

# Prekurzorové léze adenokarcinomu žaludku

Bohuslava Šašková, Ondřej Daum, Magdaléna Dubová, Kristýna Pivovarová, Marián Švajdler

Šiklův ústav patologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

Přehledový článek shrnuje klinické a patologické charakteristiky lézí považovaných za prekurzorové léze adenokarcinomu žaludku. Patogeneze karcinomu žaludku je multifaktoriální proces, v kterém hrají významnou úlohu genetické a environmentální faktory. Intestinální typ adenokarcinomu žaludku nejčastěji vzniká sekvencí změn, která začíná chronickou gastritidou, pokračuje atrofií sliznice a její intestinální metaplazií a přes stadium dysplastických změn progreduje do adenokarcinomu. Méně častými prekurzorovými lézemi jsou foveolární typ dysplazie (nebo tzv. foveolární adenom), adenom z pylorických žlázek, dysplazie postihující slizniční krypty („pit/cript“ dysplasia), polyp z fundických žlázek, hyperplastický polyp a též některé nenádorové hamartogenní polypy. Prekurzorové léze karcinomu žaludku difuzního typu (karcinom z prstenčitých buněk *in situ* a pagetoidní šíření karcinomu z prstenčitých buněk) je možné zastihnout jen u části pacientů s mutací *CDH1*.

**Klíčová slova:** adenokarcinom žaludku, prekurzorové léze, polypy žaludku.

## Precursors of gastric adenocarcinoma

This article provides an update of the clinical and pathological characteristic of precursors of gastric adenocarcinoma. Gastric carcinogenesis is a multifactorial process involving genetic and environmental factors. The intestinal type of gastric adenocarcinoma most commonly develops through a multistep process beginning with chronic gastritis and progressing through mucosal atrophy, intestinal metaplasia, and dysplasia to carcinoma. Less common gastric cancer precursor lesions include foveolar type of dysplasia (or foveolar adenoma), pyloric gland adenoma, gastric pit/cript dysplasia, fundic gland polyp, hyperplastic polyp, and some non-neoplastic hamartomatous polyps. Precursor lesions of the diffuse type of carcinoma (signet-ring cell carcinoma *in situ* and pagetoid spread of signet cells) may be found in a subset of carriers of a *CDH1* gene mutations.

**Key words:** gastric adenocarcinoma, precursor lesions, gastric polyps.

## Úvod

Patogeneze karcinomu žaludku je multifaktoriální proces, při jehož rozvoji hrají významnou roli genetické a environmentální faktory. Léze/stavy předcházející karcinomu žaludku je možno rozdělit do dvou skupin:

- **Léze prekurzorové** (prekancerózy stacionární), bez morfologických známek nádorové proliferace, které jsou ale statisticky asociované s rizikem rozvoje malignity (jedná se především o chronické gastritidy).
- **Léze premaligní** (dříve tzv. prekancerózy progredientní, prekancerózy v užším

slova smyslu), které mohou progredovat přímo do invazivního karcinomu (tedy dysplazie/intraepitelová neoplazie a adenomy).

V tomto přehledovém článku jsou shrnuty klinické a patologické charakteristiky prekancerózních lézí adenokarcinomu žaludku. Článek se nevěnuje onemocněním, která jsou asociovaná se vznikem lymfomů, neuroendokrinních nádorů žaludku a karcinomů v oblasti gastroezofageální junkce asociovaných s refluxní chorobou (tyto karcinomy jsou ve své podstatě nádory jícnu).

## Gastritida, atrofie, metaplazie

V případě chronických gastritid je do procesu kancerogeneze zahrnuta sekvence změn (tzv. Correova kaskáda) začínající chronickou gastritidou, pokračující vznikem multifokální atrofie a intestinální metaplazie (mohou však být zastiženy i jiné typy metaplazie – např. pseudopylorická metaplazie, která je též považována za prekurzorovou lézi, viz níže). Metaplazie následně přes stadium dysplazie progreduje do adenokarcinomu „intestinálního typu“ (1, 2).

Dva nejvýznamnější podtypy gastritid, představující zvýšené riziko vzniku karcinomu žaludku jsou chronická gastritida indukovaná

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marián Švajdler, Ph.D., svajdler@yahoo.com

Bioptická laboratoř, s.r.o., Mikulášské nám. 4, 326 00 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(2): 56–62

Článek přijat redakcí: 1. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 5. 2. 2018

**Tab. 1.** Revidovaná Vídeňská a WHO klasifikace dysplazií gastrointestinálního traktu

Revidovaná Vídeňská klasifikace	WHO klasifikace
Category 1: Negative for dysplasia	No intraepithelial neoplasia/dysplasia
Category 2: Indefinite for dysplasia	Indefinite for intraepithelial neoplasia/dysplasia
Category 3: Mucosal low-grade neoplasia (low-grade adenoma/dysplasia)	Low-grade intraepithelial neoplasia/dysplasia
Category 4: Mucosal high-grade neoplasia 4.1: High-grade adenoma/dysplasia 4.2: Noninvasive carcinoma (CIS) 4.3: Suspicious for invasive carcinoma 4.4: Intramucosal carcinoma	High-grade intraepithelial neoplasia/dysplasia
Category 5: Submucosal invasion by carcinoma	Intramucosal invasive neoplasia (intramucosal invasive carcinoma) Invasive neoplasia

infekcí *Helicobacter pylori* a chronická autoimunitní gastritida.

**Gastritida indukovaná *H. pylori*** je nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku karcinomu žaludku – infekce zvyšuje riziko rozvoje karcinomu 4–9krát a je zodpovědná za přibližně 75 % všech karcinomů žaludku (3–6). U většiny pacientů s *H. pylori* gastritidou však karcinom nikdy nevznikne – na vznik karcinomu mají vliv i další faktory, jako jsou specifika hostitele, vlastnosti bakterie a vliv prostředí – např. polymorfismy v genech pro interleukiny, faktory virulence *H. pylori*, dieta s vysokým příjmem solí, či (fylo)-genetický „mismatch“ mezi hostitelem a kmenem *H. pylori* (6).

**Autoimunitní gastritida** zvyšuje riziko rozvoje karcinomu žaludku 2–6krát (7–11).

Dalším významným rizikovým faktorem pro vznik karcinomu je stav po **resekci žaludku**. Pacienti po resekci distální části žaludku, nejčastěji po operaci typu Billroth II, mají 4–7násobně zvýšené riziko vzniku karcinomu žaludečního pahýlu („gastric stump cancer“). Tito pacienti dlouhodobě čelí zvýšenému riziku rozvoje jak karcinomu difuzního/gastrického typu (vzniká nejčastěji v oblasti anastomózy), tak i karcinomu „intestinálního typu“ (typicky vzniká spíše výše/proximálně, v těle reziduální části žaludku) (12). Z hlediska patogeneze je za vznik karcinomu žaludečního pahýlu s největší pravděpodobností zodpovědný reflux žluči a hypochlorhydrie vznikající jako následek vagotomie (12).

**Atrofie a intestinální metaplazie** jsou v patogenezi karcinomu žaludku považovány za časně léze (obr. 1), kde riziko vzniku karcinomu vzrůstá s rozsahem atrofie a metaplazie (13). Jelikož diagnóza časně karcinomu žaludku představuje pro pacienta výrazně lepší prognózu než diagnóza karcinomu pokročilého, sledování těchto premaligních lézí může mít velký význam. Pro histologickou klasifikaci gastritidy

je standardem tzv. Updated Sydney system (14), který však nikterak nevyjadřuje míru rizika rozvoje karcinomu u pacientů s atrofickou gastritidou. Ve snaze o stratifikaci rizika rozvoje karcinomu žaludku u pacientů s atrofickou gastritidou a pro potřeby jejich dalšího sledování se do popředí dostává spíše OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) systém „stagingu“ gastritid, který využívá biopsie odebrané podle „Sydney“ protokolu a v jejich hodnocení kombinuje data o stupni atrofie v antru a v těle žaludku do výsledného stage 0–IV (15). OLGA systém však má svá úskalí, což vede k zavádění modifikovaného a snadněji reprodukovatelného systému OLGIM. V tomto systému je hodnocení atrofie v histologickém skórování nahrazeno morfologicky snadněji rozpoznatelnou intestinální metaplazií (16). Několik studií pak prokázalo, že nízké OLGA/OLGIM skóre (0–II) je jen vzácně asociované s dysplazií či karcinomem, a tedy jen pacienti se skóre III a IV by měli být přísněji sledováni (16–19). Dle recentně vydaných evropských doporučení pro management premaligních lézí žaludku by pak pacienti s extenzivní atrofií/intestinální metaplazií měli být endoskopicky vyšetřeni každé tři roky (20).

I když může být používání OLGA/OLGIM systémů v praxi poměrně komplikované, zdá se, že jsou snadněji aplikovatelné a mají větší relevanci, pokud jde o stanovení rizika karcinomu, než např. subtypizace intestinální metaplazie, která v současnosti není rutinně doporučovaná (20). Základním předpokladem aplikace OLGA/OLGIM systémů však je odběr biotických vzorků podle „Sydney“ protokolu (14) – t.j. odběr minimálně dvou biopsií z velké a malé křivatury distálního antra, jedné biopsie z malé křivatury v oblasti *incisura angularis* a dvou vzorků z přední a zadní stěny proximální části těla žaludku – odběr jednoho nebo dvou vzorků z oblasti antra

žaludku, jak je v praxi běžným zvykem, je pro stanovení OLGA/OLGIM skóre insuficientní.

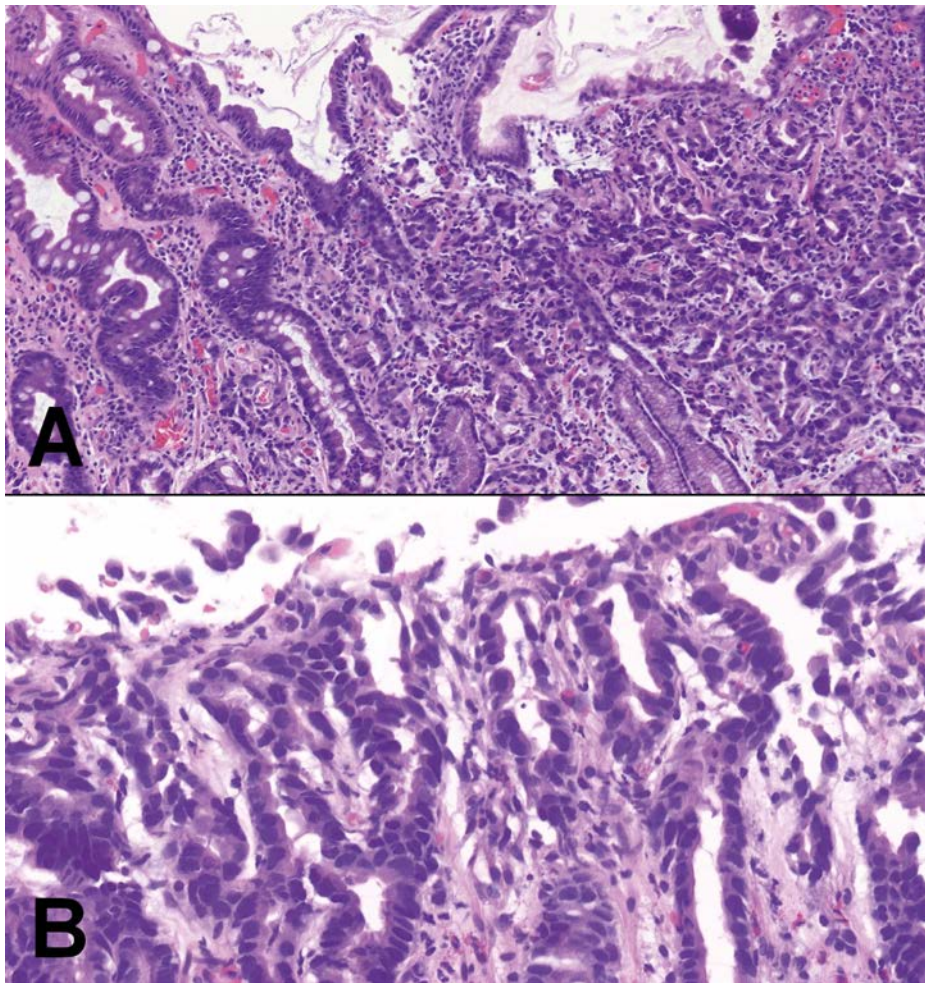
Pro subtypizaci intestinální metaplazie existuje několik typů klasifikací, nejpoužívanější je však dělení intestinální metaplazie na kompletní („small intestinal/enteric type“ – s přítomností absorpčních buněk, pohárkových buněk, Panethových buněk, expresí intestinálního mucinu MUC2 a sníženou expresí gastrických mucinů MUC1, MUC5AC a MUC6), a nekompletní („colonic type“ – s přítomností pohárkových a kolumnárních non-absorpčních buněk, bez přítomnosti Panethových buněk a s koexpresí gastrických mucinů MUC1, MUC5AC a MUC6 a intestinálního mucinu MUC2) (20, 21). Alternativní způsob klasifikace intestinální metaplazie, který byl založený na histochemické detekci sialomucinu a sulfomucinu se už běžně nepoužívá, protože k vyšetření bylo nutné užití toxických reagentů (20).

Význam subklasifikace intestinální metaplazie není úplně jednoznačný. Podle recentně publikovaného přehledu literatury, v němž bylo zahrnuto celkem 27 studií, však byla přítomnost nekompletní intestinální metaplazie signifikantně asociována se zvýšeným výskytem karcinomu žaludku a relativní riziko rozvoje karcinomu bylo 4–11krát vyšší v přítomnosti nekompletní metaplazie v porovnání s kompletní metaplazií, resp. chyběním nekompletní metaplazie (21). Problematickým se ale zdá použití různých technik na detekci podtypů metaplazie v jednotlivých studiích, přičemž studie porovnávající senzitivitu a specifitu jednotlivých technik doposud neexistují. Subtypizace intestinální metaplazie by však po standardizaci metodiky detekce (např. opírající se jen o morfologii, t.j. barvení hematoxylinem a eozinem, příp. barvení PAS/alciánová modř) v budoucnosti mohla sloužit pro selekci pacientů profitujících z dalšího sledování (22).

## Dysplazie

Přímým předstupněm karcinomu žaludku je dysplazie, nazývaná též intraepiteliální neoplazie – podle aktuální WHO klasifikace nádorů gastrointestinálního traktu z roku 2010 je možné užívat oba uvedené termíny (23). Dysplazie je definována jako přítomnost jednoznačně neoplastického epitelu bez známek invazivního růstu přes bazální membránu do oblasti stromatu. S karcinomem má kromě níže uvedených

**Obr. 1.** Chronická gastritida s ložiskem atrofie a intestinální metaplazie (levá třetina obrázku), s dysplazií a časným tubulárním adenokarcinomem (pravá třetina obrázku). (B) Detail „high-grade“ dysplazie



atypii společné genetické/epigenetické změny, tyto jsou však už přítomné s nižší frekvencí než u invazivního karcinomu.

Existuje několik klasifikací dysplazií gastrointestinálního traktu, nejpoužívanější je tzv. Vídeňská klasifikace (resp. revidovaná Vídeňská klasifikace) či zjednodušená WHO klasifikace, která vychází právě z Vídeňské klasifikace (tab. 1) (24, 25).

Histopatologicky je vlastní dysplazie charakterizovaná kombinací cytologických a architektonických atypií. V žaludku je možno rozoznat několik typů dysplazií, lišících se nejen morfologickým vzhledem, ale i průběhem onkogeneze lézí – dva hlavní/nejčastější podtypy jsou **dysplazie/adenom intestinálního typu** (adenomatózní dysplazie, typ I) a **dysplazie/adenom foveolárního typu** (gastrická dysplazie, typ II) (26, 27).

Kritéria pro odlišení adenomu od dysplazie asociované s gastritidou nejsou přesně stanovená. Adenom má charakter polypu a neměl by být asociovaný s gastritidou, což však v bioptickém vzorku zpravidla není možné posoudit. Na

druhé straně, i dysplazie asociovaná s gastritidou může mít polypoidní vzhled a termín adenom je některými autory užíván i pro ploché dysplastické léze vznikající v terénu gastritidy (tzv. „flat adenoma“). Podstatné je, že dysplazie i adenom mají kromě exofytického charakteru adenomu histomorfologicky absolutně identický vzhled.

Dysplazie intestinálního typu silně připomíná adenomy tlustého střeva – žlázy mají atypické kolumnární buňky se štíhlými „tužkovitými“, překrývajícími se, pseudostratifikovanými a hyperchromními jádry, bez nápadnějších jadérek. V případě „high-grade“ dysplazie jsou jádra velmi pleomorfní, okrouhlá/vezikulární, s nápadnějšími jádry a ztrácejí bazální lokalizaci a polaritu. Taktéž je zvýšená mitotická aktivita, včetně mitóz atypických, a je přítomna komplexnější architektura žlázek. Imunohistochemicky vykazuje tento typ dysplazie pozitivitu MUC2, CD10 a CDX-2 (28–31).

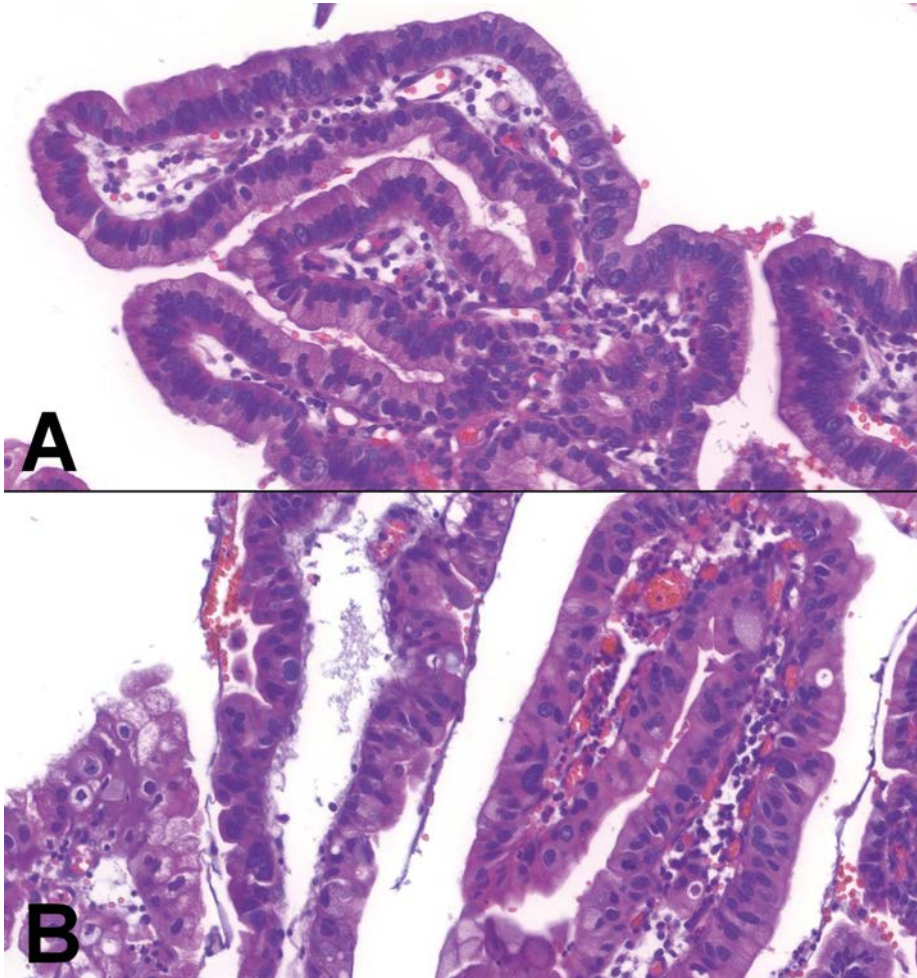
Druhý, méně častý, je foveolární typ dysplazie. Buňky tohoto typu dysplazie mají spíše nižší cylindrický až kubický tvar a mají světlou vodo-

jasnou nebo světle eozinofilní cytoplazmu. Jádra jsou ovoidní až kulatá/vezikulární a obsahují variabilně prominentní jádérka, typická je ztráta polarity (obr. 2). Jádra u „low-grade“ foveolární dysplazie jsou obecně méně atypická, proto je tento typ dysplazie patologie obtížněji rozpoznáván a často pak může být zaměněn za pouhé změny reaktivní (30). „High-grade“ foveolární dysplazie se naopak vyznačuje pleomorfními vezikulárními jádry s nápadnými jádry, ztrátou stratifikace jader a početnými mitózami (30). Imunohistochemicky je foveolární typ dysplazie charakterizován pozitivitou foveolárního mucinu MUC5AC a/nebo MUC6, negativitou CD10 a nízkou/chybějící expresí CDX2 (28–31). Nezřídka má však dysplastický epitel smíšený intestinální/foveolární fenotyp (28).

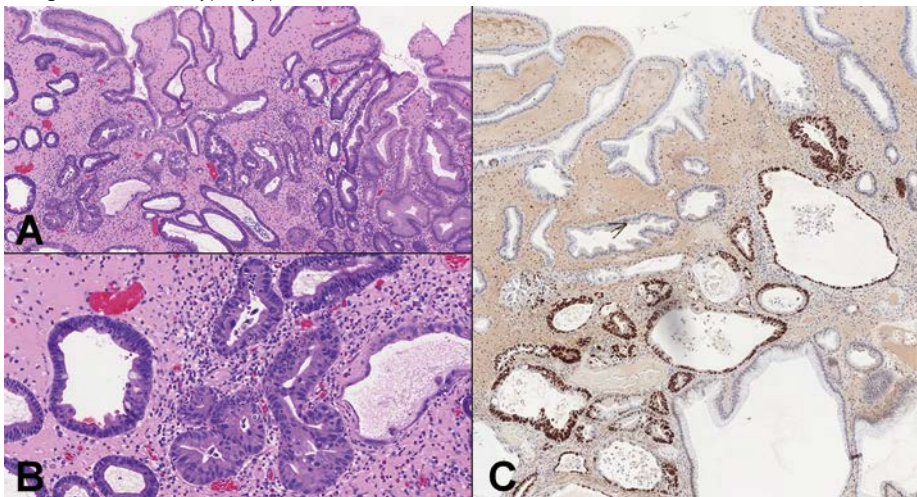
Podle tradiční definice musí morfologické změny definující dysplazii postihovat celou tloušťku epitelu, včetně luminálního povrchu. Změny připomínající dysplazii postihující jen bazální část metaplastického epitelu (se zachovaným povrchovým vyzráním epitelu) byly až donedávna považované pouze za změny reaktivní. V současnosti však převládá názor, že i tyto změny ohraničené pouze na bazální části žlázek/krypt představují nejspíše časné stadium nádorové progresy (prvně byly tyto změny popsány v Barrettově jícnu). Tento typ dysplazie, nazývaný **„gastric pit dysplasia“** nebo **„gastric crypt dysplasia“** (dysplazie žaludečních jamek/krypt), je charakterizovaný mírnými až výraznými cytologickými atypiami identickými s klasickým typem „low-grade“ nebo „high-grade“ dysplazie; změny však postihují jen bazální část sliznice (obrázek 3) (32–34). Tento typ dysplazie má častěji gastrický imunofenotyp, všeobecně vykazuje vyšší „grade“ než adenomatózní typ dysplazie a je asociovan s výskytem nekompletní intestinální metaplazie v okolní sliznici. Dysplastický epitel vykazuje, ve srovnání s nedysplastickou sliznicí, výraznější pozitivitu p53 a vyšší proliferační index hodnocený expresí Ki-67. Kryptální dysplazie byla identifikována v 20–86 % případů adenokarcinomu žaludku, často v jeho těsné blízkosti (32, 34).

Vzácnou, navíc i pathology často nerozpoznanou lézí je **adenom z pylorických žlázek** (pyloric gland adenoma – PGA) (35–39). PGA se podle současné literatury nikdy (s výjimkou syndromu familiární adenomatózní polypózy) nevyskytuje v normální žaludeční sliznici, ale je

**Obr. 2.** (A) „Low-grade“ foveolární dysplazie. (B) „High-grade“ foveolární dysplazie



**Obr. 3.** (A) Neobvyklý nález „high-grade“ dysplazie žaludečních krypt v hyperplastickém polypu. Dysplastické změny nepostihují povrchový epitel ale jen kryptovou část sliznice. (B) Detail dysplastických změn v kryptách. (C) Nadměrná exprese p53 v dysplastických kryptách může být užitečnou pomůckou v diagnostice tohoto typu dysplazie



asociován s chronickým zánětlivým onemocněním vedoucím k (pseudo)pylorické metaplazii sliznice. Může se též vyskytovat na místech gastrické heterotopie. Prototypem a nejčastějším onemocněním asociovaným s PGA je chronická autoimunitní gastritida, PGA je proto typicky lokalizovaný v těle žaludku a vyskytuje se pře-

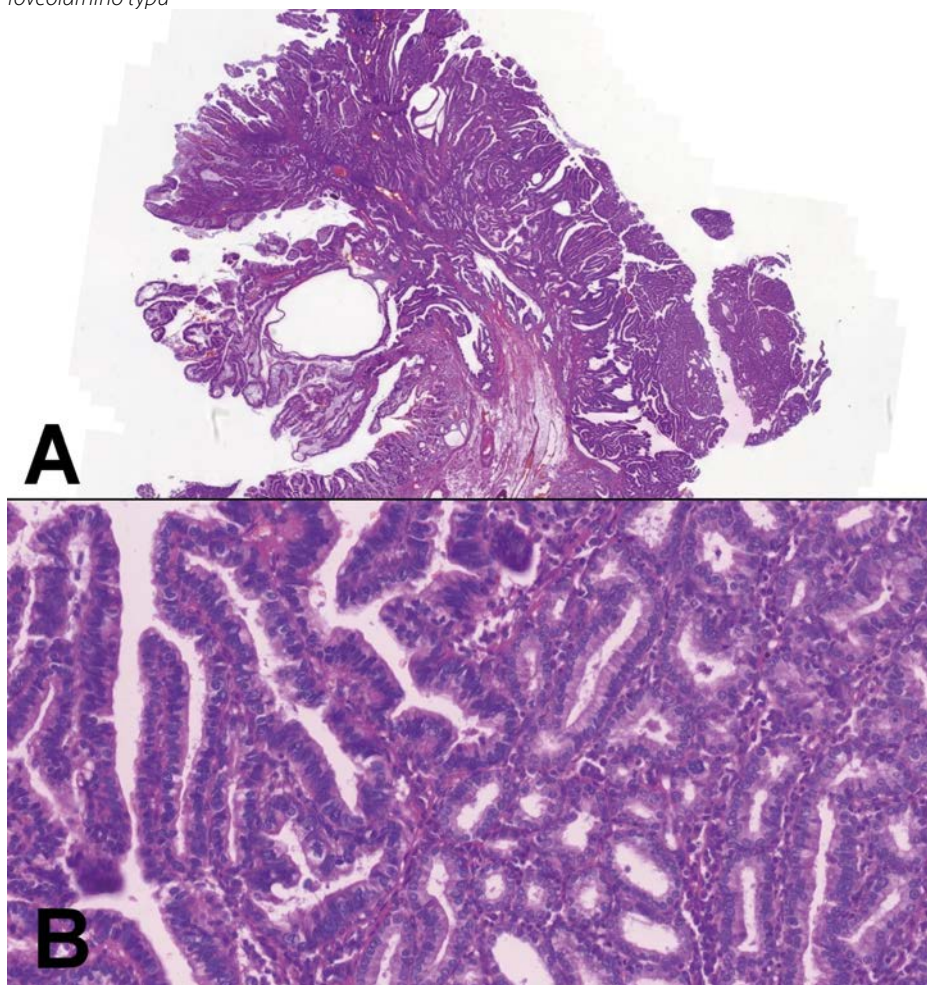
vážně u starších žen. PGA se dále vyskytuje např. v terénu refluxní ezofagitidy, může být zastížen ve žlučových cestách, žlučníku, duodenu, vzácně i v rektu či dokonce cervixu.

Histologicky se PGA podobá pylorickým mucinózním žlázkám, je tvořený natěsno nahlučenými žlázkami s nízkými cylindrickými až

kubickými buňkami se světlou nebo eozinofilní cytoplazmou vzhledu matnice („ground glass“) (obrázek 4). Jádra jsou okrouhlá, bez nápadnějších jadérek. Imunohistochemicky PGA exprimuje mucin pylorických žlázek MUC6 a variabilně foveolární mucin MUC5AC (většinou v povrchových částech léze, často jen v jedné vrstvě buněk foveolárního epitelu). V čisté formě, bez intestinální metaplazie, je PGA MUC2 a CDX-2 negativní. Ve velké části případů obsahuje PGA dysplazii a velmi často (12–47 % – podle definice karcinomu v jednotlivých studiích) léze progreduje do invazivního adenokarcinomu. Dysplazie a karcinom mají často charakter „low-grade“ léze a identifikace maligního zvratu může být morfoloicky značně obtížná. Ložiska maligní transformace mají vyšší proliferační index (Ki-67), zatímco exprese p53 není příliš přínosná. Diagnóza „high-grade“ dysplazie a karcinomu se proto opírá hlavně o cytologické charakteristiky a architektonické změny (intertubulární fúze, laterální expanze žlázek). Jednoznačné odlišení „high-grade“ dysplazie a časného adenokarcinomu je však v zásadě jen akademickou otázkou, protože tyto léze by měly být kompletně odstraněny a v této časné fázi metastazují jen zřídka (38). PGA může být prekurzorem adenokarcinomu žaludku u pacientů s Lynchovým syndromem, u kterých vykazují PGA (na rozdíl od sporadických PGA) mikrosatelitní nestabilitu a ztrátu exprese proteinů účastnících se opravy „DNA mismatch“ (40).

Dalším typem polypu, který se téměř nikdy nevyskytuje v normální sliznici, je **hyperplastický polyp (HP)** (41, 42). Jde o nejčastější gastrický polyp (či druhý nejčastější, po polypu z fundických žlázek – záleží na analyzované populaci) – v některých studiích HP reprezentuje až 75 % všech polypů žaludku (43). Jedná se o nenádorovou/reaktivní lézi, často vícečetnou, která je nejčastěji asociovaná s *H. pylori* gastritidou, autoimunitní gastritidou, reaktivní/chemickou gastropatií, gastroezofageálním refluxem a chronickým refluxem po distální resekci žaludku. HP se dále vyskytuje i při různých jiných poškozeních žaludeční sliznice, jako např. při erozích či ulceracích, CMV gastritidě, lymfocytární gastritidě, Zollinger-Ellisonově syndromu či antrální vaskulární ektázii (GAVE) (41). Může se vyskytnout kdekoli v žaludku, mírně častěji je postiženo antrum. Mikroskopicky má HP dvě složky: elongované, tortuózní a cysticky

**Obr. 4.** (A) Adenom z pylorických žlázek s intestinální metaplazií a kombinovanou dysplazií intestinálního a foveolárního typu. (B) Adenom je tvořený těsně nakupenými žlázkami s nízkými kolumnárními buňkami a světle eozinofilní cytoplazmou (pravá část obrázku). V levé části obrázku „low-grade“ dysplazie foveolárního typu



dilatované foveoly vystlané hyperplastickým mucinózním epitelem a edematózní stroma se smíšeným zánětlivým infiltrátem, ve kterém mohou být přítomné svazky hladké svaloviny (což je konzistentní se slizničným prolapsem). Z hlediska histopatologické diagnostiky je důležité, že bez klinické korelace může být HP prakticky neodlišitelný od hamartogenních polypů – identický vzhled má např. juvenilní polyp, polypy v rámci Peutz-Jeghersova syndromu, syndromu Cowdenové, nebo Cronkhite-Canada syndromu. Epitel i stromální složka mohou vykazovat výrazné reaktivní/regenerativní atypie, které nesmí být zaměněny za epitelovou dysplazii nebo sarkom, příp. sarkomatoidní karcinom. Méně jak ve čtvrtině případů jsou u HP zastíženy fokusy intestinální metaplazie (41). HP byl původně považován za banální benigní lézi, v malé části hyperplastických polypů (0–8 % případů, průměrně 2,1 %) však může být nalezena dysplazie či adenokarcinom (43). Tyto karcinomy jsou většinou dobře diferencované, avšak

byly popsány i níže diferencované karcinomy a karcinomy z prstenčitých buněk (42). I když je riziko dysplazie/karcinomu v HP poměrně nízké, vždy by měla být zvažena jejich endoskopická resekce, především v případě větších HP (1–2 cm) u starších pacientů (42, 43).

### Nenádorové (hamartogenní) polypy žaludku

Hamartogenní polypy tvoří méně jak 1 % všech polypů žaludku (44). Až na výjimky jsou v hamartogenních polypech dysplastické či maligní nádorové změny vzácné, zejména pak u lézí sporadických/solitárních (43–45). V případě mnohočetného výskytu však mohou upozorňovat na různé syndromy, v rámci kterých je variabilně zvýšené riziko gastrointestinálních malignit (včetně karcinomu žaludku), stejně jako i různých extragastrointestinálních malignit (43–45). Z hlediska diagnostiky je důležité zdůraznit, že mnohé z těchto polypů mají vzájemně se překrývající morfologický vzhled a přesná

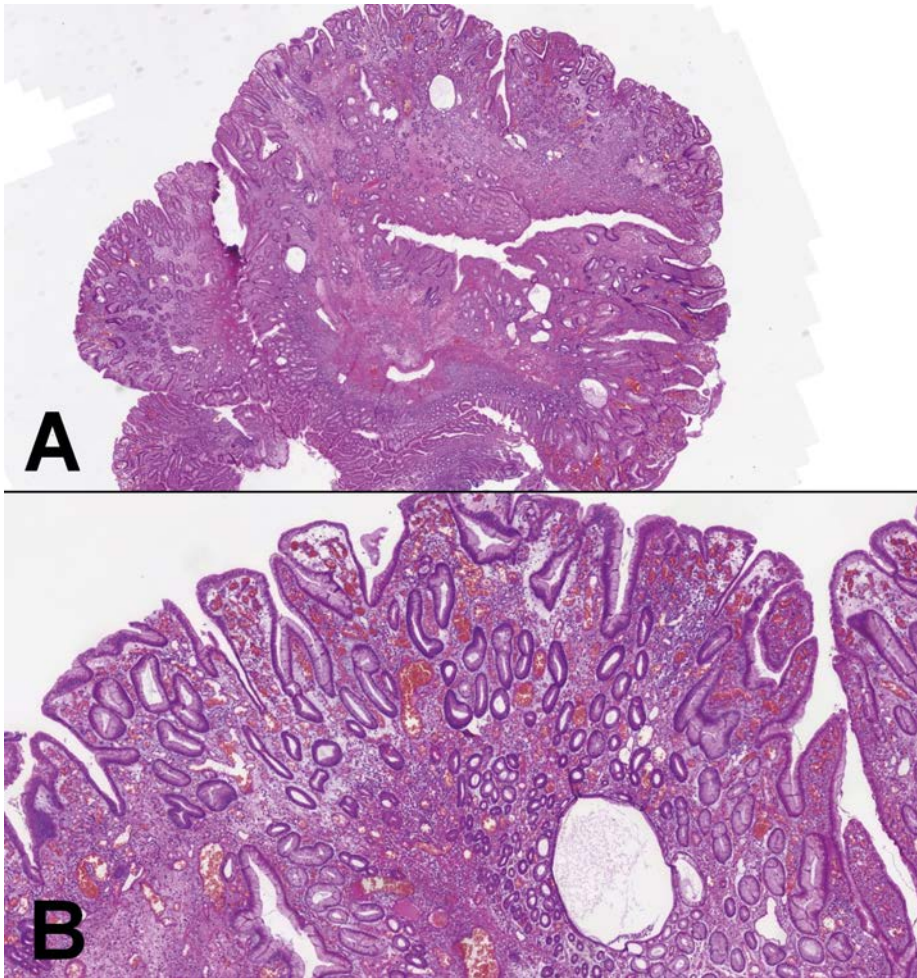
klasifikace není bez klinických údajů možná (46). Pro stanovení definitivní diagnózy příslušného syndromu je nutné genetické vyšetření indikované na základě klinických projevů a histomorfologie polypů (44).

**Polyp z fundických žlázek** (fundic gland polyp, FGP) je častá léze žaludku – v „západních“ populacích je častější než HP. Mnohočetný výskyt FGP může být asociován s užíváním inhibitorů protonové pumpy (PPI), Zollinger-Ellisonovým syndromem a syndromem familiární adenomatózní polyypózy (FAP) (45).

Polypy žaludku se vyskytují až u 60 % pacientů s FAP (resp. s klinicky mírnější oslabenou formou FAP – „attenuated FAP“), přičemž 80% polypů u těchto pacientů tvoří právě FGP. Mikroskopicky je FGP charakterizovaný dilatací až cystickou změnou žlázek těla/fundu žaludku. Na rozdíl od sporadických FGP, v polypech asociovaných s FAP může být přítomná „low-grade“ dysplazie (a to až v jedné třetině případů); „high-grade“ dysplazie nebo karcinom jsou však extrémně vzácné. Přibližně 20 % polypů vznikajících u pacientů s FAP tvoří adenomy, většina z nich (85 %) jsou adenomy gastrického foveolárního typu s „low-grade“ dysplazií a minimálním rizikem progresu do karcinomu. Dalších přibližně 15 % polypů tvoří adenomy z pylorických žlázek, s možným výskytem „high-grade“ dysplazie (do cca 15 %). Adenomy intestinálního typu jsou u „západních“ pacientů s FAP vzácné (1–2 %), častější jsou u asijských pacientů, kde je výskyt intestinálních adenomatózních polypů dávaný do souvislosti s častější infekcí *H. pylori* a atrofickou gastritidou. Celkově tak pravděpodobně „západní“ pacienti s FAP nemají významně zvýšené riziko karcinomu žaludku (45).

**„Gastric adenocarcinoma and proximal polyypsis of the stomach“ (GAPPS; adenokarcinom a polyypóza proximálního žaludku)** je FAP-asociovaný syndrom, popsán poprvé v roce 2012, charakterizovaný mnohočetnými FGP a zvýšeným rizikem vzniku adenokarcinomu žaludku, v porovnání s normální populací i pacienti s FAP (46). Provizorní diagnostická kritéria pro tento syndrom zahrnují: > 100 polypů lokalizovaných v těle/fundu žaludku (nebo > 30 polypů u příbuzného první linie pacienta se syndromem GAPPS), polypy převážně typu FGP, některé s dysplazií (či byla již přítomnost dysplazie/adenokarcinomu zachycena u příbuzného), autozomálně dominantní vzorec dědičnosti a nepřítomnost polypů

**Obr. 5.** (A) Hyperplastický polyp. (B) Tato léze je tvořená hyperplastickým foveolárním epitelem s cysticky dilatovanými žlázkami v edematózním a zánětlivě infiltrovaném stromatu. Histomorfologicky není možno spolehlivě odlišit hamartogenní polypy žaludku. Dysplastické změny v hyperplastickém polypu jsou vzácné



v duodenu a tlustém střevě. U některých pacientů s GAPPs však polypóza tlustého střeva popsána byla (48, 49), a proto pacienti s GAPPs pravděpodobně nelze úplně vyřadit z kolonoskopického skríningu (49). Klinicky je nutné vyloučit jiné příčiny polypózy, včetně terapie PPI (je potřebné zopakovat endoskopické vyšetření po vysazení léčby). Na rozdíl od FAP a jejich variant toto onemocnění není způsobené mutací genu *APC*, ale mutací promotoru 1B genu *APC*, která vede k selektivní inaktivaci exprese *APC* v žaludku, při (většinou) zachované expresi v tlustém střevě (48). První evropská rodina s GAPPs byla popsána českými autory v roce 2016 (50). U jedné z pacientek došlo ke vzniku metastatického adenokarcinomu žaludku a úmrtí ve věku 26 let, a to i přes intenzivní endoskopickou dispenzarizaci. U obou sester této pacientky (23 a 30 let) byl v profylaktické gastrektomii zachycen časný adenokarcinom (50).

U pacientů se syndromem **MUTYH-*asociované polypózy*** se polypy žaludku vyskytují v 10–33 % případů. Morfologicky jde o podobné polypy jako při FAP, ale pacienti s tímto

syndromem nemají signifikantně zvýšené riziko karcinomu žaludku (45).

Pacienti se **syndromem Peutz-Jeghers** mají polypy žaludku přibližně v jedné čtvrtině případů (44, 45). I když polypy tenkého/tlustého střeva vznikající při Peutz-Jeghers syndromu mají poměrně specifickou histomorfologii (větvené snopce hladké svaloviny, obklopující lobulární nakupení krypt), polypy žaludku jsou většinou morfologicky necharakteristické a jsou podobné hyperplastickým polypům anebo jiným hamartogenním polypům (50). Samotné Peutz-Jeghersovy polypy pravděpodobně nejsou premaligní lézí (výskyt dysplazie je extrémně vzácný), pacienti s tímto syndromem však mají významně zvýšené riziko rozvoje karcinomu žaludku – celoživotní riziko cca 15–30 % (44, 45).

**Juvenilní polyp (JP)** žaludku se může vyskytovat sporadicky či v rámci syndromu juvenilní polypózy – až 60–85 % pacientů s tímto syndromem má gastrické polypy. Histologicky jsou charakterizované hyperplastickými cystickými žlázkami a edematózním zánětlivě infiltrovaným

stromatem, povrch polypu je typicky hladký (43–45). Pacienti se syndromem juvenilní polypózy mají 10–20% celoživotní riziko vzniku karcinomu žaludku. Podobně jako u ostatních hamartogenních polypů, morfologická diagnóza gastrických JP může být obtížná a spolehlivá klasifikace polypů je bez znalosti klinického obrazu někdy až nemožná (46). Část (asi 14 %) juvenilních polypů žaludku vykazuje dysplastické změny, včetně „high-grade“ dysplazie a v malé části polypů dochází ke vzniku invazivního adenokarcinomu. JP je proto považován za *bona fide* prekurzorovou lézi karcinomu žaludku (45).

**„PTEN-hamartoma“ syndrom** je heterogenní skupina syndromů s mutací v genu *PTEN* – většinou pod obrazem syndromu Cowdenové, ale patří sem i syndrom Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus a „Proteus-like“ syndrom (44, 45). Polypy žaludku se vyskytují prakticky u všech pacientů se syndromem Cowdenové. Morfologicky se jedná o polypy připomínající hyperplastický či juvenilní polyp, ale mohou mít i jiné histologické znaky (ganglioneurom, či pouze lymfoidní hyperplazie). Charakteristickým koincidenčním nálezem je difuzní akantóza epitelu jícnu s depozity glykogenu („glycogenic acanthosis“), přítomná až u 80 % pacientů. Polypy jsou bez dysplazie, někteří pacienti však mají karcinomy žaludku – přesné riziko karcinomu ale není aktuálně známo (45).

**Cronkhite-Canada syndrom (CCS)** nepatří mezi hereditární polypózní syndromy – jedná se pravděpodobně o autoimunitní onemocnění. CCS polypy histologicky připomínají hyperplastické polypy či juvenilní polypy, na rozdíl od hamartogenních syndromů je však okolní nepolypózní sliznice žaludku zánětlivě změněná. Velmi vzácně byla v CCS polypech popsána adenomatózní dysplazie a vznik adenokarcinomu, celkově však pacienti s CCS pravděpodobně nemají zvýšené riziko karcinomu žaludku (44, 45).

## Prekurzory difuzního karcinomu

Známé jsou dvě morfologicky rozpoznatelné prekurzorové léze hereditárního difuzního karcinomu žaludku („hereditary diffuse cancer“), které je možné identifikovat přibližně u poloviny pacientů s prokázanou germinální mutací *CDH1* (ale téměř nikdy u pacientů bez této mutace): **Karcinom z prstenčitých buněk in situ** (signet-ring cell carcinoma *in situ*, syn.

„tubule neck dysplasia“) a **pagetoidní šíření prstenčitých buněk** pod zachovalým epitelem gastrických žlázek a foveol (51). U části pacientů však karcinom z prstenčitých buněk *in situ* není nalezen, a to i navzdory tomu, že časný invazivní intramukozální karcinom se dá zastihnout prakticky ve 100 % profylaktických gastrektomiích (někdy však až po vyšetření úplně celého resektátu). Předpokládá se však, že

možná je časná invaze, bez *in situ* stadia karcinomu. V praxi se s těmito lézemi patolog setká prakticky pouze v profylaktických gastrektomiích či skriningových biopsiích u pacientů s vysokou suspekci na tento syndrom. U části pacientů splňujících diagnostická kritéria není identifikovaná mutace v *CDH1*; v literatuře jsou doposud popsány tři rodiny s mutací *CTNNA1*, další potenciálně mutované geny však aktuálně

nejsou známy. Samotný výsledek histologického vyšetření pak může přispět k definitivnímu rozhodnutí o vykonání profylaktické gastrektomie (zejména u pacientů s negativním genetickým vyšetřením), přítomnost *in situ* léze z prstenčitých buněk by proto měla být vždy potvrzena specializovaným gastrointestinálním patologem (51).

## LITERATURA

- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ.* 2004; 157: 301–310.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52(24): 6735–6740.
- Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302(6788): 1302–1305.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325(16): 1132–1136.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325(16): 1127–1131.
- Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 64–78.
- Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993; 71(3): 745–50.
- Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol* 2012; 18(12): 1279–1285.
- Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J Cancer* 1993; 53(1): 70–74.
- Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(13): 2282–2289.e1–4.
- Coati I, Fassan M, Farinati F, et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21(42): 12179–1289.
- Sinning C, Schaefer N, Standop J, et al. Gastric stump carcinoma – epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(2): 133–139.
- Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015; 20(1): 25–40.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(10): 1161–1181.
- Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56(5): 631–636.
- Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(7): 1150–1158.
- Rugge M, Kim JG, Mahachai V, et al. OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk. *Int J Surg Pathol* 2008; 16(2): 150–154.
- Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(10): 1104–1111.
- Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(12): 1460–1466.
- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Virchows Arch* 2012; 460(1): 19–46.
- González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, et al. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer* 2013; 133(5): 1023–1032.
- González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(5): 953–958.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumors of the digestive system, 4th ed. Lyon: IARC 2010. 410 s.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47(2): 251–255.
- Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch.* 2003; 442(2): 99–106.
- Abraham SC, Park SJ, Lee JH, et al. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. *Mod Pathol* 2003; 16(8): 786–795.
- Abraham SC, Montgomery EA, Singh VK, et al. Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(10): 1276–1285.
- Park DY, Srivastava A, Kim GH, et al. Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(4): 524–533.
- Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis* 2008; 40(8): 641–649.
- Sharma P, Montgomery E. Gastrointestinal dysplasia. *Pathology* 2013; 45(3): 273–285.
- Valente P, Garrido M, Gullo I, et al. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. *Gastric Cancer* 2015; 18(4): 720–728.
- Shin N, Jo HJ, Kim WK, et al. Gastric pit dysplasia in adjacent gastric mucosa in 414 gastric cancers: prevalence and characteristics. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(7): 1021–1029.
- Agoston AT, Odze RD. Evidence that gastric pit dysplasia-like atypia is a neoplastic precursor lesion. *Hum Pathol* 2014; 45(3): 446–455.
- Kim A, Ahn SJ, Park do Y, et al. Gastric crypt dysplasia: a distinct subtype of gastric dysplasia with characteristic endoscopic features and immunophenotypic and biological anomalies. *Histopathology* 2016; 68(6): 843–849.
- Vieth M, Kushima R, Borchard F, et al. Pyloric gland adenoma: a clinico-pathological analysis of 90 cases. *Virchows Arch* 2003; 442(4): 317–321.
- Vieth M, Vogel C, Kushima R, et al. Pyloric gland adenoma—how to diagnose? *Cesk Patol* 2006; 42(1): 4–7.
- Chen ZM, Scudiere JR, Abraham SC, et al. Pyloric gland adenoma: an entity distinct from gastric foveolar type adenoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(2): 186–193.
- Vieth M, Montgomery EA. Some observations on pyloric gland adenoma: an uncommon and long ignored entity! *J Clin Pathol* 2014; 67(10): 883–890.
- Chlumská A, Waloschek T, Mukenšabl P, et al. Pyloric gland adenoma: a histologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 23 cases. *Cesk Patol* 2015; 51(3): 137–143.
- Lee SE, Kang SY, Cho J, et al. Pyloric gland adenoma in Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(6): 784–792.
- Jain R, Chetty R. Gastric hyperplastic polyps: a review. *Dig Dis Sci* 2009; 54(9): 1839–1846.
- Ahn JY, Son DH, Choi KD, et al. Neoplasms arising in large gastric hyperplastic polyps: endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc* 2014; 80(6): 1005–1013.
- Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000; 437(6): 581–590.
- Vyas M, Yang X, Zhang X. Gastric Hamartomatous Polyps—Review and Update. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016; 9: 3–10.
- Brosens LA, Wood LD, Offerhaus GJ, et al. Pathology and genetics of syndromic gastric polyps. *Int J Surg Pathol* 2016; 24(3): 185–199.
- Lam-Himlin D, Park JY, Cornish TC, et al. Morphologic characterization of syndromic gastric polyps. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(11): 1656–1662.
- Worthley DL, Phillips KD, Wayne N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61(5): 774–779.
- Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98(5): 830–842.
- McDuffie LA, Sabesan A, Allgäuer M, et al.  $\beta$ -Catenin activation in fundic gland polyps, gastric cancer and colonic polyps in families afflicted by 'gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach' (GAPPS). *J Clin Pathol* 2016; 69(9): 826–833.
- Repak R, Kohoutova D, Podhola M, et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2016; 84(4): 718–725.
- van der Post RS, Vogelgar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52(6): 361–374.