

Patologie adenokarcinomu žaludku

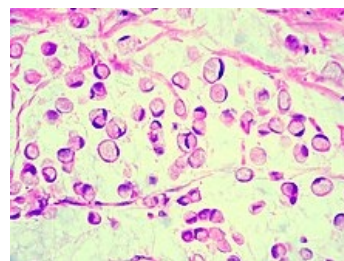
Adenokarcinom žaludku je nejčastější neoplázií (<http://lekarske.slovníky.cz/pojem/neoplazie>) žaludeční stěny (až 90% všech karcinomů žaludku). Počáteční symptomy sdílí s chronickou gastritidou, tedy dyspepsie, dysphagie a nausea. Podobné příznaky ve výsledku stojí za pozdní diagnózou, kdy je nádor odhalen až v pokročilých stádiích.

Morfologie

Karcinomy žaludku členíme podle jejich **umístění** v žaludku a podle jejich charakteristické **morfologie**. Nejobvykleji postihuje antrum. Malá křivatura je zasažena častěji než velká. Vzniká ve střední části sliznice (krčky žlázy) a šíří se do stran, k povrchu nebo do hloubky.

Laurenova morfologická klasifikace

- **Difúzní:** Kdy charakter růstu je infiltrativní a způsobí desmoplastickou reakci ve stěně, která je tvrdší a připomíná koženou láhev (odb. **linitis plastica**). Buňky jsou diskohezivní (ztráta intercelulárních adhezivních a komunikačních spojů mezi epithel. buňkami). Buňky obsahují v cytoplazmě mucinové vakuoly, které vytlačují jádro k periférii. Těmto buňkám se říká prstenčité (signet-ring cells). Vzniká u mladších jedinců, nemá prekursorové léze a je prognosticky nepříznivější.^[1]
- **Intestinální:** Tvořen objemnější masou složenou ze žlázkových struktur podobných těm u adenokarcinomu jícnu a střeva. Masa roste exofyticky nebo jako masa s ulcerativním povrchem. Buňky obsahují apikálně uložené mucinózní vakuoly. Vzniká ve vyšším věku a má prekursorové léze (atrofická gastritida, dysplazie, adenom).^[1]



Difúzní typ – prstenčité buňky

Histologická klasifikace dle WHO

1. adenokarcinom (95 %) – papilární, tubulární, mucinózní, z buněk tvaru pečetního prstenu;
2. adenoskvamózní nebo skvamózní karcinom;
3. nediferencovaný karcinom.

▪ Podle hloubky invaze se pak rozlišují typy:

1. **Časný karcinom** – ve sliznici nebo submukóze, ale neprorůstá do muscularis externa, může metastázovat.
 - a) Malý slizniční typ – ve sliznici, jen mělce invaduje do submukózy, průměr pod 4 cm.
 - b) Povrchově se šířící – ve sliznici nebo jen ložiskově proniká do submukózy, průměr nad 4 cm.
 - c) Pen – penetrující do submukózy, průměr pod 4 cm, muscularis interna může zcela zničit (typ Pen A) nebo ji zachová a proniká jí v podobě fenestrací (Pen B).
2. **Pokročilý karcinom** – roste do lamina muscularis externa nebo hlouběji.

TNM klasifikace

- T1 – ohraničen na sliznici a submukózu;
- T2 – proniká přes muscularis propria;
- T3 – proniká serózou;
- T4 – invaze do okolních struktur;
- N1 – 1–6 regionálních uzlin (perigastrické, hepatoduodenální);
- N2 – 7–15 regionálních uzlin;
- N3 – více jak 15 regionálních uzlin;
- M1 – přítomnost vzdálených metastáz (neregionální uzliny – supraklavikulární, játra, plíce, kosti, mozek...).

Makroskopie

- Lokalizace v pyloru a antru (50 %), v kardii a fornixu (25 %) a v těle žaludku (25 %).
- V hodnocení endoskopických nálezů se používá klasifikace *dle Bormanna*:
 1. **typ polypózní** – nejlepší prognóza, nejvzácnější;
 2. **typ ulceriformní** (ca planum, ca patanaeforme) – ostře ohraničený;
 3. **typ ulcerózně infiltruující** – okraje neostře;
 4. **typ difúzně infiltruující** (ca diffusum, ca gelatinosum) – nejčastější.

Šíření karcinomu žaludku

1. **Spojitě** – per continuitatem do okolních orgánů (pankreas, játra, žlučové cesty, jícen, duodenum, colon), při perforaci stěny se dostává do peritoneální dutiny, kde se šíří dále implantačně.
2. **Nespojitě:**

- a) lymfogenně do gastrických a mediastinálních uzlin (až do hlubokých krčních uzlin – Virchowovy uzliny), do plic;
- b) hematogenně do jater, kostí (osteolýza – patologické zlomeniny), ovaria – Krukenbergův tumor;
- c) implantace po peritoneu (karcinomatóza s hemoragickým ascitem, metastázy v omentu).

Patogeneze karcinogeneze

Mutace

Difúzní Ac

Zárodečná či získaná somatická mutace pro gen kódující protein E-cadherin (CDH1), který přispívá k intercelulární epitelální adhezi (50% familiárních difúzních nádorů žaludku).

Intestinální Ac

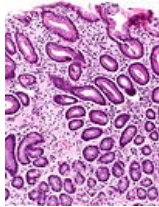

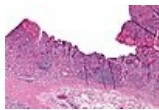
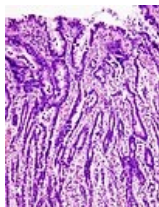
Pro pacienty s FAP je zvýšené riziko pro vznik adenokarcinomu žaludku intestinálního typu z mnoha příčin. Mutace β -catenin, proteinu který koordinuje expresi jednotlivých adhezivních proteinů a zároveň i následné správné zapojení.

Sporadické Ac

Zároveň u pacientů s infekcí *H. pylori* zvyšuje riziko vzniku karcinomu žaludku mutace genů kódujících Toll-like receptory (TLR4), *il-8* a *il-10*, *IL-1 β* a *p53*. Mutace těchto proteinů jsou přítomny u většiny sporadických adenokarcinomů žaludku. K těmto mutacím a poškozením genů dochází u chronických zánětů žaludku dosud neznámým mechanismem.

Patogeneze intestinálního typu

Pelayo Correa ukázal, že patogeneze žaludečního karcinomu **intestinálního typu** má poměrně zřetelná stadia, která lze prokázat histologicky. Vývoj směřuje od histologicky zcela normální žaludeční stěny přes akutní zánět, chronický zánět, atrofickou gastritidu, intestinální metaplázii a dysplázii až k adenokarcinomu s případnou metastatickou diseminací.^[2]

Akutní gastritida	Projevuje se infiltrací mukózy a submukózy lymfocyty, lze pozorovat ložiska polymorfonukleárů doprovázená mírnými slizničními defekty a edémem.	
Chronická gastritida	Dlouhodobě aktivní zánět s výraznými slizničními defekty, rozšířením žláz a mineralizací.	
Atrofická gastritida	Chronický zánět s ložiskovou fibrózou a kompletní ztrátou parietálních a hlavních buněk.	
Intestinální metaplázie	Buňky žaludečního epitelu se prodlužují a dochází k produkci mucinů.	
Dysplázie	Charakterizuje se porušenou glandulární strukturou, cytologickými atypiami, abnormální diferenciací buněk. V časných stadiích může být zaměněna s reaktivními změnami epitelu (akutní gastritida, pooperační hojení).	
Karcinom žaludku	Vyznačuje se invazí pod bazální membránu.	

Infekce

H. pylori

Chronická gastritida, nejčastěji asociovaná s *H. pylori*, vyvolává vývoj a progresi k nádoru. Stimulované geny zvyšují expresi prozánětlivých proteinů (IL-1 β , TNF, IL-8 a 10).

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Role Helicobacter pylori v patogenezi karcinomu žaludku.*

EBV

U 10% adenokarcinomů byly nalezeny klonální episomy viru Epsteinova a Barrové (EBV). Z toho se usuzuje, že u tohoto procenta nádorů předcházela jejich vzniku infekce EBV. Ať už asymptomatická, tak i infekce s průběhem infekční mononukleózy. Mechanismus zatím není znám, ale ví se, že u EBV asociovaných adenokarcinomů není mutace TP53, takže zřejmě molekulární patogeneze se liší od obvyklé patogeneze stimulované *H. pylori*.

Dietní a socio-ekonomické faktory

Dietní faktory ještě nejsou plně prozkoumané, nicméně se usuzuje, že některé potraviny jako například uzeniny, vydatně slané pochoutky, červené maso a všeobecně více zpracovávané potraviny (processed meals) zvyšují riziko adenokarcinomu žaludku. To vše především díky obsaženým nitrátům a dusíkatým sloučeninám, které se využívají na dochucení a konzervaci potravin, mohou být bakteriemi (*H. pylori*) přeměněny na karcinogeny. Vyšší incidence byla zaznamenána i u kuřáků a obézních lidí. Přesné mechanismy nejsou známy, ale předpokládá se, že za to může vyšší frekvence výskytu GERD (gastro esofageální refluxní choroba) u těchto skupin.

Klinické korelace

Intestinální typ karcinomu dominuje v oblastech s vyšším rizikem vzniku nádoru z dysplazií, přes adenom k adenokarcinomu. Střední věk pacienta je 55 let, muž (2:1 MF-ratio). U **difúzního výše** uvedené neplatí. Má uniformní incidenci napříč pohlavím, věkem i regiony. Prognóza se určuje dle hloubky invaze ve stěně a na přítomnosti metastáz. Metastatické šíření probíhá krevní i lymfatickou cestou. Krví nejčastěji do jater, plic a kostí. Lymfou obzvláště do Virchowovy uzliny. Lokální invaze může prostupovat do duodena, pankreatu a retroperitonea, kde se může dále šířit do ovárií (Krukenbergův tumor) a umbilikálních uzlin. V léčbě se upřednostňuje chirurgická resekce, pokud je provedená a nádor nemetastázoval, pak se 5 let dožije 90% pacientů. U pokročilých stavů, kdy již není možná resekce či nádor již metastázoval, přistupuje se k chemoterapii, ale i tak se 5 let dožije jen okolo 20% pacientů.

Odkazy

Související články

- Nádory žaludku
- Karcinom žaludku
- Žaludek

Externí odkazy

- Stomach cancer - wikipedia

Zdroj

1. KUMAR, [edited by] Vinay, Vinay KUMAR a Jon C. Aster ; with illustrations by James A PERKINS. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease : [object Object]*. 9. vydání. Philadelphia : Elsevier Saunders, c2015. ISBN 9781455726134.
2. CORREA, P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Res* [online]. 1988, vol. 13, no. 48, s. 3554-3560, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3288329>>. ISSN 1538-7445.

Použitá literatura

- KUMAR, [edited by] Vinay, Vinay KUMAR a Jon C. Aster ; with illustrations by James A PERKINS. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease : [object Object]*. 9. vydání. Philadelphia : Elsevier Saunders, c2015. ISBN 9781455726134.
- CHO, Junhun, Myung-Soo KANG a Kyoung-Mee KIM. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *J Gastric Cancer* [online]. 2016, vol. 16, no. 1, s. 1-7, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27104020>>. ISSN 1598-1320 (print), 2093-582X.