* **2011**, 29(11), s. 541–543. DOI: 10.1016/j.mpsur.2011.08.003.

13. FUKAYAMA M, ABE H, KUNITA A, SHINOZAKI-USHIKU A ET AL: Thirty years of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Virchows Arch.* **2020**, 476(3), s. 353–365. DOI: 10.1007/s00428-019-02724-4.
14. GONG W, SU Y, LIU A, LIU J ET AL: Clinical characteristics and treatments of patients with alpha-fetoprotein producing gastric carcinoma. *Neoplasma.* **2018**, 65(3), s. 326–330. DOI: 10.4149/neo\_2018\_170207N84.
15. GRIZZI G, VENETIS K, DENARO N, BONOMI M: Anti-Claudin Treatments in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Mainstream and Upcoming Strategies. *J Clin Med.* **2023**, 12(8), s. 1–9. DOI: 10.3390/jcm12082973.
16. GUAN WL, HE Y, XU RH: Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol.* **2023**, 16(1), s. 1–28. DOI: 10.1186/s13045-023-01451-3.
17. GULLO I, GRILLO F, MASTRACCI L, VANOLI A ET AL: Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica.* **2020**, 112(3), s. 166–185. DOI: 10.32074/1591-951X-166.
18. HACKENG WM, MONTGOMERY EA, GIARDIELLO FM, SINGHI AD ET AL: Morphology and genetics of pyloric gland adenomas in familial adenomatous polyposis. *Histopathology.* **2017**, 70(4), s. 549–557. DOI: 10.1111/his.13105.
19. HALLINAN JT, VENKATESH SK: Gastric carcinoma: imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response. *Cancer Imaging.* **2013**, 13(2), s. 212–227. DOI: 10.1102/1470-7330.2013.0023.
20. HERLEVIC V, MORRIS JD: Gastric Lymphoma. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). **2023**. PMID: 33620868.
21. HOPKINS S, YANG G: FDG PET imaging in the staging and management of gastric cancer. *J Gastrointest Oncol.* **2011**, 2(1), s. 39–44. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2010.004.
22. HU B, EL HAJJ N, SITTLER S, LAMMERT N ET AL: Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* **2012**, 3(3), s. 251–261. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021.
23. HUNT RH, CAMILLERI M, CROWE SE, EL-OMAR EM ET AL: The stomach in health and disease. *Gut.* **2015**, 64(10), s. 1650–1668. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307595.
24. HUR J, CHANG JH, KIM BK, KO HY ET AL: Undiagnosed Borrmann type II gastric cancer due to necrosis and regenerative epithelium. *World J Gastroenterol.* **2014**, 20(28), s. 9621–9625. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9621.

25. IIZASA H, KARTIKA AV, FEKADU S, OKADA S ET AL: Development of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: Infection, inflammation, and oncogenesis. *World J Gastroenterol*. **2022**, 28(44), s. 6249–6257. DOI: 10.3748/wjg.v28.i44.6249.
26. ISHAQ S, NUNN L: Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. **2015**, 8(1), s. 6–14. PMID: 26171139.
27. ISLAM RS, PATEL NC, LAM-HIMLIN D, NGUYEN CC: Gastric polyps: a review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. **2013**, 9(10), s. 640–651. PMID: 24764778.
28. JUÁREZ-SALCEDO LM, SOKOL L, CHAVEZ JC, DALIA S: Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment. *Cancer Control*. **2018**, 25(1): s. 1–12. DOI: 10.1177/1073274818778256.
29. KANNAGI R, YIN J, MIYAZAKI K, IZAWA M: Current relevance of incomplete synthesis and neo-synthesis for cancer-associated alteration of carbohydrate determinants-Hakomori's concepts revisited. *Biochim Biophys Acta*. **2008**, 1780(3), s. 525–531. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.10.007.
30. KARIMI P, ISLAMI F, ANANDASABAPATHY S, FREEDMAN ND ET AL: Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2014**, 23(5), s. 700–713. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
31. KLOK MD, JAKOBSDOTTIR S, DRENT ML: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. **2007**, 8(1), s. 21–34. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x.
32. KONSTANTOPOULOS K, THOMAS SN: Cancer cells in transit: the vascular interactions of tumor cells. *Annual review of biomedical engineering*. **2009**, 11(1), s. 177–202. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-061008-124949.
33. 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(1), s. 31–49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31.
34. LEE JH, CHANG KK, YOON C, TANG LH ET AL: Lauren Histologic Type Is the Most Important Factor Associated With Pattern of Recurrence Following Resection of Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg*. **2018**, 267(1), s. 105–113. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002040.
35. LOUHIMO J, KOKKOLA A, ALFTHAN H, STENMAN UH ET AL: Preoperative hCGbeta and CA 72-4 are prognostic factors in gastric cancer. *Int. J. Cancer*. **2004**, 111(6), s. 929–933. DOI: 10.1002/ijc.20321.

36. MA C, WANG X, GUO J, YANG B ET AL: Challenges and future of HER2-positive gastric cancer therapy. *Front Oncol.* **2023**, 13, s. 1–8. DOI: 10.3389/fonc.2023.1080990.
37. MA S, ZHOU M, XU Y, GU X ET AL: Clinical application and detection techniques of liquid biopsy in gastric cancer. *Mol Cancer.* **2023**, 22(7), s. 1–23. DOI: 10.1186/s12943-023-01715-z.
38. MAHADEVAN V: Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford).* **2017**, 35(11), s. 608–611, DOI: 10.1016/j.mpsur.2017.08.004.
39. MATHIAS-MACHADO MC, DE JESUS VHF, JÁCOME A, DONADIO MD ET AL: Claudin 18.2 as a New Biomarker in Gastric Cancer-What Should We Know? *Cancers (Basel).* **2024**, 16(3), s. 1–18. DOI: 10.3390/cancers16030679.
40. MATSUOKA T, YASHIRO M: Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol.* **2018**, 24(26), s. 2818–2832, DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2818.
41. MAWALLA B, YUAN X, LUO X, CHALYA PL: Treatment outcome of anti-angiogenesis through VEGF-pathway in the management of gastric cancer: a systematic review of phase II and III clinical trials. *BMC Res Notes.* **2018**, 11(1), s. 1–7. DOI: 10.1186/s13104-018-3137-8.
42. MUKKAMALLA SKR, RECIO-BOILES A, BABIKER HM: Gastric Cancer. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). **2024**. PMID: 29083746.
43. ORDITURA M, GALIZIA G, SFORZA V, GAMBARDELLA V ET AL: Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* **2014**, 20(7), s. 1635–1649. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635.
44. PARK E, NISHIMURA M, SIMOES P: Endoscopic advances in the management of gastric cancer and premalignant gastric conditions. *World J Gastrointest Endosc.* **2023**, 15(3), s. 114–121. DOI: 10.4253/wjge.v15.i3.114.
45. PARK YS, KOOK MC, KIM BH, LEE HS ET AL: The Gastrointestinal Pathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. A standardized pathology report for gastric cancer: 2nd edition. *J Pathol Transl Med.* **2023**, 57(1), s. 1–27. DOI: 10.4132/jptm.2022.12.23.
46. PATRICIA JJ, DHAMOON AS: Physiology, Digestion. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). **2022**. PMID: 31334962.

47. POLY TN, LIN MC, SYED-ABDUL S, HUANG CW ET AL: Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Cancer: Current Evidence from Epidemiological Studies and Critical Appraisal. *Cancers (Basel)*. **2022**, 14(13), s. 1–14. DOI: 10.3390/cancers14133052.
48. SCHLAM I, SWAIN SM: HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *NPJ Breast Cancer*. **2021**, 7(56), s. 1–12. DOI: 10.1038/s41523-021-00265-1.
49. SCHUBERT ML: Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. **2017**, 33(6), s. 430–438. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000392.
50. SENSOY I: A review on the food digestion in the digestive tract and the used in vitro models. *Curr Res Food Sci*. **2021**, 14(4), s. 308–319. DOI: 10.1016/j.crfs.2021.04.004.
51. SETIA N, WANG CX, LAGER A, MARON S: Morphologic and molecular analysis of early-onset gastric cancer. *Cancer*. **2021**, 127(1), s. 103–114. DOI: 10.1002/cncr.33213.
52. SHAH D, BENTREM D: Environmental and genetic risk factors for gastric cancer. *J Surg Oncol*. **2022**, 125(7), s. 1096–1103. DOI: 10.1002/jso.26869.
53. SHANIKA LGT, REYNOLDS A, PATTISON S, BRAUND R: Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol*. **2023**, 79(9), s. 1159–1172. DOI: 10.1007/s00228-023-03534-z.
54. SHIMADA H, NOIE T, OHASHI M, OBA K ET AL: Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. **2014**, 17(1), s. 26–33. DOI: 10.1007/s10120-013-0259-5.
55. SMITH JP, NADELLA S, OSBORNE N: Gastrin and Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. **2017**, 4(1), s. 75–83. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.004.
56. SONG SH, KIM KW, KIM WH, KWON CI: Gastrointestinal cancers in a peutz-jeghers syndrome family: a case report. *Clin Endosc*. **2013**, 46(5), s. 572–575. DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.572.
57. SONG XH, LIU K, YANG SJ, ZHANG WH ET AL: Prognostic value of changes in preoperative and postoperative serum CA 19-9 levels in gastric cancer. *Front. Oncol*. **2020**, 10, s. 1432–1440. DOI: 10.3389/fonc.2020.01432.

58. SUN K, JIA K, LV H, WANG SQ ET AL: EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Front Oncol.* **2020**, 10, s. 1–11. DOI: 10.3389/fonc.2020.583463.
59. TILSED CM, FISHER SA, NOWAK AK, LAKE RA ET AL: Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Front Oncol.* **2022**, 12, s. 1–18. DOI: 10.3389/fonc.2022.960317.
60. VINCZE Á: Endoscopic diagnosis and treatment in gastric cancer: Current evidence and new perspectives. *Front. Surg.* **2023**, 10, s. 1–5. DOI: 10.3389/fsurg.2023.1122454.
61. WALDUM HL, FOSSMARK R: Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci.* **2018**, 19(12), s. 1–12. DOI: 10.3390/ijms19124109.
62. YOUNG K, SMYTH E, CHAU I: Ramucirumab for advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Therap Adv Gastroenterol.* **2015**, 8(6), s. 373–383. DOI: 10.1177/1756283X15592586.
63. YUAN Y, CHEN Z, CHEN J, HUANG W: Mucinous gastric carcinoma: an update of clinicopathologic features and prognostic value from a retrospective study of clinical series. *Int J Clin Exp Pathol.* **2018**, 11(2), s. 813–821. PMID: 31938170.
64. ZHANG Y, YU J: The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Diagn Interv Radiol.* **2020**, 26(3), s. 176–182. DOI: 10.5152/dir.2019.19375.
65. ZHANG Z, WU H, CHONG W, SHANG L ET AL: Liquid biopsy in gastric cancer: predictive and prognostic biomarkers. *Cell Death Dis.* **2022**, 13(10), s. 1–13. DOI: 10.1038/s41419-022-05350-2.
66. ZHAO W, JIA Y, SUN G, YANG H ET AL: Single-cell analysis of gastric signet ring cell carcinoma reveals cytological and immune microenvironment features. *Nat Commun.* **2023**, 14(1), s. 1–15. DOI: 10.1038/s41467-023-38426-4.
67. ZHU L, QIN J, WANG J, GUO T ET AL: Early Gastric Cancer: Current Advances of Endoscopic Diagnosis and Treatment. *Gastroenterol Res Pract.* **2016**, 2016, s. 1–7. DOI: 10.1155/2016/9638041.