

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

# **DISERTAČNÍ PRÁCE**

MUDr. David Šmíd

Plzeň 2016



Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Chirurgická klinika

PREDIKTIVNÍ A  
PROGNOSTICKÉ FAKTORY  
NÁDORU ŽALUDKU

Disertační práce

David Šmíd

školitel: Doc. MUDr. Tomáš Skalický Ph.D.

Plzeň 2016



## **Prohlášení k autorství**

Předkládaná práce byla vypracována samostatně pod vedením školitele Doc. MUDr. Tomáše Skalického Ph.D. Práce je rozdělena do dvou částí. První část - teoretická - čerpá z literárních dat, všechny použité literární zdroje jsou řádně ocitovány a seznam zdrojů je uveden na konci práce. Druhá část - experimentální - sumarizuje výsledky vlastního experimentu. Experiment byl proveden ve spolupráci s kolegy z Chirurgické kliniky, z Šiklova patologicko – anatomického ústavu, z Onkologické kliniky a s kolegy z oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice v Plzni. Dále se na experimentu podíleli kolegové z ústavu biologie a z ústavu lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty v Plzni.

Souhlasím s půjčováním disertační práce.

# Obsah

## I. část - teoretická

Prohlášení k autorství.....	4
1. Poděkování.....	4
2. Abstrakt .....	6
3. Summary.....	8
4. Úvod.....	11
5. Cíl disertační práce.....	14
6. Anatomie a fyziologie žaludku .....	15
6.1 Anatomie žaludku.....	15
6.2 Fyziologie žaludku.....	18
7. Definice .....	21
8. Historie .....	22
9. Epidemiologie .....	25
10. Klasifikace .....	33
10.1 Klasifikace dle Lauréna.....	33
10.2 Klasifikace dle WHO (World Health Organisation).....	34
10.3 Bormannova klasifikace.....	35
10.4 Klasifikace dle Stouta.....	36
10.5 Klasifikace dle Minga.....	37
10.6 Klasifikace dle Japonské endoskopické společnosti.....	37
10.7 TNM klasifikace.....	45
11. Rizikové faktory.....	49
11.1 Helicobacter pylori.....	49
11.2 Sůl.....	50
11.3 Kouření (nikotinizmus).....	50
11.4 Alkohol.....	51
11.5 Příjem stravy s nízkým obsahem vlákniny.....	51
11.6 Body mass index (BMI).....	52
11.7 Nitrosaminy.....	52
11.8 Socioekonomická úroveň.....	53
11.9 Rodinný výskyt.....	53

11.10 Léze žaludeční sliznice.....	53
11.11 Infekce virem Epstein-Barrové (EBV).....	54
12. Klinická stádia.....	55
13. Diagnostika .....	56
13.1 Klinický obraz.....	56
13.2 Endoskopické vyšetření.....	57
13.3 Zobrazovací metody.....	59
13.4 Bioptické vyšetření.....	60
13.5 Laparoskopie.....	60
14. Léčba.....	61
14.1 Endoskopická léčba.....	62
14.2 Chirurgická léčba.....	65
14.3 Onkologická léčba.....	80
14.4 Symptomatická léčba.....	83
15. Screeningové programy.....	89
16. Probíhající výzkum.....	91
<b>II. část - experiment .....</b>	<b>96</b>
1. Cíle projektu.....	97
2. Úvod.....	98
3. Pracovní hypotéza .....	99
4. Metodika.....	102
4.1 Soubor nemocných.....	102
4.2 Tkáňové vzorky.....	103
4.3 Izolace.....	103
4.4 Kvantifikace exprese protein kódujících genů.....	104
4.5 Kvantifikace exprese mikroRNA.....	104
4.6 Statistické zpracování.....	106
5. Výsledky.....	107
5.1 Zhodnocení prediktivního významu genové exprese.....	107
5.2 Zhodnocení prognostického významu genové exprese.....	109
5.3 Stanovení mikroRNA z tkáňových vzorků.....	110
5.4 Zhodnocení prognostického významu mikroRNA.....	110
5.5 Zhodnocení prediktivního významu mikroRNA.....	114

5.6 Možnosti využití mikroRNA pro časnou detekci kancerogeneze.....	121
6. Diskuze k experimentální části .....	122
<b>III. část - Diskuze a závěr k disertační práci.....</b>	<b>125</b>
1. Diskuze .....	126
2. Závěr.....	132
3. Seznam použitých zkratk .....	133
4. Literatura.....	135
5. Publikační činnost autora.....	148
5.1 Přednášky.....	148
5.2 Publikace.....	153
6. Přílohy .....	156
6.1 Seznam obrázků.....	156
6.2 Seznam tabulek.....	157

## 1. Poděkování

V úvodu bych chtěl poděkovat všem lidem, bez jejichž přispění a pomoci by tato práce nikdy nevznikla.

Na prvním místě bych rád poděkoval panu Prof. MUDr. Vladislavu Třeškovi, DrSc. za kontrolu mojí disertační práce a možnost dlouhodobě pracovat pod jeho vedením na Chirurgické klinice v Plzni, což mě velmi profesně obohatilo a také mi zde bylo umožněno sepsání této práce.

Zároveň bych chtěl velmi poděkovat svému školiteli a současně učiteli chirurgie Doc. MUDr. Tomáši Skalickému, Ph.D. za podnět k našemu výzkumu, který vyústil ve vytvoření této práce. Také bych mu rád poděkoval za mnoho cenných rad a předání jeho vlastních zkušeností, které mě posunuly vpřed nejen při práci chirurga.

Na dalším místě chci poděkovat kolegovi a mému příteli MUDr. Petru Novákovi, Ph.D. za jeho cenné rady a zkušenosti, které mi předal a neustále předává. Také díky němu jsem se naučil mnohé z toho, co denně používám v každodenní praxi a co jsem využil při našem výzkumu. Jeho práce a přístup je mi velkým vzorem, a to nejen pracovním.

Velké díky patří celému řešitelskému týmu, který se podílel na výzkumné činnosti. Jmenovitě do týmu patří RNDr. Martin Pešta, Ph.D. z Ústavu biologie LF UK v Plzni, MUDr. Vlastimil Kulda z Ústavu lékařské chemie a biochemie LF UK v Plzni, Doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D. z Ústavu patologie FN a LF UK v Plzni, MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D. z Onkologické kliniky FN a LF UK v Plzni a kolegové z Chirurgické kliniky FN a LF UK v Plzni MUDr. Daša Kubačková a MUDr. Jan Doležal. Nezbytné statistické zhodnocení a velmi přínosné komentáře k výsledkům zajistil Doc. RNDr. Ladislav Pecen, CSc. Bez pečlivé a mravenčí práce všech uvedených členů týmu by náš společný projekt nikdy nevznikl a také by nevznikla ani tato práce.

V neposlední řadě musím poděkovat svojí rodině, jmenovitě partnerce Vlastě a dceři Kateřině, za podporu a zejména za trpělivost, neboť k provedení našeho experimentu a napsání této práce jsem potřeboval čas, který bych jinak mohl věnovat jim.



Tato práce byla finančně podpořena grantem IGA MZ NT14227-3/2013.

## 2. Abstrakt

### Prediktivní a prognostické faktory nádoru žaludku

Šmíd D.

Chirurgická klinika FN Plzeň a LF UK v Plzni.

**Úvod:** Karcinom žaludku patří dlouhodobě mezi nádory s nejhorší prognózou. Bohužel většina nemocných přichází v pokročilém stádiu onemocnění a jsou tedy léčeni paliativně. Nemocní se stejným typem nádoru a ve stejném stádiu onemocnění a podanou stejnou chemoterapií mají různé přežití, což může být zapříčiněno různou expresí vybraných genů, které zasahují do mechanismu účinku cytostatika. Stanovení těchto genů či mikroRNA, které tyto geny regulují, by mohlo být využito jako prediktivní faktor pro předpověď efektu podané chemoterapie.

Stanovení některých mikroRNA, případně v kombinaci s vhodnými plazmatickými faktory by mohlo být využito jako prognostický faktor nemocných s karcinomem žaludku. Také je zde možnost využití této kombinace pro časný záchyt probíhající kancerogeneze.

**Cíl:** Cílem je ověřit možnost využití genové exprese vybraných genů a některých mikroRNA v nádorové tkáni jako prognostický faktor, a nebo jako prediktor pro léčebný efekt chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku.

**Metodika:** Retrospektivně jsme zhodnotili soubor 1258 nemocných s karcinomem žaludku, kteří prošli naším pracovištěm během 14 let. Vybrali jsme soubor 54 nemocných, kteří nepodstoupili resekční výkon a byla jim podána chemoterapie (podmínky predikce). U těchto nemocných jsme v parafínem fixovaných tkáňových vzorcích stanovili expresi celkem 33 různých mikroRNA a 4 genů. Získaná data jsme dali do vzájemné souvislosti s typem podané chemoterapie, délkou přežití a času do progresu onemocnění.

**Výsledky:** Podařilo se nám prokázat prediktivní význam miR181b, miR150, miR192 a miR 342 pro 5 - Fluorouracil a Capecitabin. Také se podařilo prokázat prediktivní význam miR221, miR224, miR520 a miR375 pro

platinové deriváty. Prokázali jsme prediktivní význam stanovení genu thymidylat synthasy v nádorové tkáni pro léčebný efekt platinových derivátů.

Na podkladě námi získaných výsledků můžeme konstatovat, že stanovení exprese miR150, miR342, miR224 a stanovení genové exprese ERCC1 RT2 lze využít jako prognostický faktor u nemocných s karcinomem žaludku.

**Diskuze:** Možnost využití prediktivního významu miRNA je nutno ověřit také u resekovaných nemocných, neboť u těchto nemocných cílí podaná chemoterapie na reziduální buňky v těle nemocného. Výsledky publikovaných studií ukazují, že některé fenotypové vlastnosti buněk vycestovaných z primárního nádoru se liší od vlastností buněk mateřského karcinomu. Nově lze také stanovit miRNA z periferní krve nemocných, což významně zjednoduší stanovení, ale je potřeba ověřit srovnání hladin miRNA v nádorové tkáni s hladinou v periferní krvi. Také se nabízí možnost využití stanovení miRNA s kombinací s jinými sérovými faktory k detekci časně kancerogeneze, ale zde se nabízí celá řada otázek, na které je nutno odpovědět ještě předtím, než budeme moci učinit jasné závěry.

**Závěr:** Stanovení mikroRNA je jistě velmi slibné a nabízí do budoucna velké možnosti. Využití exprese vybraných mikroRNA přímo v nádorové tkáni může sloužit jako prediktivní i prognostický faktor u nemocných s karcinomem žaludku. Stejně tak lze využít stanovení genové exprese některých genů. Díky předpovědi efektu podané chemoterapie můžeme dopředu odlišit nemocné, kteří budou profitovat z podání chemoterapie. Ostatní nemocné ušetříme zbytečnému podání nefunkční chemoterapie, čím by došlo ke zhoršení kvality života nemocných a současně k navýšení celkových nákladů na léčbu.

Práce podpořena grantem IGA MZ NT14227

### 3. Summary

Predictive and prognostic factors in gastric cancer

Šmíd D.

Surgical clinic of University Hospital in Pilsen and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague.

**Introduction:** Gastric cancer is one of malignant diseases which have the worst prognosis. Unfortunately, there are most patients with advanced-stage disease who have to be treated in a palliative way. Patients suffered from the same type of tumor, being at the same stage of disease and treated with the same chemotherapy have various rates of survival, which can be caused by diverse expression of selected genes impacting on the mechanism of cytostatic effects. The determination of these genes or microRNAs which regulate these genes could be used as a predictive factor for prediction of effects of administered chemotherapy. The determination of some microRNAs, or in the combination with suitable plasmatic factors, could be used as a prognostic factor for patients with gastric cancer. It is also possible to use this combination for early diagnosis of cancerogenesis

**Object:** The aim is to verify the possibility to use expression of selected genes and some microRNAs in tumor tissue as a prognostic factor or a predictor for therapeutic effects of chemotherapy in patients with gastric cancer.

**Methodology:** We retrospectively evaluated the group of 1258 patients with gastric cancer who had been treated in our department in the course of fourteen years. We selected 54 patients who had not undergone resection surgery and had been administered chemotherapy (conditions for predixtion). These patients were determined expression of 33 various microRNAs and 4 genes in paraffin-embedded tissue samples in. Afterwards, these obtained

data were in connection with the type of chemotherapy, the length of survival and time to progression.

**Results:** We succeeded in proving predictive significance of miR181b, miR150, miR192 and miR 342 for 5-fluorouracil and capecitabine as well as predictive significance of miR221, miR224, miR520 and miR375 for platin derivatives. We proved predictive significance of the thymidylate synthase gene in tumor tissue for therapeutic effects of platin derivatives. On the basis of results obtained by us, we can state that the determination of expression of miR150, miR342, miR224 and the determination of gene expression of ERCC1 RT2 can be used as a prognostic factor in patients with gastric cancer.

**Discussion:** It is necessary to verify the possibility to use predictive significance of miRNAs in patients after resection, too because in these patients, this administered chemotherapy is targeted at residual cells in their bodies. Results of published study works show that some phenotypic features of cells which left a primary tumor differ from features of cells of the original tumor. Nowadays, it is also possible to determine miRNAs in the peripheral blood, which can significantly make the determination much easier. However, there is a need to compare miRNA levels in tumor tissue with peripheral blood level. Besides, miRNAs can be determined with the combination with other serum factors to detect early cancerogenesis. Here are numerous questions which have to be replied before determining right conclusions.

**Conclusion:** The determination of microRNAs is certainly very auspicious and means a great chance for the future. Use of expression of selected microRNAs directly in tumor tissue can serve as a predictive and prognostic factor in patients with gastric cancer. It is possible to use the determination of expression of some genes in the same way, too. Thanks to prediction of effects of given chemotherapy, we can differ the patients who will profit from chemotherapy administered to them. The other patients will avoid useless administration of chemotherapy for whom it is not effective

and which could make quality of their lives worse and increase total treatment costs.

Supported by Grant IGA MZ NT14227

## 4. Úvod

Karcinom žaludku je maligní onemocnění, které dlouhodobě a celosvětově patří mezi nejčastější nádorová onemocnění postihující člověka. Nejčastější výskyt tohoto onemocnění se dlouhodobě udává v Japonsku, v Číně, v zemích Jižní Ameriky a ve východní Evropě. Naopak dlouhodobý mírný pokles výskytu karcinomu žaludku pozorujeme ve vyspělých zemích, jako jsou Spojené státy americké či západní a střední Evropa. Neustále však platí, že tímto onemocněním trpí více muži než ženy, a to v poměru 2:1. Četnost výskytu tohoto onemocnění v populaci je závislá na věku, nárůst incidence je přímo úměrný pokročilosti věku nemocného. Ze statistiky vyplývá, že nejvyšší výskyt karcinomu žaludku je u lidí v sedmém decenniu života, naopak vzácný je výskyt u lidí pod 30 let. V roce 2011 byla v České republice průměrná incidence karcinomu žaludku 14,7 onemocnění na 100 000 obyvatel, ve skupině obyvatel mezi 70. a 84. rokem života je udávaná incidence 68,2 případu na 100 000 obyvatel. Dlouhodobě však platí, že většina onemocnění je diagnostikována ve 4. stádiu nemoci, což významně zhorší prognózu nemocných. Prognóza pacientů s karcinomem žaludku je nejvíce ovlivněna pokročilostí onemocnění. U časného karcinomu žaludku se pětileté přežití nemocných pohybuje v rozmezí 60 – 90 %, oproti tomu pětileté přežití nemocných s pokročilým karcinomem žaludku se udává mezi 5 – 20%. [1–6]

Velkým problémem u karcinomu žaludku je dlouhé bezpříznakové období nemoci, což je často příčinou pozdní diagnostiky. V Evropě ani v USA zatím neexistuje účinný screeningový program. Z tohoto důvodu je diagnostika časných stádií nemoci spíše náhodná nebo je výsledkem výborné práce gastroenterologů u rizikových skupin lidí. V současné době probíhají studie zabývající se využitím různých tkáňových markerů, které by mohly sloužit jako indikátor časně kancerogeneze u rizikových nemocných. Tím by bylo možné odlišit

pacienty s maligním onemocněním od nemocných s onemocněním benigním. [7] Aktuálně je základním a nejdůležitějším nástrojem na poli diagnostiky endoskopické vyšetření horní části zažívacího traktu – esofagogastroduodenoskopie. Samozřejmě součástí endoskopického vyšetření je odběr tkáně pro následné histopatologické vyšetření. [8]

Základním předpokladem úspěšné léčby karcinomu žaludku je provedení radikálního chirurgického zákroku s dosažením R0 resekce, bez kterého je léčba vždy paliativní. V současné době s ohledem na onkologickou radikalitu přicházejí v úvahu jen tři operační zákroky: totální gastrektomie, subtotální gastrektomie a resekce distálního jícnu a kardie. Součástí všech výkonů je minimálně lymfadenektomie v kompartmentu D1. Bohužel díky pozdní diagnostice pokročilého stádia onemocnění je většina nemocných léčena paliativně. U řady nemocných je nádor inoperabilní, což je dáno lokální pokročilostí s prorůstáním do okolních struktur, což může být technicky limitující. Další příčinou neprovedení radikálního zákroku je přítomnost vzdálených metastáz, které se zjistí až v průběhu operace. Velmi často se jedná o peritoneální rozsev či přítomnost jaterních metastáz. [1,4,5]

U některých nemocných je v závislosti na celkovém stavu a přítomnosti komorbidit indikována paliativní onkologická léčba. Onkologická léčba může být v podobě chemoterapie či konkomitantní chemoradioterapie. Dále je často indikována onkologická léčba u nemocných po chirurgickém zákroku. Benefit nemocného z podání chemoterapie byl prokázán řadou klinických studií. [8–10] Z dlouhodobého pozorování však můžeme říci, že se různí léčebný efekt podané chemoterapie liší u nemocných, kterým je podána stejná léčba, mají stejný typ nádoru a jsou ve stejném stádiu nemoci. Příčinou tohoto rozdílu může být různá exprese vybraných genů v ponechané nádorové tkáni, které se podílejí na mechanismu účinku chemoterapeutika. Přestože byla publikována celá řada studií zabývajících se touto problematikou u jiných nádorů člověka, není doposud znám jednoznačný vztah mezi genovou



expresí vybraných genů a léčebným efektem podané chemoterapie  
u karcinomu žaludku. [11–17]

## 5. Cíl disertační práce

Základním cílem této disertační práce je detailní poznání vztahu mezi genovou expresí genů thymidylate synthasy (TS), breast cancer type I. (BRCA1), excision repair cross complementation group 1 (ERCC1) a ERBB2 (původní název erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, synonymem je také HER2 – human epidermal growth factor receptor 2) a efektem podané chemoterapie založené na 5-fluorouracilu, capecitabinu, epirubicinu, antracyklinů a platinových derivátů. Výsledkem by mělo být stanovení prediktivního významu genové exprese uvedených genů v nádorové tkáni pro předpověď léčebného efektu podané chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku. Těchto výsledků by mohlo být použito u neoperovaných pacientů s karcinomem žaludku. Cílem je odlišit nemocné, kteří budou profitovat z podané chemoterapie, od těch, u kterých nelze léčebný efekt podané chemoterapie očekávat. V důsledku podané neúčinné chemoterapie by mohlo dojít pouze ke zhoršení kvality života nemocných.

Práce je založena na vlastním experimentu, který byl proveden na našem pracovišti na podkladě publikovaných studií v odborné literatuře.

V případě, že se podaří bezpečně poznat prediktivní význam exprese vybraných genů v nádorové tkáni, mohli bychom u vybraných nemocných cíleně uzpůsobit složení podané chemoterapie, a tím zvýšit její léčebný efekt. Personifikovaná onkologická léčba může být nejen velkým medicínským přínosem, ale i nástrojem, jak zvýšit cost benefit ekonomicky nákladné onkologické léčby.

## 6. Anatomie a fyziologie žaludku

Přestože se nejedná o popisnou anatomickou ani fyziologickou práci, považuji pro pochopení některých souvislostí a principů, které souvisejí s léčbou karcinomu žaludku, za nezbytné stručně popsat některé skutečnosti.

### 6.1 Anatomie žaludku

Žaludek je nepárový orgán zažívacího traktu, který se nachází v dutině břišní pod levou klenbou brániční. Začíná přechodem z jícnu a končí přechodem v dvanáctník. Na přední stěnu břišní se promítá z části do levého podžebří a z části do středního epigastria. Žaludek má tvar zahnutého vaku, na němž rozlišujeme jeho jednotlivé části. Z přední a zadní stěny žaludku vycházejí závěsy žaludku. Kardie (česlo), což je místo přechodu jícnu v žaludek, kde se také nachází dolní jícnový svěrač. Na sliznici kardie je jasně patrná ostrá, klikatá hranice, kde přechází dlaždicový epitel jícnu v cylindrický epitel žaludku – gastroesofagická junkce. Tato oblast má velký význam pro endoskopickou diagnostiku některých onemocnění, zejména prekanceróz (např. Barrettův jícen). [18] Zásadní význam má tato oblast, resp. umístění nádoru v této oblasti pro stanovení rozsahu chirurgického zákroku. [1,4,19] Vlevo od kardie pod bránicí se nachází fundus žaludku, jenž plynule kaudálně přechází v tělo žaludku (corpus) a směřuje mediálně a doprava přes střední čáru, kde přechází v antrum pylori a vlastní pylorus, který obsahuje cirkulární svěrač. Zde žaludek končí a zažívací trakt dále pokračuje duodenem (dvanáctníkem). Na těle žaludku rozlišujeme velké (vlevo, laterálně) a malé (vpravo, mediálně) zakřivení (curvatura major et minor). Na malém zakřivení je výrazná incisura angularis, která značí místo přechodu těla žaludku v antrum pylori, což je místo, kde funkčně začíná výtokový trakt žaludku. Pro klinický význam se antrum pylori a vlastní pylorus propojují v tzv. antrumpylorický segment. Také tato oblast, resp. uložení nádoru v této oblasti, má velký význam pro určení rozsahu nejen radikální chirurgické operace, nýbrž i pro výkony paliativní (spojkové operace, metalické stenty). [1,4,5,19,20] Polohu žaludku zajišťují dva žaludeční závěsy, což jsou duplikatury peritonea, které pokračují ze

serózního povlaku žaludku a v nichž je tuk, cévní zásobení žaludku a lymfatický systém žaludku. Tyto dva závěsy spojují žaludek s okolím. Jedním závěsem je velká předstěra (omentum majus), která vybíhá z velké křivky žaludku a pokračuje na kolon transversum, s níž srůstá (tzv. gastrokolické ligamentum), a dále pokračuje za přední stěnou břišní kaudálně rozprostřené přes střevní kličky. Další srůst velkého omenta a hilu sleziny tvoří gastrolienální ligamentum. Druhým závěsem žaludku je malá předstěra (omentum minus), jež vybíhá z malé křivky a fixuje žaludek ke spodní ploše jater. Větší klinický význam omenta má velká předstěra fungující jako tzv. strážce dutiny břišní. V případě výskytu zánětu, nádoru či jiné patologie v dutině břišní dochází k samovolné migraci omenta do těchto míst a k ohraničení probíhajícího patologického procesu, což vede často k vytvoření pevných srůstů. Další funkcí velkého omenta je zvětšení resorpční plochy dutiny břišní, což má význam pro šíření diseminovaných peritoneálních metastáz. A v neposlední řadě nesmíme opomenout přítomnost lymfatických cév a zejména uzlin ve velkém omentu, což má opět význam pro šíření metastáz lymfatickým systémem. Proto u řady radikálních výkonů doplňujeme omentektomií. [1,4,5,20–22] Cévní zásobení žaludku a jeho znalost má zásadní význam pro provedení chirurgického zákroku. Je zapotřebí mít na paměti, že kurativní výkon musí být dostatečně radikální, je nutné odstranit příslušnou část žaludku s nádorem plus spádový lymfatický systém, který se nachází mimo jiné podél velkých cévních svazků, a současně zajistit dostatečné cévní zásobení ponechaných částí žaludku. Je třeba také myslet na možné perivaskulární šíření nádoru. [1,4,5,19] Cévy pro žaludek jsou větve truncus coeliacus: arteria gastrica sinistra, arteria hepatica communis a arteria lienalis. Existují různé variability, kdy některé cévy odstupují z kmene arteria mesenterica superior – cca 18% případů. Výživu žaludku zajišťují dva tepenné oblouky, které lemují velkou a malou křivku žaludku. Při malé křivatuře probíhá oblouk tvořený arteria gastrica sinistra a arteria gastrica dextra, která je větví arteria hepatica propria (2/3 případů) nebo communis (1/3 případů). Při velké křivatuře probíhá arteriální oblouk tvořený arteria gastroepiploica sinistra (větev arteria lienalis) a arteria gastroepiploica dextra (větev arteria gastroduodenalis). K fundu a tělu žaludku skrze ligamentus gastrolienale

vybíhají krátké arteriae gastricae breves, což jsou přímé větve arterie lienalis. Vlastní stěna žaludku je velmi dobře prokrvená, což zajišťují tři navzájem propojené cévní pleteně: submukózní, svalová a subserózní. Tepny doprovázejí stejnojmenné žíly, které ústí do vena portae a jejich přítoků. [20]

Lymfatický systém žaludku začíná pletení lymfatických kapilár a kolektorů, jež tvoří stejné pleteně jako cévy a doprovázejí je. Existují čtyři skupiny lymfatických cév, které sbírají lymfu z přední a zadní plochy žaludku a mezi nimiž existuje řada spojek. Po výstupu ze subserózní pleteně se již nacházejí četné lymfatické uzliny, které jsou podél zásobujících tepen. Při malé křivatuře vlevo jsou nodi lymfatici gastrici sinistri, při malé křivatuře vpravo jsou nodi lymfatici gastrici dextri, při velké křivatuře vlevo se nachází nodi lymfatici gastroepiploici sinistri a vpravo při velké křivatuře nodi lymfatici gastroepiploici dextri. Mezi další skupiny uzlin, kam odtéká lymfa z příslušných částí žaludku, patří nodi lymphatici pancreaticolienalis (podél vena lienalis) – lymfa z oblasti těla a fundu žaludku, do nodi lymphatici pylorici (za pylorem při hlavě pankreatu) – lymfa v oblasti antrumpyloru a duodena. Ze všech uvedených uzlin odtéká většina lymfy do lymfatického systému podél truncus coeliacus (nodi lymphatici coeliaci). V některých případech může téct lymfa nejprve do uzlin podél arteria mesenterica superior a do uzlin pod játry a poté až do uzlin podél arteria mesenterica superior. Z některých subhepatálních lymfatických uzlin jsou přímé spojky do uzlin předního mediastina. [20]

Znalost umístění lymfatických uzlin je nutná pro pochopení možného šíření nádoru a také pro správné provedení lymfadenektomie. Pro klinickou praxi má význam rozdělení lymfatických uzlin zajišťující drenáž žaludku do tří kompartmentů dle japonské klasifikace JRSGC – blíže kapitola 12.1.2 Chirurgická léčba. Zatím žádná z provedených studií neprokázala přínos využití principu sentinelové uzliny. [1,4,5,9,19,23,24] Pro možnost přímého prorůstání nádoru do sousedních orgánů a struktur je důležitá topografická znalost příslušné oblasti. V ojedinělých případech při vyloučení vzdálené generalizace je možné provést multiviscerální resekci en block. Přední plocha žaludku naléhá zčásti na spodní plochu levého jaterního laloku, levou brániční klenbu a na zadní plochu přední stěny břišní. Zadní plocha

žaludku naléhá na slinivku, zčásti na levou ledvinu a nadledvinu, slezinný hilus, brániční klenbu a na mesocolon transversum. Někdy může dolní hrana žaludku naléhat přímo na colon transversum. Limitující je jistě infiltrace do velkých cévních struktur, jako je truncus celiacus nebo arteria mesenterica superior. [20,25]

## 6.2 Fyziologie žaludku

Pro zajištění správné funkce všech tělesných systémů je zapotřebí dostatečný příjem živin z vnějšího prostředí. Na této funkci se významně podílí zažívací trakt, jehož součástí je i žaludek. Pro potřeby pochopení problematiky nádorového onemocnění je nutná základní znalost principů funkce žaludku. Žaludek má několik funkcí, kterými se podílí na činnosti zažívacího systému. Funguje jako rezervoár potravy, dochází zde k jejímu mechanickému zpracování i k trávení některých živin. K tomu, aby mohly být živiny tráveny, je zapotřebí přítomnost nízkého (kyselého) pH a trávících enzymů. Obojí je zajištěno přítomností žaludeční šťávy, jež se tvoří v různých typech žláz, které jsou v žaludeční sliznici. Hodnota pH žaludeční šťávy kolísá v závislosti na příjmu potravy v rozmezí 4,0 – 1,0. Denně se vytvoří v průměru 1000 – 2500 ml žaludeční šťávy. Ve fundu a v těle žaludku se ve stěně nacházejí parietální buňky, které produkují HCl, a vnitřní faktor, jenž je potřeba ke vstřebávání vitamínu B12. Dále jsou zde hlavní buňky produkující pepsinogen a žaludeční lipázu, buňky krčků žláz tvoří lipázu a hlen. Kromě toho se v žaludeční sliznici fundu a těla vyskytují mucinózní buňky, které produkují hlen a secernují do žaludku  $\text{HCO}_3^-$ . V kardií a v pyloru jsou tubulární žlázy, jež tvoří hlen. V antrumpylorické části je vysoká koncentrace tzv. G buněk, které tvoří hormon gastrin. Také se tu nacházejí mucinózní buňky, jež vytvářejí stejně jako v těle žaludku hlen, ale zde místo  $\text{HCO}_3^-$  tvoří pepsinogen. Sliznice antrumpylorické části obsahuje ještě D buňky produkující somatostatin a ECL buňky, které produkují histamin. Nízké pH žaludeční šťávy má vícenásobný význam. Kyselé prostředí zajišťuje přeměnu neúčinných prekurzorů enzymů na účinné (pepsinogen na pepsin), je rovněž zapotřebí pro správnou funkci pepsinů, má ochranný efekt na vitamín C, přeměňuje některé nevstřebatelné látky na vstřebatelné ( $\text{CaCO}_3$  na  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  na  $\text{Fe}^{2+}$ ), má baktericidní

účinek a způsobuje bobtnání vaziva, denaturaci bílkovin a rozvolňování svalových snopců, což je nezbytné pro další trávení. Sekrece HCl, a tím regulace kyselosti žaludeční šťávy je řízena na několika úrovních – stimulace tvorby HCl je zajištěna hormonálně pomocí gastrinu, parasympatickým mediátorem acetylcholinem a lokálním mediátorem histaminem. Naopak inhibice sekrece HCl je zajištěna somatostatinem, který se uvolňuje v antrumpylorické oblasti při poklesu pH pod 3, dále dochází k útlumu sekrece ECL buněk, které secernují histamin. Při průchodu kyselého obsahu bulbem duodena do další části zažívacího traktu se aktivuje reflex, který způsobí sekreci CG reaktivního peptidu, sekretinu, žaludečního inhibičního peptidu, cholecystokininu, a všechny tyto působky mimo jiné tlumí sekreci HCl. Do tohoto složitého systému regulačních mechanismů lze zasáhnout různými způsoby. Výsledkem pak může být funkční porucha, která se při dlouhodobém působení může podílet na kancerogenezi. Za významný faktor mající podíl na vzniku prekanceróz je narušení rovnováhy mezi sekrecí HCl a sekrecí ochranného hlenu, který pokrývá slizniční povrch buněk. Také dlouhodobý pokles pH v některých lokalitách (distální jícen, kardie, antrumpylorická část) může mít za následek vznik buněčných dysplazií a metaplazií, což je považováno za prekancerózu. Významným rizikovým faktorem je infekce *Helicobacter pylori*, jenž proniká k bazální vrstvě buněk žaludeční sliznice a lokálně narušuje pH, což má stejný dlouhodobý efekt jako nadprodukce HCl. Rovněž i některé resekční zákroky na žaludku způsobují funkční poruchy, jejichž důsledkem je dlouhodobá změna pH, což opět může vést ke zvýšenému riziku kancerogeneze, např. ke vzniku karcinomu žaludku v resekčním pahýlu žaludku řadu let po předchozí operaci (např. po resekcii pro vředovou chorobu). [9,21–23,26]

Kromě trávení potravy funguje žaludek jako rezervoár potravy. Dále dochází v žaludku k jejímu mechanickému zpracování a v neposlední řadě zajišťuje žaludek posun tráveniny do další části zažívací trubice, do duodena. Stejně jako v ostatních částech zažívacího traktu, tak i na žaludku můžeme rozeznat tři typy pohybů, které zajišťuje masivní vrstva svaloviny ve stěně žaludku. Propulzivní pohyby zajišťují kontrolovaný pohyb obsahu žaludku aborálním směrem, triturační pohyby rozmělnění

potravy na menší části (tím se zvětšuje celkový povrch, na který působí trávicí enzymy) a díky mixačním pohybům dochází k promísení obsahu žaludku se žaludeční šťávou. Nejvyšší intenzita těchto pohybů je v antrumpylorické části žaludku. Zvláštní fenomén představují relaxačně adaptivní pohyby, jež umožňují žaludku fungovat jako rezervoár potravy. V závislosti na náplni žaludku, resp. nitrožaludečním tlaku, dochází ke kontrakci nebo relaxaci žaludeční stěny, a tím se mění objem žaludku dle aktuální potřeby. Nejvíce se na této funkci podílí žaludeční fundus a tělo. Kromě zmíněného mechanismu tuto funkci modifikuje také oxid dusnatý a VIP. Souhrnně to funguje v žaludku tak, že po průchodu stravy dolním jícnovým svěračem dochází k relaxaci stěny fundu a těla, což umožní příjem i velkého objemu potravy. Zhruba asi hodinu zůstává potrava v žaludku, aniž by byla mechanicky zpracovávána a dochází k rozdělení stravy dle hustoty a tekutosti (pomyslným dnem dělicí nádoby je malá kurvatura). Při malé kurvatuře se nachází tekutá složka potravy, zatímco nejhustší části jsou při velké kurvatuře. Asi po hodině začíná odtékat tekutá strava do duodena (tzv. Waldeyerova cesta), dochází k promíchávání a rozměňování ostatní části žaludečního obsahu a k pozvolnému přesunu tráveniny do duodena, a to v závislosti na tekutosti. Poslední opouštějí žaludek tuky. Vyprazdňování žaludku je řízeno nervově (n. vagus stimuluje, sympatická adrenergní zakončení inhibují) a humorálně (hlavním stimulačním hormonem je gastrin a inhibičním sekretin). [22]

V důsledku provedení řady zejména resekčních výkonů na žaludku dochází k narušení uvedených mechanismů, a tím k poruše motility žaludku, což je příčinou vzniku řady patologických stavů, tzv. funkčních syndromů - syndrom přívodné a odvodné kličky, dumping syndrom, prodloužení evakuace žaludku apod. Dále může dojít k poruše motility žaludku při masivním postižením žaludeční stěny nádorem (linitis plastica) nebo při destrukci nervových struktur nádorovou infiltrací. [21,22]



## 7. Definice

Karcinom žaludku je maligní nádorové onemocnění žaludeční sliznice. Splňuje všechny základní vlastnosti maligních nádorů: roste infiltrativně a často prorůstá do okolních struktur, zakládá vzdálené metastázy (jak v lymfatickém systému, tak krevní cestou či volnou diseminací po dutině břišní), jeho růst je autonomní a nekontrolovatelný. Můžeme jej klasifikovat dle histologickopatologických vlastností, makroskopického vzhledu či dle TNM nebo japonské klasifikace. Vlastní příčina vzniku je stále neznámá, nejspíše se jedná o multifaktoriální jev. Přesto víme o některých rizikových faktorech, jež se mohou podílet na vzniku karcinomu žaludku. V současné době neexistuje žádný biologický marker, který by jasně ukazoval na probíhající kancerogenezi u člověka. S ohledem na nízkou incidenci karcinomu žaludku v Evropě neexistuje screeningový populační program. [2,3,5,9,27–30]

## 8. Historie

Chirurgie žaludku patří společně s chirurgií jícnu, jater, rekta a slinivky mezi obory tzv. velké břišní chirurgie. Již mnoho let platí, že chirurg zvládající tuto problematiku je vyzrálý operatér s bohatými zkušenostmi na poli operativy a v řešení závažných komplikací. Základní principy chirurgie žaludku pocházejí z konce 19. století, kdy se začaly objevovat první písemné doklady o pokusech o provedení resekce žaludku. Jsou obecně známy podmínky, pro nás již těžko představitelné, za jakých operační zákroky probíhaly. V té době neexistovala žádná jasná pravidla asepse a antiseptiky, nebyla antibiotika, nepoužívaly se operační rukavice. Už vůbec nebyla možnost využití intenzivní pooperační péče s možností podpory nebo dokonce náhrady životních funkcí. Dle literárních údajů byly první resekce žaludku u člověka provedeny Péanem v roce 1879 a Rydygerem v roce 1880. Obě operace bohužel skončily úmrtím nemocného. První resekci žaludku u přeživšího nemocného provedl Billroth v roce 1881. V roce 1882 Ekk navrhl možnost resekce a vytvoření terminolaterálního napojení pahýlu žaludku na jejunum, vlastní převedení do praxe však zrealizoval Billroth v roce 1885. Společně s von Hackerem provedl resekci antrumpylorické části, slepě uzavřeli duodenum a založili přední gastrojejunoanastomózu. V roce 1893 Braun zkonstruoval side to side enteroenteroanastomózu a doporučil ji jako rutinní výkon při založení gastroenteroanastomózy při resekcích žaludku II. typu. V roce 1883 byla Connerem provedena první totální gastrektomie s esofagoduodenoanastomózou, nemocný však operaci nepřežil. První úspěšnou gastrektomii s esofagojejunoanastomózou provedl v roce 1897 Schlatter. Podle jedné z prvních publikací o resekcích žaludku v Čechách, kterou vydal v roce 1892 Ferdinand Charvát, byla v souboru 119 operovaných nemocných celková úmrtnost 63%. Příčinou takto vysoké úmrtnosti byly podmínky, za jakých se operovalo, špatná chloroformová anestezie, nedostatečná pooperační péče apod. S ohledem na dlouhodobě špatné výsledky byly provedeny první pokusy o vytvoření gastrostomie. V roce 1881 Langenbuch založil první duodenostomii a v témže roce Wölfler

a von Hacker poprvé založili gastroenteroanastomózu u nemocného s nádorovým postižením pyloru a zajistili tak možný perorální příjem nemocného. Další výkon na žaludku – pyloroplastiku - provedl v roce 1886 Heineke a Mikulicz. První rekonstrukce vyřazené Y kličky byla provedena roku 1892 Rouxem, přibližně ve stejné době však zrekonstruoval podobnou T rekonstrukci Maydl. V roce 1913 provedl Roux první resekci transthorakální části jícnu s Y Roux náhradou. S ohledem na častý výskyt peptického vředu v Roux Y náhradě se tento typ rekonstrukce v první polovině 20. století využíval minimálně. První polovina 20. století tak nepřinesla žádné zázračné posuny v chirurgii žaludku. Významný posun v chirurgii proběhl za druhé světové války a v období bezprostředně po válce. V důsledku válečných poranění a ve snaze zmírnit jejich následky došlo k zavedení jasných pravidel asepse. Začaly se používat převody krevních derivátů, zlepšila se anestezie a pooperační péče. Z roku 1956 pochází monografie Karcinom žaludku a kardie od prof. Rapanta, který popisuje vlastní zkušenosti s resekčními výkony na žaludku a také zmiňuje první provedení kombinovaných výkonů (transabdominální a transthorakální) pro karcinom distálního jícnu a kardie. V roce 1958 vydává Nahodil publikaci, v níž popisuje výsledky s resekčními žaludku na Chirurgické klinice na Vinohradech v Praze. Obrovský rozvoj, resp. významné zlepšení výsledků u nemocných s resekční žaludku a jícnu přinesla 50. léta 20. století, kdy dochází k plošnému rozsahu využívání ATB a jejich dalšímu rozvoji, zdokonaluje se předoperační příprava, začínají se používat nová anestetika, zlepšuje se pooperační monitorace a rozvíjí se intenzivní medicína. Zhruba v 80. letech 20. století dochází k rozšíření a používání parenterální nutrice v podobě vaků all in one. Proniknutí do problematiky a využití parenterální a enterální nutrice znovu vede ke zlepšení výsledků operací žaludku, zejména u nemocných s maligním onemocněním. Je třeba říci, že většina nemocných, kteří podstoupili resekci žaludku ve 20. století, byla indikována pro vředovou chorobu gastroduodena. Tento fakt se změnil 90. letech, kdy došlo k rozvoji medikamentózní léčby vředové choroby gastroduodena. Z tohoto důvodu převážná část nemocných, kteří podstupují resekci žaludku v dnešní době, trpí maligním onemocněním. Na přelomu 20. a 21. století dochází k dalšímu posunu v chirurgii žaludku, objevují se první literární

zmínky o využití laparoskopie, zejména v Japonsku a v Číně. První laparoskopická resekce žaludku byla provedena Kitanem v roce 1992, první totální gastrektomii laparoskopicky vykonal Azagra v roce 1993. Další rozvoj chirurgie žaludku, resp. vývoj nových operačních přístrojů a technik přinesl začátek 21. století. Běžně se začaly používat nové přístroje, jako je ligasure, harmonický skalpel, různé staplery apod., což nám v současné době umožňuje provádět rozsáhlejší a náročnější výkony, jež vedou ke zlepšení dlouhodobé prognózy nemocného za současného udržení výskytu perioperačních komplikací. [5,20,31–33]

## 9. Epidemiologie

Karcinom žaludku patří dlouhodobě a celosvětově mezi nejčastější malignity postihující člověka. Dle literárních údajů z roku 2009 je celosvětově diagnostikován necelý 1 milion nových případů a svým počtem obsazuje druhou příčku na žebříčku výskytu mezi malignitami. Dále se uvádí, že ročně zemře na světě kolem 800 tisíc nemocných na karcinom žaludku, což je důkazem jeho špatné prognózy. Incidence karcinomu žaludku se celosvětově liší, přesto můžeme bezpečně říci, že shodně jsou všude postiženi dvakrát častěji muži než ženy. Také všude platí přímá úměrnost mezi četností výskytu a věkem nemocných. Ve výskytu karcinomu žaludku dlouhodobě vede Japonsko, oblasti východní Asie a Korea. V těsném závěsu je Jižní Amerika a východní Evropa. V těchto uvedených oblastech je každoročně diagnostikována většina všech případů karcinomu žaludku na světě. [2,9,27,34–36] Konkrétní incidenci karcinomu žaludku v přepočtu na 100 000 obyvatel a rok uvádí tabulka č. 1.

Tabulka č.1 – pořadí zemí dle incidence karcinomu žaludku v roce 2011

1	Japonsko	80.2	93	Mexiko	7.2
2	Jižní Korea	56.3	94	Dominikánská republika	7
3	Bělorusko	36.4	95	Spojené Státy Americké	6.9
4	Čína	34.5	96	Kypr	6.8
5	Ruská federace	28.7	97	Samoa	6.7
6	Estonsko	27.9	98	Haiti	6.7
7	Litva	27.6	99	Malajsie	6.5
8	Portugalsko	27.1	100	Indonézie	6.4
9	Albánie	26.9	101	Afghánistán	6.3
10	Lotyšsko	26.8	102	Trinidad a Tobago	6.3
11	Ukrajina	26.2	103	Kambodža	6
12	Itálie	26	104	Francouzská Polynézie	6
13	Francie, Martinik	24.3	105	Mauricius	5.9

14	Černá Hora	23.6	106	Surinam	5.8
15	Bulharsko	23.5	107	Guam	5.7
16	Makedonie	22.9	108	Libanon	5.5
17	Mongolsko	22.8	109	Nepál	5.2
18	Chorvatsko	22.6	110	Fidži	5
19	Chile	22.4	111	Brunej	4.8
20	Ekvádor	22.4	112	Alžírsko	4.2
21	Slovinsko	22.3	113	Tunisko	4.2
22	Arménie	21.8	114	Rwanda	4.1
23	Kazachstán	21.4	115	Demokratická republika Kongo	4.1
24	Kostarika	20.9	116	Belize	4
25	Maďarsko	20.8	117	Pákistán	4
26	Jamajka	19.3	118	Thajsko	3.9
27	Moldavská republika	18.8	119	Uganda	3.7
28	Rumunsko	18.7	120	Guinea-Bissau	3.6
29	Gruzie	18.6	121	Madagaskar	3.5
30	Německo	18.6	122	Bangladéš	3.5
31	Kyrgyzstán	18.6	123	Kapverdy	3.4
32	Peru	18.1	124	Východní Timor	3.4
33	Španělsko	17.5	125	Keňa	3.3
34	Vietnam	17.3	126	Guinea	3.3
35	Slovensko	17.2	127	Papua Nová Guinea	3.3
36	Guatemala	17	128	Mauretánie	3.2
37	Honduras	17	129	Filipíny	3.2
38	Evropská unie (EU-27)	16.8	130	Bahrajn	3
39	Uruguay	16.7	131	Indie	3
40	Bhútán	16.6	132	Jordánsko	2.9
41	Ázerbajdžán	16.4	133	Maroko	2.9
42	Francie, Guadeloupe	16.2	134	Zimbabwe	2.8

43	Bosna a Hercegovina	16.2		135	Senegal	2.8
44	Rakousko	15.9		136	Libérie	2.7
45	Singapur	15.8		137	Burundi	2.7
46	Tchaj-wan	15.6		138	Ghana	2.6
47	Polsko	15.6		139	Libye	2.6
<b>48</b>	<b>Česká republika</b>	<b>15.1</b>		140	Vanuatu	2.6
49	Portoriko	15		141	Šalomounovy ostrovy	2.5
50	LDR Korea	14.7		142	Pobřeží slonoviny	2.4
51	Kolumbie	14.7		143	Somálsko	2.4
52	Srbsko	14.6		144	Omán	2.4
53	Salvador	13.9		145	Laos	2.4
54	Belgie	13.7		146	Angola	2.2
55	Lucembursko	13.7		147	Jihoafrická republika	2.2
56	Barbados	13.7		148	Sierra Leone	2.2
57	Řecko	13.3		149	Írák	2.1
58	Francie, Reunion	13.3		150	Jemen	2.1
59	Finsko	13		151	Kuvajt	2
60	Malta	12.8		152	Katar	2
61	Velká Británie	12.2		153	Srí Lanka	2
62	Nizozemsko	12		154	Zambie	1.9
63	Írán	11.8		155	Etiopie	1.9
64	Turecko	11.7		156	Benin	1.9
65	Izrael	11.6		157	Burkina Faso	1.9
66	Írsko	11		158	Egypt	1.8
67	Panama	10.9		159	Togo	1.8
68	Brazílie	10.7		160	Saúdská Arábie	1.7
69	Francie	10.7		161	Mosambik	1.5
70	Švýcarsko	10.5		162	Sýrie	1.5
71	Tádžikistán	10.5		163	Spojené Arabské Emiráty	1.5

72	Turkmenistán	10.5	164	Republika Kongo	1.3
73	Dánsko	10.3	165	Maledivy	1.3
74	Norsko	10.2	166	Džibuti	1.3
75	Nový Zéland	9.6	167	Rovníková Guinea	1.2
76	Kuba	9.5	168	Gabun	1.2
77	Bolívie	9.5	169	Niger	1.2
78	Francouzská Guyana	9.5	170	Nigérie	1.2
79	Mali	9.3	171	Komory	1.2
80	Austrálie	9.3	172	Kamerun	1.2
81	Nikaragua	9.3	173	Gambie	1.1
82	Myanmar	9.2	174	Eritrea	1.1
83	Argentina	9.1	175	Středoafriická Republika	1.1
84	Venezuela	8.7	176	Čad	1.1
85	Kanada	8.7	177	Tanzánie	1
86	Uzbekistán	8.7	178	Súdán	1
87	Bahamy	8.6	179	Svazijsko	1
88	Švédsko	8.3	180	Lesotho	0.9
89	Island	8.2	181	Malawi	0.8
90	Nová Kaledonie	8.1	182	Namíbie	0.7
91	Paraguay	7.8	183	Botswana	0.2
92	Guyana	7.2			

převzato: [2]

V zemích střední a západní Evropy je nejvyšší výskyt karcinomu žaludku dlouhodobě udáván v Portugalsku a v Itálii. V zemích Evropské unie (EU27) je vykazována průměrná incidence 16,8/100 000 obyvatel ročně pro obě pohlaví. Incidenci onemocnění na 100 000 obyvatel v jednotlivých zemích Evropy uvádí tabulka č. 2.



Tabulka č.2 – pořadí evropských zemí dle incidence karcinomu žaludku  
v roce 2011

1	Bělorusko	36.4	22	Bosna a Hercegovina	16.2
2	Ruská federace	28.7	23	Rakousko	15.9
3	Estonsko	27.9	24	Polsko	15.6
4	Litva	27.6	<b>25</b>	<b>Česká republika</b>	<b>15.1</b>
5	Portugalsko	27.1	26	Srbsko	14.6
6	Albánie	26.9	27	Lucembursko	13.7
7	Lotyšsko	26.8	28	Belgie	13.7
8	Ukrajina	26.2	29	Řecko	13.3
9	Itálie	26	30	Finsko	13
10	Černá Hora	23.6	31	Malta	12.8
11	Bulharsko	23.5	32	Velká Británie	12.2
12	Makedonie	22.9	33	Nizozemsko	12
13	Chorvatsko	22.6	34	Irsko	11
14	Slovinsko	22.3	35	Francie	10.7
15	Maďarsko	20.8	36	Švýcarsko	10.5
16	Moldavská republika	18.8	37	Dánsko	10.3
17	Rumunsko	18.7	38	Norsko	10.2
18	Německo	18.6	39	Švédsko	8.3
19	Španělsko	17.5	40	Island	8.2
20	Slovensko	17.2	41	Kypr	6.8
21	Evropská unie (EU-27)	16.8			

převzato [2]

Naopak dlouhodobě nízkou incidenci karcinomu žaludku pozorujeme v USA a v Kanadě. [2,27]

Zajímavou otázkou je migrace obyvatel mezi kontinenty. Touto záležitostí se zabývaly některé studie a výsledkem je skutečnost, že první generace Japonců (imigranti), kteří přesídlili do USA, je postižena

stejně často jako jejich vrstevníci v Japonsku. Naopak druhá generace těchto imigrantů vykazuje výrazný pokles v incidenci karcinomu žaludku. [5]

Podíváme-li se na četnost výskytu karcinomu žaludku v České republice, vidíme zde regionální rozdíly i závislost na období. V dlouhodobé perspektivě je nejvyšší četnost výskytu karcinomu žaludku v období 1977 – 2011 v Moravskoslezském kraji, druhé místo obsadily se stejnou četností výskytu kraj Olomoucký a Zlínský. Na třetím místě je Jihočeský kraj. Incidenci karcinomu žaludku v jednotlivých krajích České republiky ukazuje tabulka č.3.

Tabulka č.3 – incidence karcinomu žaludku v krajích ČR v letech 1977 – 2011

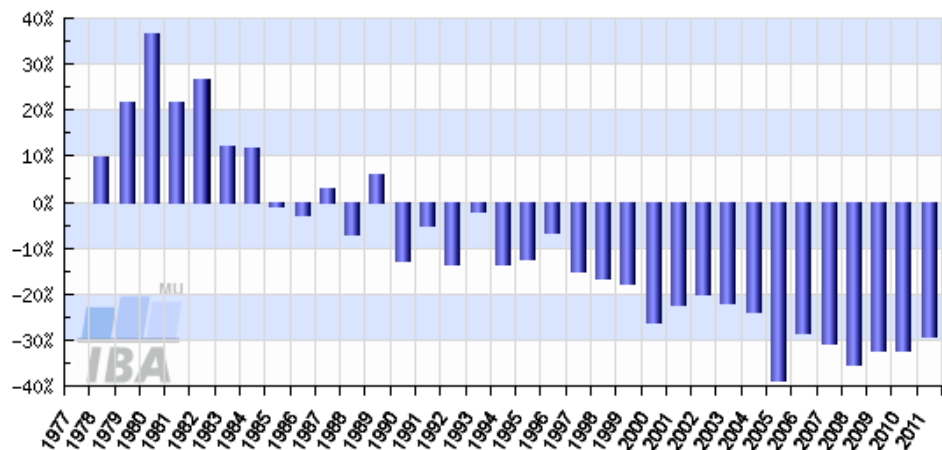
Kraj	PHA	STC	JHC	PLK	KVK	ULK	LBK
Hodnota	18.17	19.43	22.74	21.51	20.59	19.19	19.41
Kraj	HKK	PAK	VYS	JHM	OLK	ZLK	MSK
Hodnota	20.85	18.55	19.23	21.52	23.53	23.57	24.66

převzato [34]

Zaměříme-li se na období posledních pěti zhodnocených let, tzn. na období od roku 2007 do roku 2011, můžeme vidět, že došlo k určité změně. První místo si nadále drží Moravskoslezský kraj, na druhém místě je shodně Olomoucký kraj, ve Zlínském kraji však došlo k významnému poklesu incidence. Třetí místo obsadil Karlovarský kraj, který se sem přesunul z místa šestého a kde došlo k velkému nárůstu výskytu karcinomu žaludku. Tuto skutečnost si můžeme vysvětlit vysokým počtem imigrantů z oblasti Asie a východní Evropy. Jelikož k nárůstu imigrantů došlo v letech 2001 až 2005, lze usuzovat, že se jedná o první generaci tohoto obyvatelstva, u něhož předpokládáme stejný výskyt karcinomu žaludku jako v zemích jejich původu. Porovnali jsme výskyt karcinomu žaludku do roku 2001 a po roce 2001 v Karlovarském kraji. V období po roce 2001, jež je shodné s přílivem imigrantů, došlo k nárůstu incidence karcinomu žaludku. Z našeho pohledu se jedná o stejnou situaci, jaká byla výše popsána u imigrantů v USA. V tomto kraji lze tedy v dalších desetiletích očekávat pokles incidence. [2,34]

Pokud se podíváme na incidenci karcinomu žaludku v České republice na časové ose, vidíme dlouhodobý pokles od poloviny 20. století, který trvá až do současnosti. K mírné stagnaci dochází však v posledních několika hodnocených letech, tj. v období kolem roku 2011. Dlouhodobě je meziroční pokles zhruba o 2-3%. Zajímavá situace je v Praze, kde na rozdíl od zbytku České republiky nepozorujeme rovnoměrný pokles výskytu karcinomu žaludku. Naopak v 80. a 90. letech minulého století došlo v Praze ke zvýšení incidence, poté na přelomu 20. a 21. století naopak k mírnému poklesu a stagnaci výskytu karcinomu žaludku. Od roku 2000 do roku 2012 pozorujeme náhlé kolísavé změny, kdy se střídá nárůst a pokles incidence. Situaci zobrazuje graf na obrázku č.1.

Obrázek č.1 – incidence karcinomu žaludku v Praze v letech 1977 – 2011



Tento jev si vysvětlujeme velkou migrací obyvatelstva v této lokalitě, na které se podílejí významnou měrou rovněž imigranti z Asie. [34]

Také celosvětově dochází dlouhodobě k poklesu incidence karcinomu žaludku. V roce 2002 byl výskyt karcinomu žaludku v Japonsku 87 případů na 100 000 obyvatel, zatímco v roce 2012 poklesl na 29,9 případů na 100 000 obyvatel, Korea měla v roce 2002 incidenci tohoto onemocnění 56,3/100 000 obyvatel a v roce 2012 41,8/100 000 obyvatel. V USA dlouhodobě přetrvává nízký výskyt karcinomu žaludku, průměrná incidence je dlouhodobě kolem 7 případů na 100 000 obyvatel. Tato diagnóza tvoří asi 3% všech malignit v USA. [35,37]

Zaměříme-li se na věkovou skladbu nemocných s karcinomem žaludku, zjistíme, že nejčastější výskyt tohoto onemocnění je v sedmé

dekádě života. Důkazem toho je i fakt, že medián věku nemocných v době stanovení diagnózy je 72 let. Výskyt karcinomu žaludku u nemocných pod 40 let je velmi vzácný a nepravděpodobný, přesto však není zcela vyloučen. I na tuto skutečnost musíme myslet, a to zejména u rizikových nemocných. Paradoxně jsou v této věkové skupině postiženy více ženy než muži, po 40. roku života se situace obrací a poměr postižených mužů k ženám je 2:1. U mladých nemocných hraje velkou roli genetická zátěž a rizikové faktory. Nádor bývá často agresivní, špatně diferencovaný a převažuje prognosticky nepříznivý typ difuzního intestinálního karcinomu. [2,5]

## 10. Klasifikace

Stejně tak jako je tomu u jiných nemocí a patologických stavů, existují i pro karcinom žaludku různé klasifikace a hodnotící stupnice. Je to proto, abychom mohli nemocné navzájem porovnávat, popisovat typ jejich nádoru a pokročilost onemocnění. Některé klasifikace fungují jako prognostické, na jejichž podkladě se snažíme odhadnout následný průběh onemocnění a zvolit vhodný způsob léčby. Jiné klasifikace fungují čistě popisně a jejich výsledkem je stanovení rozsahu operačního zákroku či složení a počet cyklů podané chemoterapie. Nelze tedy zjednodušeně říci, která klasifikace onemocnění je nejlepší. Každá z níže uvedených se zabývá specifickým ukazatelem a má svůj vlastní význam.

### 10.1 Klasifikace dle Lauréna

V České republice se jedná o velmi často používanou klasifikaci karcinomu žaludku, která zohledňuje jak histologická, tak cytologická kritéria nádorových buněk. Tato klasifikace rozděluje karcinom žaludku do dvou, resp. tří histologických typů:

- intestinální typ karcinomu žaludku
- difuzní typ karcinomu žaludku
- smíšený typ karcinomu žaludku

Typ nádoru je určen podle vlastností převažujících buněk, velmi často jsou v nádoru zastoupeny oba dva typy buněk. Zhruba ve 20 % případů jsou v nádorové tkáni rovnoměrně zastoupeny oba dva typy buněk, v tomto případě pak hovoříme o smíšeném typu karcinomu žaludku. Tato klasifikace je popisná, ale má do jisté míry i prognostický význam. Karcinomy intestinálního typu vznikají převážně v terénu chronické gastritidy a intestinální metaplazie. Pocházejí tedy z intestinálního epitelu a vytváří tubulární a papilární žláznaté struktury, jež jsou různým stupněm diferencované. Druhý typ nádoru je tvořen jednotlivými buňkami či jejich shluky, které jsou roztroušeny mezi buňky normální žaludeční sliznice. Tyto buňky také vykazují různý stupeň diferenciací. Karcinomy difuzního typu zřídka obsahují žláznaté struktury. Pokud jsou tyto struktury přítomny,

bývají většinou nevyvinuté nebo mají velmi malý lumen. V buňkách některých nádorů difuzního typu se nacházejí nitrobuněčné mucinové vakuoly, které jsou tak objemné, že zabírají většinu cytoplazmy a malé buněčné jádro je touto vakuolou vytlačeno k povrchové membráně. Tento jev vypadá typicky v mikroskopickém obraze a podle toho jsou tyto buňky pojmenovány – buňky typu pečetního prstenu. Byl zmíněn prognostický význam této klasifikace. Z dlouhodobého sledování nemocných je známo, že pacienti s intestinálním typem karcinomu žaludku mají lepší prognózu oproti nemocným s difuzním typem karcinomu. V literatuře se udává tříleté přežití nemocných s intestinálním typem nádoru 43%, zatímco u nemocných s difuzním typem nádoru je pouze 35%. Úplně nejhorší prognózu mají nemocní s nádorem, který je složen z buněk typu pečetního prstenu. Také se ví, že nádory intestinálního typu často vykazují makroskopicky expanzivní růst, který vytváří dobře viditelné a typické změny na žaludeční sliznici. Opakem je karcinom difuzního typu, jenž se často šíří v submukóze žaludku a má tendenci k horizontálnímu růstu, který může v iniciálním stádiu onemocnění způsobit diagnostické potíže. Těchto znalostí se využívá v předoperační úvaze, kdy stanovujeme rozsah operačního zákroku a také bezpečnostní lem zdravé tkáně, kterou resekujeme s nádorem. [1,4–6,9]

## **10.2 Klasifikace dle WHO (World Health Organisation)**

Tato klasifikace je založena na histologických znacích nádorových buněk. Každý typ nádoru je dále rozdělen do několika stupňů podle buněčné aktivity jednotlivých buněk – tzv. grading. Stupeň diferenciacie se popisuje pomocí čtyř stupňů:

- dobře diferencovaný karcinom (G1)
- středně diferencovaný karcinom (G2)
- špatně diferencovaný karcinom (G3)
- nediferencovaný karcinom (G4)

Většina nádorů je složena z více typů buněk, proto se histologický typ určuje podle vlastností převažujícího typu buněk. WHO klasifikace rozeznává pět typů karcinomu žaludku:

- malobuněčný
- adenoskvamózní
- dlaždicový epitel
- nediferencovaný
- jiný

Protože některé typy nádorů vytvářejí diferencované žlázy, jsou označovány jako tubulární nebo papilární. V případě, kdy si nádor vytvoří objemné žlázy, jež produkují velké množství hlenu mimo buňku, je tento nádor označován jako hlenotvorný nebo mucinózní. Opakem jsou nádory, které nejsou diferencované. Patří sem nádory tvořené z buněk typu pečetního prstenu a anaplastické nádory. Protože se jedná o histologickou klasifikaci nádoru, její význam pro kliniku je omezený a zdá se být zbytečně složitý. [1,4,5,9]

### **10.3 Bormannova klasifikace**

Klasifikace karcinomu žaludku podle Bormanna je založena na makroskopickém vzhledu nádoru, nejčastěji při endoskopickém vyšetření. Z tohoto důvodu je nejvíce používána endoskopisty. Podle makroskopického vzhledu nádoru se rozdělují karcinomy žaludku do následujících kategorií:

- Typ I. – polypózní forma: jedná se o nádor, který je tvořen uzlovitou masou tumoru, která je uspořádaná do polypoidního tvaru prominující nad úroveň okolní sliznice a do lumen žaludku. Povrch nádoru může být exulcerovaný, někdy kontaktně krvácející nebo nekrotický. Setkáváme se ale i s případy, kdy je na povrchu nádoru makroskopicky normální sliznice, odchylku zjistíme až při využití chromodiagnostiky či narrow bandingu. Rozdíl je ve změněné, nepravidelné cévní kresbě díky patologické neovaskularizaci sliznice. Často se stává, že je polyp pevně fixovaný ke stěně žaludku, což je způsobeno nádorovou invazí do okolí.
- Typ II. – ulcerující forma: podle literárních údajů se jedná o nejčastější typ nádoru žaludku. Nádor vytváří různě velké a různě hluboké vředy, někdy makroskopicky neodlišitelné od běžné vředové

choroby gastroduodena. U větších vředů bývá okolí často prosáklé, překrvené či tuhé. Slizniční řasy jsou uspořádány hvězdovitě a směřují ke společnému centru, k nádoru.

- Typ III. – povrchově exulcerovaná forma: tento typ nádorů tvoří plošnou, tuhou infiltraci sliznice a podsliznice žaludku. Povrch je exulcerovaný nebo nekrotický, často krytý krevním koagulem a fibrinem. Velmi často tento typ nádoru doprovázejí časné změny celého žaludku. Pokročilé stádium této formy nádoru se velmi špatně odlišuje od IV. typu.
- Typ IV. – difuzně infiltrující forma (linitis plastica): tento typ nádorového růstu postihuje celou stěnu žaludku a způsobuje její difuzní ztlustění. Sliznice žaludku však může mít zcela normální vzhled, v některých případech není přítomna ani patologická kapilární vaskularizace, což může být příčinou nerozpoznání časných stádií nádoru při endoskopickém vyšetření. [1,4–6,9]

#### **10.4 Klasifikace dle Stouta**

Tato klasifikace je založena pouze na makroskopickém vzhledu nádoru a je často používána japonskými autory. Je podobná klasifikaci dle Bormanna, která je shodně založena na makroskopickém vzhledu tumoru.

- Typ I. – houbovitý typ: tento typ nádoru vytváří polypoidní nádorovou masu, která svým růstem převyšuje okolní žaludeční sliznici. Můžeme se setkat jak se široce přisedlou hmotou, tak s nádorem, který je spojen se stěnou žaludku úzkým krčkem. Povrchová sliznice nádoru může být makroskopicky normální se změněnou kresbou kapilární sítě, ulcerovaná, kontaktně krvácející či nekrotická.
- Typ II. – ulcerující typ: v tomto případě nádor vytváří různě velký vřed, často vidíme navalité okraje a prosáknutí okolní sliznice. Někdy je tento typ nádoru diagnostikován u nemocného s nehojícím se vředem žaludku na podkladě histologického vyšetření okraje vředové léze.
- Typ III. – povrchový typ: tento typ nádoru vidáme poměrně vzácně, dochází k růstu nádorové hmoty v úrovni okolní sliznice. Jedinou



viditelnou změnou může být rozdílná barva léze, změněná kapilární síť. Často pozorujeme v okolí léze překrvení.

- Typ IV. – difuzně infiltrující typ: tento typ je shodný se IV. typem klasifikace dle Bormanna. Také zde dochází k postižení celé stěny žaludku, která je široce zesílená, rigidní, přesto sliznice nad takovou lézí může být intaktní. [5,9,19]

### **10.5 Klasifikace dle Minga**

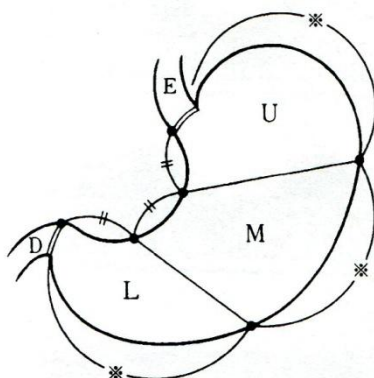
Také tato klasifikace karcinomu žaludku je založena pouze na makroskopickém vzhledu nádoru a není příliš často používána. Ming rozděluje karcinomy žaludku podle povahy jejich růstu.

- expanzivní typ: tento typ nádoru vykazuje expanzivní růst, makroskopicky se projevuje jako uzlovitá, široce polypoidní formace nádorové hmoty, která často převyšuje okolní žaludeční sliznici. V okolí léze se velmi často nachází těžká zánětlivá infiltrace.
- infiltrativní typ: tento typ nádoru má neostře ohraničené okraje a v okolí se nachází minimální nebo žádná zánětlivá reakce. Velmi často je tento typ nádoru doprovázen difuzní infiltrací hlubších vrstev žaludeční stěny. [5]

### **10.6 Klasifikace dle Japonské endoskopické společnosti**

Tato klasifikace byla vytvořena Japonskou endoskopickou společností a je pravidelně aktualizována. Poslední aktualizace je z roku 2011 a umožňuje jednoduchý a současně podrobný popis karcinomu žaludku jako komplexního onemocnění. Součástí japonské klasifikace je popis velikosti nádoru. Uvádí se dva největší rozměry ložiska, v případě multifokální léze se popisuje největší ložisko. Dále se popisuje lokalizace nádoru, kdy je žaludek rozdělen do tří oblastí: horní (U), střední (M) a dolní oblast (L). Rozdělení žaludku do jednotlivých oblastí je znázorněno na obrázku č. 2.

Obrázek č.2 – rozdělení žaludku do jednotlivých částí dle Japonské klasifikace



The three portions of the stomach. *U* upper third, *M* middle third, *L* lower third, *E* esophagus, *D* duodenum

převzato [23]

Tumory přesahující na jícen se označují E a tumory přesahující na duodenum D. Samozřejmě je možné, že tumor postihuje více oblastí najednou, potom jsou označeny všechny postižené regiony, např. ML, EUM. Také se popisuje lokalizace tumoru žaludku (anatomicky). Používají se tato označení: přední stěna (Ant), zadní stěna (Post), oblast malého zakřivení (Less) a oblast velkého zakřivení (Gre), cirkumferenční postižení (Circ). V případě rozsáhlého nádoru, který zaujímá roužhraní nebo více ploch stěny žaludku se používá stejný princip jako u postižení jednotlivých částí žaludku.

Klasifikace také počítá s postižením pahýlu po předchozí resekcii žaludku či gastrektomii. Popisuje se důvod předchozí operace: benigní diagnóza (B), maligní diagnóza (M), neznámá diagnóza (X). Dále se uvádí doba od operace v letech a lokalizace aktuální lokalizace nádoru. Pro lokalizaci tumoru se používají následující označení: oblast anastomózy (A), vlastní linie anastomózy (S), jinde v pahýlu žaludku (O), difuzní postižení zbytku žaludku (T), tumor přerůstající na jícen (E), přerůstající na duodenum (D) nebo jejunum (J). Výsledný popis potom může vypadat asi takto B-8-AJ.

Japonská klasifikace rozděluje karcinom žaludku na časný a pokročilý.

Časný typ: nádorová infiltrace v tomto případě nedosahuje lamina muscularis propria, patří sem tedy léze ohraničené pouze na sliznici (karcinom in situ) a také léze s minimální invazí. Podle Japonských autorů se jedná o samostatnou diagnózu – časný karcinom žaludku. Od toho se potom odvíjí léčebný postup, který umožňuje i endoskopické resekce. Japonská endoskopická společnost dále rozděluje časný karcinom žaludku do tří typů, typ II. je dále rozdělen do tří podtypů:

- Typ I. – exofytická léze: tumor postihuje především sliznici, nepřesahuje svým růstem lamina muscularis mucosae, tedy submukosa je intaktní. Makroskopicky nádor převyšuje úroveň okolní sliznice, často je přítomná změna slizničního cévního zásobení.
- Typ II.
  - Typ II. a – konvexní léze: jedná se typ nádoru, který připomíná I. typ, stejně tak dochází k poškození sliznice žaludku a nádor tvoří vyvýšenou lézi oproti okolní sliznici. Na rozdíl od prvního typu zde dochází k šíření nádoru po lamina muscularis mucosae pod zdravou sliznicí, submukóza je intaktní.
  - Typ II. b – plochá léze: nádor postihuje ve stejném rozsahu jak sliznici tak lamina muscularis mucosae, nedochází k vyvýšení nádoru oproti okolní zdravé sliznici, nádor při jednom okraji tumoru infiltruje do podsliznice.
  - Typ II. c – konkávní léze: poškození sliznice i lamina muscularis mucosae je ve stejném rozsahu, tumor vytváří povrchovou lézi, které je mírně pod úrovní okolní zdravé sliznice, často je přítomna změna kapilární sítě. Nádor při obou okrajích prorůstá do podsliznice, nejedná se však o souvislou infiltraci skrz lamina muscularis mucosae.
- Typ III. – ulcerovaný nádor: tento typ nádoru postihuje sliznici, lamina muscularis mucosae i podsliznici ve stejném rozsahu, může někdy docházet k šíření v podsliznici. Charakteristický je makroskopický vzhled, kdy nádor vytváří vředovitou lézi, na

spodně je intaktní lamina muscularis propria. V některých případech je nemožné makroskopicky oddělit tento typ nádoru od vředové choroby žaludku.

Jak bylo uvedeno výše, takto klasifikace je určena pouze pro časný karcinom žaludku a určuje pouze míru postižení stěny žaludku. Velikost časného karcinomu žaludku je velmi variabilní, jsou diagnostikovány léze o velikosti od několika mm po několik cm. Také je nutno poznamenat, že poměrně často se jednotlivé formy karcinomu kombinují, častá je kombinace typu II. c a III. typu nádoru. Definitivní typ je potvrzen histologickým vyšetřením z resekcčního preparátu (chirurgického nebo endoskopického), velmi často se nedá určit na podkladě biopsického vyšetření. Velkým přínosem je endoskopické ultrazvukové vyšetření. Japonští autoři v posledních letech ještě rozlišují dva typy časného karcinomu žaludku:

- agresivní časný karcinom žaludku: tento typ vykazuje exofytický, expanzivní růst nádoru při vysokém stupni diferenciace. Současně tento typ nádoru zakládá časně vzdálené metastázy a vykazuje výraznou perivaskulární a lymfatickou infiltraci. Tento agresivní typ nádoru má významně horší pěti leté přežívání a tvoří asi 10% časných karcinomů žaludku.
- malý časný karcinom žaludku: velikost těchto nádorů je do 5 mm, tvoří drobné vředy sliznice, které se vyskytují často unifokálně nebo v menší míře multifokálně. Někdy tento typ nádoru nacházíme izolovaně v okolí pokročilých karcinomů žaludku. Pro svoji malou velikost a nepřítomnost dalších slizničních změn v jejich okolí mohou být přehlédnuty při endoskopickém vyšetření.

Histologická klasifikace časných nádorů žaludku je shodná s klasifikací pozdních nádorů, Japonská klasifikace využívá složité histopatologické dělení maligních nádorů – viz. obrázek č.3.

Důležitým prognostickým faktorem je hloubka postižení stěny žaludku, dle TNM klasifikace kategorie T. Označení používané Japonskou

klasifikací je následovné (popis v závorce) a odpovídá označení dle TNM klasifikace. Srovnání ukazuje tabulka č.4.

Stejně jako TNM klasifikace, také Japonská klasifikace hodnotí postižení lymfatických uzlin nádorem. Lymfatické uzliny jsou dle anatomické lokalizace rozděleny do 20 popisných skupin označených čísly (obrázek č.4), některé skupiny jsou dále rozděleny do podskupin. Toto rozdělení má význam pro porovnání výsledků provedené lymfadenektomie a postižení uzlin je také považováno za prognostický faktor onemocnění. Pro praktické využití se skupiny lymfatických uzlin sdružují do větších, anatomicky příbuzných celků tzv. kompartmentů. Potom hovoříme např. o provedené lymfadenektomii v rozsahu compartmentu I. Příslušnost číselných skupin do kompartmentů ukazuje tabulka č. 5. Samozřejmostí je také záznam o počtu odebraných uzlin, doporučuje se vyšetřit minimálně 16 lymfatických uzlin a zhodnotit z toho počet postižených.

Tabulka č.4 – srovnání kategorie T dle TNM klasifikace s Japonskou klasifikací

kategorie T dle TNM	popis	dle Japonské klasifikace
Tx	neznámá hloubka invaze	
T0	není přítomen tumor	tumor není přítomen
T1a	postižení pouze sliznice	M
T1b	postižení podsliznice	SM
T2	postižení lamina m. propria	MP
T3	postižení subserózy	SS
T4a	postižení serózy	SE
T4b	prorůstání do okolních struktur	SI

převzato [23,24]

Tabulka č.5 - příslušnost číselných skupin do kompartmentů

kompartiment	číslo skupiny lymfatických uzlin
I.	1 - 6
II.	7 - 11
III.	12 - 16

převzato [25]

Posledním kritériem klasifikace je stejně jako u TNM klasifikace zhodnocení přítomnosti vzdálených metastáz. Postižená vzdálených lymfatických uzlin se považuje za vzdálenou generalizaci. Častá je přítomnost peritoneálních metastáz a jaterních metastáz. Na rozdíl od TNM klasifikace používá japonská klasifikace popis místa přítomné vzdálené metastázy: peritoneum (P), játra (H), pozitivní cytologie z peritoneální laváže (CY1), vzdálené lymfatické uzliny (LYM), kůže (SKI), plíce (PUL), kostní dřeň (MAR), kosti (OSS), pleurální metastázy (PLE), mozek (BRA), mozkové obaly (MEN), nadledviny (ADR) a jiné metastázy (OTH). [1,4,5,19,23]

Obrázek č.3 – histopatologické dělení nádorů žaludku dle Japonské

**Benign epithelial tumor**

adenoma

**Malignant epithelial tumor**

*Common type*

Papillary adenocarcinoma(pap)

Tubular adenocarcinoma(tub)

well-differentiated (tub1)

moderately differentiated(tub2)

Poorly differentiated adenocarcinoma(por)

solid type(por1)

non-solid type(po2)

Signet-ring cell carcinoma(sig)

Mucinous adenocarcinoma(muc)

*Special type*

Carcinoid tumor

Endocryny carcinoma

Carcinoma with lymphoid stroma

Hepatoid adenocarcinoma

Adenosquamous carcinoma

Squamous cell carcinoma

Undifferentiated carcinoma

Miscellaneous carcinoma

**Non-epithelial tumor**

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

Smooth muscle tumor

Neurogenic tumor

Miscellaneous non-epithelial tumors

**Lymphoma**

*B-cell lymphoma*

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma

Follicular lymphoma

Mantle cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

Other B-cell lymphomas

*T-cell lymphoma*

*Others lymphomas*

**Metastatic tumor**

**Tumor-like lesion**

Hyperplastic polyp

Fundic gland polyp

Heterotopic submucosal gland

Heterotopic pancreas

Inflammatory fibroid polyp (IFP)

**Gastrointestinal polyposis**

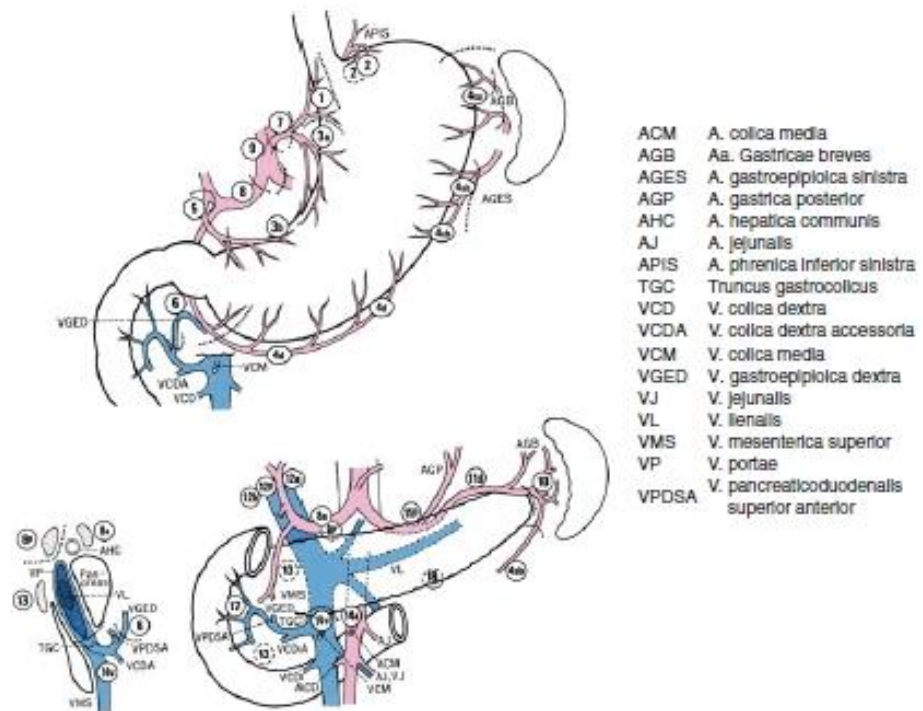
Familial polyposis coli, Peutz-Jeghers syndrome,

juvenile polyposis, Cowden's disease

*Others*

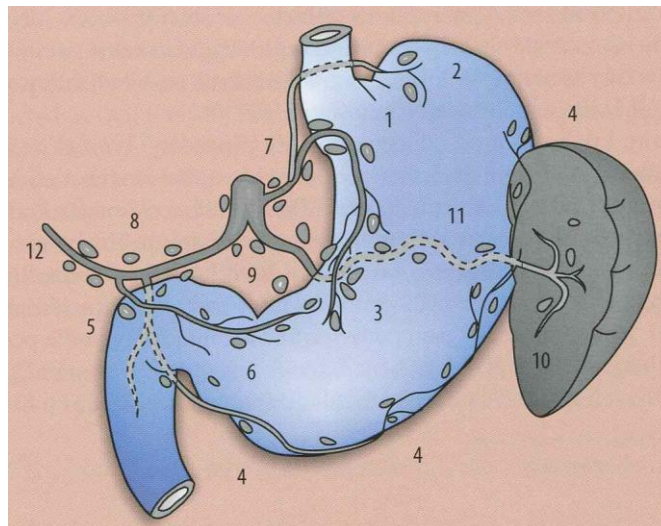
převzato [23]

Obrázek č.4 – rozdělení lymfatických uzlin do číselných skupin



převzato [5]

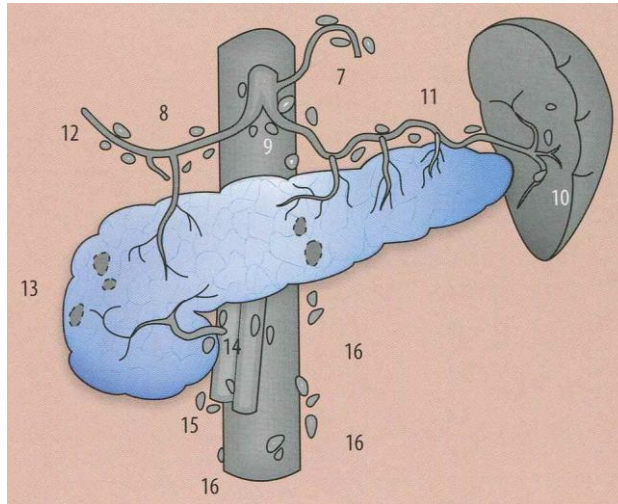
Obrázek č.5 – spádové lymfatické uzliny žaludku – kompartment I.



převzato [5]



Obrázek č.6 – spádové lymfatické uzliny žaludku – kompartment II. a III.



převzato [5]

## 10.7 TNM klasifikace

TNM klasifikace zhoubných nádorů je univerzální systém, podle kterého můžeme přesně a poměrně snadno rozdělovat maligní onemocnění do klinických stádií a blíže určovat pokročilost onemocnění, je nejčastěji využívanou klasifikací nádorů. Je velmi důležitá pro sledování průběhu a efektu léčby a vzájemné srovnávání jednotlivých nemocných. Klasifikace vznikla na návrh Pierra Denoixe v letech 1943-1952, který vytvořil základy tohoto systému. O další vývoj a jeho přizpůsobení každodenní praxi, s čímž souvisí i pravidelná aktualizace podle potřeb vyvíjející se diagnostiky a léčby, se stará International Union Against Cancer (UICC) a American Joint Committee on Cancer (AJCC). V současnosti platí 7. vydání z roku 2009, česká verze pochází z roku 2011. [9,24]

TNM klasifikace je rozdělena do 12 tělesných lokalit dle výskytu nádoru. Hlavním cílem je přesné rozdělení tumorů do jednotlivých stádií podle jasných kritérií. TNM klasifikace popisuje u každého nádoru v každé lokalizaci vždy tři kategorie: T – rozsah primárního nádoru, N – postižení regionálních lymfatických uzlin a M – přítomnost vzdálených metastáz. Ke každému označení kritéria se přiřazují číslíčky podle stupně postižení, výsledkem je jakýsi popisný kód, který určuje stádium nemoci – staging. Z praktického pohledu se využívají dvě varianty TNM klasifikace: klinická

klasifikace (cTNM), která je založena na informacích, jež jsme získali před zahájením léčby, a je velmi podstatná pro stanovení léčebné strategie. Údaje potřebné pro tuto klasifikaci pocházejí ze zobrazovacích, event. endoskopických vyšetření, z biopsie či z klinického vyšetření. Druhým typem je patologická klasifikace (pTNM). Jedná se o pooperační klasifikaci, kde se data získávají zpracováním resekátu. Jde vlastně o upřesnění, event. doplnění klasifikace klinické. Velmi často se pTNM využívá ke stanovení rozsahu adjuvantní onkologické léčby. Součástí TNM klasifikace je také určení histopatologické diferenciacie nádoru, tzv. grading, pro jehož stanovení se pro většinu nádorů používá označení G1-G4.

G1 – dobře diferencovaný

G2 – středně diferencovaný

G3 – nízké diferencovaný

G4 – nediferencovaný

Gx – nelze hodnotit, neznámo

Pro zhodnocení rizika vzniku časně recidivy onemocnění či možnosti přítomnosti nedetekovatelných mikrometastáz je nutná znalost případné lymfatické, vaskulární a perineurální invaze. I na toto pomýšlí TNM klasifikace a používá následná označení.

Lymfatická invaze primárního nádoru:

LX – neznámo, nelze hodnotit

L0 – bez lymfatické invaze

L1 – lymfatická invaze přítomna

Vaskulární invaze:

VX – neznámo, nelze hodnotit

V0 - bez vaskulární invaze

V1 – mikroskopická vaskulární invaze

V2 – makroskopická vaskulární invaze

Perineurální invaze:

PnX – nelze hodnotit, neznámo

Pn0 – bez perineurální invaze

Pn1 – přítomna perineurální invaze

Pro hodnocení efektu léčby, zejména chirurgické je také nutná přesná znalost reziduálního nádoru. K tomu se využívá označení kategorie R, které

je současně používáno i ke stanovení rozsahu následné adjuvantní léčby a slouží jako prognostický faktor.

RX – neznámo, nelze hodnotit

R0 – bez reziduálního nádoru

R1 – mikroskopický reziduální nádor

R2 – makroskopický reziduální nádor

Karcinom žaludku se dle TNM klasifikace řadí mezi nádory trávicího traktu. Dále jsou do této lokality přiřazeny nádory jícnu, GIST, nádory tenkého střeva, neuroendokrinní nádory (karcinoid), nádory appendixu, tlustého střeva, konečníku a análního kanálu, žlučníku, extrahepatálních žlučových cest, slinivky břišní, Vaterské papily i hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom. Histologickopatologický grading a klasifikace reziduálního nádoru jsou shodné s ostatními lokalitami, viz. výše v textu. Dle mezinárodní klasifikace nemocí se jedná o číselnou diagnózu C16.1 – C16.4. Nádory fundu, které přesahují na distální jícn, se klasifikují dle schématu pro žaludek. Vlastní klasifikační schéma ukazuje tabulka č. 6. Ke stanovení rozsahu léčby, srovnání jejího efektu u jednotlivých pacientů a určení prognózy nemocných se dále používá zařazení nemocných do klinických stádií podle zhodnocené TNM klasifikace. Karcinom žaludku se rozděluje dle pokročilosti onemocnění do celkem pěti klinických stádií, vlastní rozdělení ukazuje tabulka č. 7. [24]

Tabulka č.6 – klasifikační schéma dle TNM klasifikace

<b>Kategorie T – primární nádor</b>	
TX	nelze hodnotit, neznámo
T0	bez primárního nádoru
Tis	karcinom in situ, nepostihuje lamina muscularis mucosae, dysplazie těžkého stupně
T1	
T1a	postihuje lamina muscularis mucosae, nepostihuje submukozu
T1b	postihuje submukozu
T2	postihuje lamina muscularis propria
T3	postihuje subserózu
T4	
T4a	proniká na serózu
T4b	prorůstá do okolních struktur

<b>Kategorie N – regionální lymfatické uzliny</b>	
NX	neznámo, nelze hodnotit
N0	bez postižení nádorem
N1	metastáza v 1-2 regionálních lymfatických uzlinách
N2	metastáza ve 3-6 regionálních lymfatických uzlinách
N3	
N3a	metastáza v 7-15 regionálních lymfatických uzlinách
N3b	metastáza v 16 a více regionálních lymfatických uzlinách
<b>Kategorie M – vzdálené metastázy</b>	
MX	neznámo, nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy přítomny

převzato [24]

V současnosti s narůstajícím poznáním rozdílných vlastností jednotlivých nádorů a zkoumáním odlišné biologické povahy nádorů je stále více zřejmé, že vlastní TNM klasifikace bude nedostatečná a ne zcela vyhovující. U některých jiných nádorů, např. u kolorektálního karcinomu, se zcela rutinně stanovují některé markery, jež vypovídají o biologické povaze nádoru. Samozřejmostí je stanovení povrchových a dalších receptorů pro specifické signální molekuly, které se podílejí na růstu a chování nádoru. [38,39] Tento předpoklad potvrzují také naše zkušenosti z praxe, kdy některé lokálně pokročilé karcinomy jsou bez vzdálené generalizace a naopak drobné nádory může doprovázet masivní vzdálená generalizace do více orgánů. Předpokládáme, že v budoucnu kromě rozsahu vlastního nádorového postižení bude hrát přítomnost povrchových receptorů, hormonálních receptorů, míra genové exprese vybraných genů, přítomnost volné nádorové DNA či hladina malých molekul v periferní krvi nemocného (např. miRNA) klíčovou roli při stanovování léčebné strategie u nemocných s nádorovým onemocněním. Cílem dnešních experimentálních studií je rozklíčovat mechanismus chování maligních nádorů za účelem spolehlivě určit nejvhodnější léčbu pro konkrétního nemocného, tzv. personifikovanou léčbu. [15,40–42]

## 11. Rizikové faktory

Podobně jako u jiných onemocnění, tak i u malignit se snažíme najít příčiny vzniku této choroby a způsob, jak tyto příčiny odstranit a zabránit tak vzniku maligního nádoru. Přestože se touto otázkou zabývalo a zabývá velký počet vědců a byla publikována celá řada studií, stále není vyslovená otázka, proč vzniká karcinom žaludku, jasně vysvětlena. Doposud neexistuje konkrétní důvod, který by vedl u všech nemocných ke vzniku karcinomu žaludku. Podle dosavadních výsledků však můžeme některé faktory označit za rizikové, protože jejich přítomnost zvyšuje šanci vzniku tohoto onemocnění. Zároveň však nelze říci, že v případě, kdy tyto vlivy zcela odstraníme, nedojde bezpečně ke vzniku karcinomu žaludku. Rizikové faktory lze obecně rozdělit do dvou skupin. Jednu skupinu tvoří faktory neovlivnitelné, tedy ty, které jsou jasně dány. Sem patří např. pohlaví, věk či národnostní příslušnost. Druhou skupinu tvoří faktory ovlivnitelné, které lze však při rozpoznání a za určitých okolností eliminovat, a tím snížit riziko vzniku karcinomu žaludku.

Při znalosti více rizikových faktorů můžeme také definovat skupiny obyvatel, kteří mají zvýšené riziko vzniku tohoto onemocnění a v těchto skupinách cíleně a systematicky pátrat po vzniku nemoci a diagnostikovat tak časně stádium onemocnění, což vede ke zlepšení prognózy nemocných. Existují státy s vysokým výskytem karcinomu žaludku, kde je na podkladě stanovení rizika vzniku zavedený plošný screening a díky časně detekci karcinomu žaludku je dosaženo excelentních výsledků léčby. [28,29,36]

### 11.1 Helicobacter pylori

Celá řada epidemiologických i klinických studií jasně prokázala příčinnou souvislost mezi infekcí Helicobacter pylori a vznikem karcinomu žaludku. Současně se uvádí, že pouze u 1% nemocných s infekcí Helicobacter pylori dojde ke vzniku karcinomu žaludku, avšak více než 90% nemocných s karcinomem žaludku prodělalo nebo trpí infekcí Helicobacter pylori. Mechanismus účinku přítomné infekce na kancerogenezi je zatím zkoumán. Předpokládá se, že v důsledku chronické

irritace sliznice žaludku bakteriální infekcí se naruší rovnováha na bazální membráně, a tím je buňka nucena k rychlejší obnově. Dochází ke špatnému přepisu genetické informace, ke špatné diferenciaci buněk, a tak se žaludeční sliznice transformuje do jiných histologických forem, ze kterých pak vzniká karcinom žaludku. Dále se chronický zánět podílí na vzniku jiných slizničních nálezů, jež mohou vést ke vzniku karcinomu žaludku. Z tohoto důvodu se považuje infekce *Helicobacterem pylori* za hlavní rizikový faktor pro vznik tohoto onemocnění. [1,3–6,9,35]

## **11.2 Sůl**

Obecně se považuje za rizikový faktor vzniku karcinomu žaludku zvýšený příjem soli v potravě a konzumace jídel konzervovaných solí. Typickým příkladem rizikové stravy jsou uzeniny, kde je často vysoký obsah soli, konzervačních přísad na bázi soli a chemické konzervanty. Dále je za rizikový pokrm považováno sušené maso. Konzervace solí patří mezi starší, doposud však stále používané způsoby konzervace jídel, zejména kvůli nižší ceně oproti konzervaci jiným způsobem. Mechanismus vlastního efektu soli na kancerogenezi není dosud úplně znám, některé studie však prokázaly souvislost mezi pravidelným vysokým příjmem soli v potravě a změnou stromatu buněk žaludeční sliznice, na které se podílí zejména kináza 1. [26,43–45]

## **11.3 Kouření (nikotinismus)**

Kouření cigaret a tabákových výrobků se považuje obecně za rizikový faktor vzniku maligního onemocnění, dále je významným rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárního onemocnění a plicních chorob. Celá řada studií z celého světa prokázala jasný vliv pravidelného kouření na zvýšení výskytu nejenom karcinomu žaludku. Přestože mechanismus účinku kouření není doposud zcela jasně vysvětlen, je prokázáno, že kuřáci mají mnohonásobně vyšší riziko vzniku karcinomu žaludku než nekuřáci. Předpokládá se vliv opakované a dlouhotrvající expozice nitrosaminů, polycyklických aromatických uhlovodíků, formaldehydu, kadmia, akroleinu, kyanovodíku, arsenu, polonia a některých alkaloidů na žaludeční

sliznici. Uvedené látky se při kouření rozpouštějí ve slinách a jejich koncentrace v průběhu kouření a bezprostředně po něm je extrémně vysoká. Tyto spolykané sliny poté působí na žaludeční sliznici, což se podílí na vzniku kancerogeneze. [26,46–48]

## **11.4 Alkohol**

Mechanismus účinku konzumace alkoholu na vznik karcinomu žaludku není přesně znám. Přesto je z literárních údajů jasný patrný vliv pravidelné konzumace alkoholu, zejména destilátů na vznik karcinomu žaludku. Za rizikové se považuje příjem 0,16 l a více destilátu denně. Předpokládá se vliv opakované iritace žaludeční sliznice alkoholem na vznik akutní a chronické gastritidy. Slizniční změny mohou vést ke vzniku karcinomu žaludku. Některé studie prokázaly zvýšené riziko příjmu tvrdého alkoholu na vznik tohoto onemocnění, a to zejména u lidí s polymorfismem genu pro aldehyd dehydrogenázu 2 (ALDH2). V této skupině pacientů pravidelně požívající destiláty s polymorfismem ALDH2 je 4x vyšší riziko vzniku karcinomu žaludku než u nemocných s homozygotní formou. [26,48,49]

## **11.5 Příjem stravy s nízkým obsahem vlákniny**

Pozitivní vliv příjmu vlákniny ve stravě je prokázán zejména u kolorektálního karcinomu. [50] Existují také studie zabývající se ochranným vlivem příjmu vlákniny na žaludeční sliznici. [51] Protože je známo, že přítomnost nitrosaminů a aromatických uhlovodíků v žaludeční šťávě významně zvyšuje riziko vzniku karcinomu žaludku, předpokládá se, že v případě, kdy tyto látky budou pevně navázané na jinou sloučeninu, např. vlákninu, nedojde k jejich expozici na žaludeční sliznici, a tak se sníží riziko vzniku karcinomu žaludku. Vlákna se považuje za aktivní látku, která je schopna na sebe vázat jiné sloučeniny, a tím brání jejich interakci s okolím, tj. se sliznicí. V případě karcinomu žaludku nás zajímá vazba aromatických uhlovodíků a nitrosloučenin, zejména nitrosaminů. Experimentální studie prokázaly významně vyšší efekt vlákniny navázat na sebe nitrosaminy v kyselém prostředí. Za dostačující množství vlákniny, jež vede ke snížení

rizika vzniku karcinomu žaludku, se považuje příjem 10g vlákniny denně. [26,52]

### **11.6 Body mass index (BMI)**

Nadváha a obezita jsou celosvětově narůstajícím problémem, který se podílí na vzniku dalších nemocí a patologických stavů, jež mají vážné socioekonomické dopady. Také riziko vzniku karcinomu žaludku narůstá se zvyšující se hodnotou BMI. Předpokládá se, že obezita je spojena se zánětlivou reakcí organismu, která vzniká na podkladě abnormálního metabolismu tuků. Zánětlivé biomarkery (molekuly) uvolňující se z nadpočetné tukové tkáně následně zasahují do metabolismu buněk také jiných systémů, což může zapříčinit vznik kancerogeneze. Konkrétně u obézních nemocných s karcinomem žaludku byla identifikována molekula, nazvaná proinflammatory molecules produced by the activated cells infiltrating the inflamed tissues. Koncentrace této molekuly je extrémně vysoká u nemocných s BMI větším než 30 a současně se vyskytujícím karcinomem žaludku. Je otázkou, zda tento objev bude mít v budoucnu nějaký klinický dopad. [26,53,54]

### **11.7 Nitrosaminy**

Složení stravy, zejména některé její složky se podílejí na vzniku kancerogeneze v žaludeční sliznici. Nejvýznamnější vliv je prokázán u nitrosloučenin a polycyklických aromatických uhlovodíků. Z nitrosloučenin je za nejvýznamnější považována skupina nitrosaminů. V šedesátých letech minulého století došlo k plošnému rozšíření využívání lednic ke skladování potravin, čímž se snížil obsah nitrosaminů ve stravě. V tomtéž období můžeme pozorovat pokles ve výskytu karcinomu žaludku ve vyspělých zemích, kde se začaly lednice používat. Experimentální studie na tkáňových kulturách prokázaly souvislost mezi aktivací prostaglandinových receptorů EP2 a EP4 nitrosaminy a kancerogenezí. Z toho se dá usuzovat, že snížení koncentrace nebo dokonce vyloučení nitrosaminů ze stravy vede ke snížení rizika vzniku karcinomu žaludku. [5,26,55,56]



## **11.8 Socioekonomická úroveň**

Řada studií zejména v USA, v Koreji a v Japonsku se zabývala vlivem socioekonomického postavení na výskyt karcinomu žaludku. Podle očekávání většina studií prokázala vliv špatného sociálního postavení a nízké životní úrovně na výskyt tohoto onemocnění. Čím nižší je socioekonomické postavení jedince, tím vyšší je výskyt karcinomu žaludku. Většina studií se ale shoduje, že nízká životní úroveň má dopad na složení stravy a způsob jejího uchovávání a také se u těchto lidí kombinuje více rizikových faktorů. Tento předpoklad nejspíše potvrzuje incidence karcinomu žaludku v ekonomicky nevyspělých zemích. [26,55]

## **11.9 Rodinný výskyt**

Karcinom žaludku nepatří mezi typické, familiárně vázané karcinomy. Přesto však existuje nízké procento nemocných, u kterých se familiárně vázaný karcinom žaludku vyskytuje. Jedná se o hereditární difuzní karcinom žaludku. Jde o autosomálně dominantní onemocnění způsobené alterací genů pro zárodečné buňky CDH1 (E – cadherin) a CTNNA1 (alfa-E-catenin). V některých zemích se při výskytu karcinomu žaludku v rodině provádí screeningové vyšetření u rizikových osob a podle výsledku existuje algoritmus dalšího postupu. U některých nemocných je dokonce indikována preventivní gastrektomie. [1,4,5,26,57]

## **11.10 Léze žaludeční sliznice**

Existuje celá řada lézí žaludeční sliznice, jež mohou vyústit ve vznik karcinomu žaludku. Tyto patologické stavy označujeme jako prekancerózy. Za nejvýznamnější prekancerózu se považuje chronická povrchová gastritida. Tento pojem bohužel zahrnuje velký počet podjednotek, které se od sebe liší histopatologickými znaky a dalšími vlastnostmi. Tento problém řeší novelizovaný klasifikační Sydney systém (Updated Sydney System), který je v současné době široce využíván a doporučován odbornými společnostmi po celém světě. Tato klasifikace je přesná, jednoduchá a zahrnuje široké spektrum histopatologických nálezů, přesto však

nevyjadřuje míru rizika vzniku karcinomu žaludku. Proto vznikl systém OLGA (the Operative Link for Gastritis Assessment), což je stagingový systém vyjadřující riziko vzniku karcinomu žaludku na podkladě závažnosti slizničních změn v důsledku gastritidy. S ohledem na možnost přítomné intestinální metaplazie došlo k modifikaci tohoto systému a vznikl stagingový systém OLGIM (the Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia). [56,58,59]

### **11.11 Infekce virem Epstein-Barrové (EBV)**

Jedná se o velmi rozšířený virus především v populaci -náctiletých. Některé studie uvádějí prevalenci až 90%. Celá řada publikovaných prací udává příčinnou souvislost mezi infekcí EBV a různými malignitami. Jedná se např. Burkittův lymfom, Hodgkinův lymfom a některé sarkomy nasopharygeální oblasti. Zhruba asi u 8% karcinomů žaludku lze prokázat přítomnost EBV, přesto však neexistují žádná data či dostatečně velké studie, které by prokázaly účast EBV na vlastní kancerogenezi u nemocných s karcinomem žaludku. Zda se jedná pouze o koincidenci, či existuje nějaký vliv EBV na vznik karcinomu žaludku, zůstává nadále otázkou. [59]

## 12. Klinická stádia

Stejně jako všechna maligní onemocnění rozdělujeme i karcinom žaludku dle pokročilosti nemoci do klinických stádií. Toto dělení má hned několik důvodů. Tím hlavním je určení pokročilosti nemoci, od kterého se odvíjí prognóza a léčba nemocného. Dále je potřeba srovnávat efekt jednotlivých druhů či variant léčby mezi sebou a k tomu je potřeba znát podrobně vývoj nemoci. Obecně by se dalo říci, že dle pokročilosti nemoci se řídí celý management péče o nemocného. Zařazení nemocného do příslušného klinického stádia dle rozsahu nemoci je založeno na TNM klasifikaci (viz výše).

Tabulka č.7 – klinická stádia nemoci

<b>Stádium nemoci</b>	<b>kategorie T</b>	<b>kategorie N</b>	<b>kategorie M</b>
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIb	T3	N2	M0
IV	T1,2,3	N3	M0
	T4	N1,2,3	M0
	každé T	každé N	M1

převzato [24]

## 13. Diagnostika

Diagnostika karcinomu žaludku zejména časných stádií (early gastric cancer) má zásadní význam na další průběh nemoci. Celosvětově se záchyt časných stádií nemoci významně liší, což je dáno plošným populačním screeningem, který je zaveden v Japonsku a některých oblastech dalších zemí východní části světa. Bohužel ve střední a západní Evropě převažuje diagnostika karcinomu žaludku ve 4. stádiu onemocnění. Tato skutečnost je dána dlouhým bezpříznakovým obdobím nemoci. Potíže, které přivedou nemocného k lékaři, často vyplývají z pokročilosti onemocnění. [1,2,4,5]

### 13.1 Klinický obraz

Klinický obraz nemoci je nejvíce ovlivněn pokročilostí onemocnění. Velmi často se setkáváme s tzv. souborem malých příznaků, jenž se vyskytuje u nemocných řadu měsíců, někdy i let. Do tohoto souboru řadíme pocit plnosti, tlak v epigastriu, časté říhání, pyrózu, regurgitaci stravy a ne příliš často se vyskytující, v literatuře udávaná nesnášenlivost masa. V tomto stádiu onemocnění je klinický nález zcela normální. Pravdou ovšem je, že tyto drobné a nenápadné příznaky mohou být způsobeny i jiným onemocněním, např. vředovou chorobou gastroduodena či refluxní chorobou jícnu. Také se u nemocných nemusí vyskytovat trvale, typický je záchvatovitý výskyt. Na podkladě této skutečnosti pacienti nepřipisují těmto potížím význam a k lékaři se dostaví až při výskytu trvalých a zásadních potíží. Jak již bylo výše v textu zmíněno, časná stádia karcinomu žaludku nemají žádné specifické potíže a průběh nemoci je dlouho latentní. S pokročilostí onemocnění se zvyšuje výskyt bolestí za sternem, odynofagie, dysfagie a bolesti v epigastriu. Často nemocní popisují regurgitaci stravy i v delším časovém odstupu po jídle, zhoršuje se pyróza. Nemocní s karcinomem žaludku v antrumpylorické oblasti udávají zvracení velkých porcí již natrávené stravy, někdy s přítomností krve. Společným jmenovatelem pro pokročilá stádia karcinomu žaludku je úbytek tělesné hmotnosti, někdy i velmi rychlý a výrazný. V tomto stádiu onemocnění můžeme při klinickém vyšetření nahmatat rezistenci v epigastriu, játra

přesahující přes žeberní oblouk či lymfatické uzliny v levé supraclaviculární krajině (Wirchowova lymfatická uzlina – predilekční místo postižení). Pro velmi pokročilá stádia nemoci je typická progresse dysfagie až nemožnost úplného příjmu potravy se zvracením, výrazná kachexie a bolesti v epigastriu s propagací do zad. Klinické vyšetření prokáže hmatnou nepohyblivou rezistenci vyplňující epigastrium, často nahmatáme zvětšená játra postižená metastatickým procesem. Můžeme najít zvětšené lymfatické uzliny v nadklíčkové oblasti, někdy i na krku. V závislosti na rozsahu postižení jater může být přítomen ikterus, nemocní mohou mít ascites. Není vzácností postižení stěny břišní při karcinóze peritonea, což se projeví mnohočetnými hmatnými rezistencemi stěny břišní. Literární příznak sestry Terezy – hmatná metastáza v pupku je spíše vzácností. [1,4,5,9,19]

Z uvedeného je tedy zřejmé, že diagnostika karcinomu žaludku není založena na klinickém obraze ani na klinickém vyšetření. V současnosti je alfou a omegou diagnostiky endoskopické vyšetření.

### **13.2 Endoskopické vyšetření**

Endoskopické vyšetření je základní a klíčovou metodou, která se využívá v diagnostice karcinomu žaludku. Jedná se o endoskopické vyšetření horní části zažívací trubice – esofagogastroduodenoskopie, EGDS. V dnešní době jsou používány pouze flexibilní endoskopy s barevným CCD čipem (charge coupled device). Tyto přístroje jsou zapojeny do videosystémů, jež umožňují vysoké rozlišení obrazu, dnes již téměř výhradně v kvalitě full HD. Většina moderních endoskopů také umožňuje použití speciálních optických filtrů. Tomuto vyšetření se říká narrow bandig, protože využívá NBI filtru (Narrow Band Imaging). Jedná se o speciální techniku využívající barevný filtr na zdroji endoskopického světla, který změní hloubku penetrace světla, čímž dojde ke zvýraznění kontrastu mezi povrchem epitelu a kapilární sítí. Díky tomu lépe vidíme změnu kapilárního reliéfu a zvýšené kapilární prokrvení. Tyto změny doprovázejí zánětlivé a metaplastické změny, díky nimž můžeme tak mnohem lépe identifikovat léze vhodné k odběru vzorku pro histologické vyšetření. Další možností, jak zlepšit identifikaci drobných lézí, je použití tzv.

chromodiagnostiky, což znamená obarvení žaludeční sliznice metylenovou modří, Lugolovým roztokem či indigokarmínem. Některé studie však prokázaly větší záchyt diskrétních slizničních a podslizničních lézí při využití NBI filtru než při využití chromodiagnostiky. [18,60]

Esofagogastroduodenoskopie je základní vyšetřovací metodou, která se využívá v diagnostice karcinomu žaludku. Diagnostika pokročilých stádií onemocnění většinou endoskopistů nedělá žádné potíže, zatímco diagnostika časných stádií je velice obtížná a odvíjí se od zkušenosti provádějícího lékaře. Pro detekci časných stádií karcinomu žaludku je potřeba respektovat tři základní pravidla: vždy prohlédnout celý slizniční povrch žaludku a distálního jícnu, respektovat pravidla klasifikačních morfologických systémů při popisu léze a využívat nízký rozhodovací práh pro odběr biopsie. Tato metoda, jak již bylo řečeno, umožňuje opticky vyšetřit horní část zažívací trubice – od jícnu až po duodenum, resp. část D1 a omezeně D2. V průběhu tohoto vyšetření je možné odebrat celou řadu vzorků tkáně pro následné histopatologické vyšetření. Podle instrumentária, kterým odebíráme vzorek tkáně, rozlišujeme odběr mikrobiopsie a odběr makrobiopsie.

Mikrobiopsii odebíráme bioptickými kleštěmi, doporučuje se kvadrantový odběr. U peptických lézí se za dostatečný počet vzorků považuje odběr ze čtyř kvadrantů ložiska, při podezření na malignitu se doporučuje odebrat 8-10 vzorků. Za dostatečné se však považuje odběr 6 vzorků.

Makrobiopsie znamená, že k odběru tkáně použijeme polypektomickou kličku či speciální Jumbo kleště. Tého metody se využívá u větších lézí podezřelých z maligního procesu a tam, kde je léze uložena submukózně (difuzní karcinom). Speciálním a ne často používaným způsobem je odběr tzv. biopsie knoflíkové dírky. V tomto případě nejprve kličkou odstraníme sliznici nad podslizniční lézí a poté pomocí kleští odebereme vzorky pro histologické vyšetření. [5,18]

### 13.3 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody jsou využívány zejména ke stanovení rozsahu nemoci. Nejsou tedy vhodné k diagnostice vlastního karcinomu žaludku, protože nemají dostatečnou citlivost. V rámci stagingu onemocnění se v dnešní době nejčastěji využívá CT vyšetření. Tato metoda má v případě využití multidetektorového spirálního vyšetření dostatečnou senzitivitu i specifitu vyšetření. Na podkladě CT vyšetření určujeme prorůstání tumoru do okolí, přítomnost vzdálených metastáz a postižení lymfatických uzlin. Samozřejmě se jedná o nepřímé vyšetření, kdy postižení lymfatických uzlin je dáno jejich velikostí a nelze bezpečně určit příčinu zvětšení. Podobná situace je u drobných ložiskových procesů jater. CT vyšetření je dobře dostupné a poskytuje nám kvalitní informace. Jde však o zatěžující vyšetření s ohledem na použití ionizujícího záření. Z tohoto důvodu využívají některá pracoviště magnetickou rezonanci, která poskytuje podobné informace jako CT. Jedná se tedy o metodu volby. Další, avšak méně citlivé metody, které můžeme využít k pátrání po vzdálených metastázách v rámci stagingu, jsou ultrazvuk břicha (vyloučení metastatického postižení jater) a rentgenový snímek plic (vyloučení metastatického postižení plic). Pro vyloučení vzdálených metastáz se jako nejvíce přesná metoda jeví kombinované vyšetření PET/CT nebo dnes je již dostupná PET/MR.

Zcela specifické postavení v rámci diagnostického procesu má endosonografické vyšetření, jež se považuje za nejvíce citlivou a nejvíce specifickou zobrazovací metodu, která nás informuje o postižení stěny žaludku nádorem – kategorie T v TNM klasifikaci. U tohoto vyšetření se používá speciální endoskopická ultrazvukové sonda, která se zavádí stejně jako gastroskop. Toto vyšetření kromě postižení stěny žaludku umožňuje také zhodnotit velikost lymfatických uzlin v těsné blízkosti žaludku a rovněž nás může informovat o případné infiltraci okolních struktur tumorem. V případě potřeby můžeme pod ultrazvukovou kontrolou transgastricky (transduodenálně) odebrat vzorky tkáně pro následné histopatologické vyšetření, čehož se ale více využívá při postižení pankreatu. [1,4,5,9,19]

### **13.4 Bioptické vyšetření**

Bioptické vyšetření je nezbytnou součástí diagnosticko-terapeutického procesu u nemocných s podezřením na karcinom žaludku. Hraje klíčovou roli společně s endoskopií horní části zažívací trubice, kde již byly více popsány možnosti odběru tkáně pro následné vyšetření. Histologická verifikace nádoru je základním předpokladem pro následnou léčbu, a to nejen z medicínského pohledu. Je nemyslitelné indikovat onkologickou léčbu u nemocného bez patologem potvrzené diagnózy. Bohužel v praxi se setkáme i s případy, kdy v průběhu endoskopického vyšetření najdeme tumor, který vykazuje jasné makroskopické znaky karcinomu, prokážeme vzdálenou generalizaci, a přesto odebrané vzorky tkáně neprokáží přítomnost maligních buněk. V tomto případě je nutné nemocného zatížit dalším endoskopickým vyšetřením a zopakovat odběr tkáně pro histopatologické vyšetření. Abychom počet takovýchto případů co nejvíce snížili, je doporučeno Gastroenterologickou společností v případě výskytu léze žaludku s podezřením na maligní proces odebrat z tohoto ložiska 8-10 vzorků pro následné vyšetření. Musíme mít na paměti, že nádor je nehomogenní, v centru často nekrotický a z tohoto důvodu se doporučuje odebírat vzorky z povrchu léze, po celém obvodu a z těsné blízkosti ložiska. [1,4,5,9,19]

### **13.5 Laparoskopie**

I při využití všech dostupných a výše zmíněných metod nelze v některých případech spolehlivě určit rozsah onemocnění, zejména lokální pokročilost tumoru a jeho invazi do okolních struktur. V těchto případech je optimálním řešením explorativní laparoskopie, která nám umožňuje spolehlivě zhodnotit nález v dutině břišní a posoudit vztah tumoru k okolním strukturám. V případě nejasností ohledně postižení jater či invaze tumoru do velkých, klíčových cévních struktur nebo do pankreatu můžeme využít peroperační sonografii, která je také dostupná pro laparoskopické využití. Samozřejmostí laparoskopie je možnost odběru vzorků pro bioptické vyšetření. [1,4,5,9,19]



## 14. Léčba

Karcinom žaludku je maligním onemocněním a z tohoto důvodu je nutné dodržovat jisté zásady, zejména v případě radikální kurativní léčby. Péče o nemocné s karcinomem žaludku je multioborová. Ve snaze o dosažení co nejlepších výsledků v léčbě nemocných s karcinomem žaludku je tato péče centralizovaná do velkých center, tzv. komplexních onkologických center, jež se vyznačují vysokou koncentrací pacientů se stejnou diagnózou. Tímto způsobem je zajištěna maximální možná erudice všech, kteří se podílejí na péči o nemocného. Základním předpokladem úspěšné léčby je včasná a přesná diagnostika. V dnešní době není problém s kvalitou a přesností diagnostického procesu, nýbrž s časností diagnostiky. Bohužel většina nemocných (70-80%) je diagnostikována v pokročilém stádiu onemocnění, velmi často v inoperabilním stavu. [2] To je důvod, proč je tak propastný rozdíl v pětiletém přežití mezi Evropou a východní částí světa (Japonsko, Čína, Korea), kde kvůli vysoké incidenci karcinomu žaludku je zaveden plošný screening. Díky tomu dochází k časné diagnostice onemocnění, od níž se odvíjejí dobré léčebné výsledky. Z řady studií i klinických pozorování jasně vyplývá, že nejvýznamnějším prognostickým faktorem je rozsah postižení stěny žaludku a pokročilost onemocnění. Významně se liší celkové přežití nemocných s časným karcinomem žaludku od nemocných s pokročilým karcinomem žaludku. [1,4–6,9,10,19]

Léčba nemocných s karcinomem žaludku může být radikální, tj. kurativní. Velká skupina pacientů je indikována k léčbě paliativní nebo symptomatické. Její rozsah je nejvíce ovlivněn pokročilostí onemocnění. Jak již bylo výše zmíněno, léčba je multioborová a v současné době se na ní podílejí chirurgové, gastroenterologové, anesteziologové, nutriční specialisti, intervenční radiologové a onkologové. Léčba nemocných s karcinomem žaludku může být endoskopická, chirurgická či onkologická. Často se jednotlivé možnosti léčby překrývají.

## 14.1 Endoskopická léčba

S rozvojem endoskopických metod a přístrojového vybavení došlo v posledních 20 letech k obrovskému rozvoji endoskopických technik a postupů, a to včetně terapeutických. Není výjimkou, že řada z nich se za určitých okolností stává plnohodnotnou alternativou chirurgické léčby. Je třeba zdůraznit, že tato zaměnitelnost endoskopických a chirurgických metod má svá pevná pravidla a také při využití endoskopických postupů je nutno dodržet základní pravidla onkologické radikality. Při jejich nedodržení nemůžeme zákrok považovat za radikální, tedy kurabilní. Tyto léčebné metody se nejvíce vyvíjejí a používají v Japonsku, v Koreji a v Číně, což je dáno častou diagnostikou nemocných s časným karcinomem žaludku (early gastric cancer). Díky zavedení screeningových programů je více jak polovina pacientů diagnostikována ve stádiu časného karcinomu žaludku, což umožňuje využití endoskopických metod léčby. [3] V případech správné indikace a technického provedení mají endoskopické léčebné metody stejné, někdy i lepší výsledky léčby než postupy chirurgické. Pro správnou volbu léčebné modality a následné srovnávání výsledků léčby je nezbytná dokonalá diagnostika a také společná morfologická klasifikace a správné určení stádia onemocnění. Asi není překvapením, že endoskopisté nejvíce využívají japonskou klasifikaci. [5,18,61,62]

Hypotéza, z níž vzešla endoskopická léčba karcinomu žaludku, se zakládá na následující skutečnosti: Pokud je vyloučeno riziko vzniku metastáz lymfatického systému nebo je-li toto riziko minimální a lze-li současně endoskopickou cestou dosáhnout kompletního odstranění tumoru s dosažením R0 resekce, proč zatěžovat nemocného chirurgickým výkonem, který představuje další rizika a možné komplikace? [63] Z této hypotézy vzešel tedy fakt, že endoskopická léčba časného karcinomu žaludku je indikována u těch nemocných, kdy je tumor možné technicky odstranit endoskopicky en bloc a současně je riziko vzniku metastáz lymfatického systému nižší než rizika vyplývající z potenciálního chirurgického zákroku.

Podle dostupných literárních údajů je zřejmé, že riziko nádorové diseminace můžeme relativně přesně určit. Riziko vzniku metastáz lymfatického systému úměrně stoupá s mírou postižení žaludeční stěny tumorem a také je ovlivněno histologickým typem tumoru. [64,65] Na podkladě uvedených skutečností je v současné době indikována k endoskopické resekcii skupina nemocných s intramukózním karcinomem a nemocných s karcinomem postihující horní třetinu submukózy. Existují dva typy radikálních endoskopických výkonů.

Endoskopická slizniční resekce je endoskopický terapeutický zákrok, který umožňuje odstranění povrchových lézí en bloc, a to do velikosti až 20 mm. V tomto případě se odstraňuje sliznice v celém rozsahu s přiléhající vrstvou submukózy. Výkon se provádí elektrickou polypektomickou kličkou. Dříve se používal tento způsob léčby i pro větší léze, ale bylo potřeba je odstraňovat po částech, tzv. metoda piecemeal. Z dlouhodobého sledování je patrné, že se nejedná o optimální způsob léčby. Tato metoda vykazuje poměrně vysoké procento časných, lokálních recidiv a ani neumožňuje dostatečné vyšetření resekcčních okrajů. Z těchto dvou důvodů je již od metody piecemeal upuštěno a slizniční resekce je tudíž určena pro menší léze. Tuto techniku lze v praxi provést více způsoby:

1. Metoda lift and cut: pomocí fyziologického roztoku (někteří autoři používají s adrenalinem), který se injekčně aplikuje do submukózy pod lézi a v jejím okolí, čímž dojde k oddělení mukózy a submukózy od svaloviny žaludku a k nadzvednutí sliznice s tumorem. Poté je vlastní tumor odstraněn pomocí polypektomické kličky.
2. Metoda suck and cut: Zde se také používá shodně aplikace roztoku do submukózy, avšak po nadzvednutí tumoru se použije speciální nástavec na endoskop, do kterého se pod tlakem nasaje sliznice s tumorem, pomocí speciální diatermické mukosektomické kličky se sliznice zaškrtní a poté se zavedenou diatermickou kličkou odstraní.
3. Metoda band and snare: Tato metoda používá speciální nástavec na endoskop, na kterém jsou gumové kroužky. Po aplikaci roztoku do submukózy se nasaje léze do nástavce, pomocí gumového kroužku se zaškrtní a následně se pod kroužkem pomocí polypektomické kličky odstraní.

Endoskopická submukózní disekce je obdobná metoda, která se používá k odstraňování tumorů a ložisek ze sliznice a horní třetiny podsliznice žaludku. Rozdíl v porovnání se slizniční resekci spočívá v tom, že vlastní řez je proveden pod zrakovou kontrolou v podsliznici pomocí speciálního diatermického nože. Nejčastěji se využívá tzv. insulated tip knife, což je speciálně upravený diatermický jehlový nůž, na jehož konci je izolační kulička, která jednak fixuje nůž v podslizniční vrstvě, kam byl zaveden a minimalizuje tak riziko dislokace. Druhým důvodem využití izolační kuličky na konci nože je minimalizování rizika proniknutí do hlubších vrstev svaloviny žaludku nekontrolovatelnou koagulací v průběhu disekce. Tato metoda však umožňuje en block odstranění ložisek větších než 2 cm. Nejprve se provede cirkulární řez po obvodu ložiska, doporučuje se ve vzdálenosti minimálně 5 mm od léze a poté se provádí disekce nožem v submukóze.

Podobně jako pro chirurgické, tak i pro endoskopické výkony platí stejná pravidla radikality, tzn. nutnost dosažení R0 resekce. Pro správné posouzení radikality endoskopického výkonu je mimořádně důležitá spolupráce endoskopisty a patologa. Odstraněný preparát musí být správně umístěn na korkovou destičku pomocí dřevěných či kovových svorek, vždy řeznou plochou k podložce. Jedině správně orientovaný preparát umožní správné posouzení resekčních okrajů a hloubku invaze. O dosažení R0 resekce po endoskopickém výkonu hovoříme v těch případech, kdy jsou vertikální i horizontální okraje preparátu bez nádorové infiltrace a současně není přítomna nádorová invaze do krevních cév a lymfatických kapilár. Perivaskulární a perineurální šíření se nepovažuje za radikální výkon a nemocní jsou dále indikováni k chirurgické léčbě.

Využití endoskopických terapeutických výkonů zatím není v Evropě příliš rozšířeno. Tato skutečnost je dána pozdní diagnostikou onemocnění a z toho vyplývající malou zkušeností endoskopistů s těmito zákroky, z čehož mohou plynout další a mnohdy závažné komplikace. Je otázkou do budoucna, zda kvalitní endoskopická léčba najde své pevné místo v managementu o nemocné s karcinomem žaludku. [5,18,61,62,64,65]

## 14.2 Chirurgická léčba

Ačkoli v současné době existuje celá řada léčebných modalit, základem kurativní léčby nemocných s karcinomem žaludku nadále zůstává léčba chirurgická. Jak již bylo zmíněno, v některých specializovaných centrech v Japonsku, v Koreji a v Číně je metodou první volby pro léčbu nemocných s časným karcinomem žaludku léčba endoskopická. Přesto musíme v obou případech dodržet základní pravidlo radikality, tzn. dosažení kompletního odstranění nádorového onemocnění – R0 resekce. Dosažení R0 resekce je nezbytným předpokladem, abychom mohli výkon označit za radikální a současně kurativní a dát tím nemocnému šanci na dlouhodobé přežití. Pro úspěch chirurgické léčby je nezbytné předoperační přesné stanovení rozsahu onemocnění (staging), zhodnocení přidružených komorbidit a z toho vyplývajících rizik a v neposlední řadě je třeba zhodnotit celkový stav a aktuální stav nutrice nemocného. [1,4,5,19] Stav nutrice je často negativně ovlivněn poruchou příjmu potravy, která vyplývá z pokročilosti nádoru, a současně se projevuje i negativní vliv maligní povahy onemocnění. Po zhodnocení všech aspektů je třeba zvolit nejvhodnější léčebný postup a případnou operační strategii. Protože řada nemocných není v dobrém celkovém stavu a často zjistíme přítomnou malnutrici, je třeba je k plánované operaci řádně připravit. Je nutné zdůraznit, že je považováno za velkou chybu a postup non lege artis, vede-li zbytečně dlouhá příprava nemocného k dlouhému odložení operačního výkonu. V některých případech může být tento odklad operace příčinou progresu onemocnění a původně operabilní tumor se stane inoperabilním, což zásadně ovlivní prognózu nemocného. Navíc řada studií prokázala příznivější vliv intenzivní krátkodobé nutriční přípravy v porovnání s dlouhodobou nutriční přípravou. Dnes se za zlatý standard považuje u těžce malnutričních nemocných deseti- až dvanáctidenní nutriční příprava včetně případné korekce hemoglobinu, na kterou navazuje operační zákrok. [5,66,67]

Je rovněž potřeba zvolit vhodnou operační strategii, která mimo jiné zahrnuje operační přístup. Volba operačního přístupu se řídí lokalitou tumoru, tělesnou konstitucí nemocného, prodělanými operacemi v dutině

břišní, pokročilostí onemocnění, erudicí operátora a samozřejmě zvyklostí pracoviště. Jsou velké rozdíly v poměru mezi laparoskopickou a otevřenou operativou mezi jednotlivými velkoobjemovými centry v jednotlivých zemích. Zejména s ohledem na zkušenost operujícího týmu je považován operační přístup za jednu z mnoha okolností, jež ovlivňují krátkodobé i dlouhodobé výsledky léčby. Dle literárních i osobních zkušeností mohu říci, že za standard je pro nádory žaludku považována horní střední laparotomie. Pro nádory v oblasti gastroesofageální junkce a kardie je nejčastěji využívaným přístupem levostranná thorakofrenolaparotomie. Alternativou thorakofrenolaparotomie je dvoudutinový přístup. Horní střední laparotomie zajistí přístup do dutiny břišní a pravostranná posterolaterální thorakotomie zajistí přístup do dutiny hrudní. Tato kombinace se však častěji využívá pro operační léčbu karcinomu jícnu. Vzácným přístupem do dutiny břišní pro léčbu karcinomu žaludku je oboustranný subkostální řez. Některá pracoviště upřednostňují laparoskopický přístup, kdy nejprve provedou laparoskopickou exploraci dutiny břišní a poté v případě operabilního nálezu konvertují výkon na otevřený s využitím některého zmíněného přístupu. Naopak některá pracoviště preferují kompletní laparoskopický výkon. [1,4,5,19]

Každá operace, jak otevřená tak laparoskopická, začíná pečlivou explorací celé dutiny břišní a zhodnocením pokročilosti nádoru. Nejdříve vyloučíme vzdálenou generalizaci (přítomnost karcinózy peritonea, přítomnost jaterních metastáz, u žen postižení ovarií, metastatické postižení omenta apod.) a následuje zhodnocení stavu lymfatického systému ve všech třech kompartmentech žaludku. V případě lymfatického systému hodnotíme velikost lymfatických uzlin a palpačně jejich konzistenci. Nález chirurga je vhodné si ověřit peroperačním histologickým vyšetřením. V současné době se považuje pozitivita lymfatických uzlin v kompartmentu I. a II. za známku lokální pokročilosti nádoru, zatímco pozitivita uzlin v kompartmentu III. je považována za vzdálenou generalizaci. V této fázi operace je řada výkonů pro přítomnost vzdálené generalizace ukončena nebo je proveden paliativní zákrok. V případě, kdy vzdálenou generalizaci vyloučíme, následuje vyšetření vzájemných vztahů a zhodnocení lokální pokročilosti, a tedy operability nádoru. Toto vyšetření začíná protnutím gastrokolického

ligamenta otevřením omentální bursy a zhodnocením případného prorůstání do příčného tračníku, sleziny, pankreatu i do levé ledviny, šíření do retroperitonea či do oblasti cév odstupujících z aorty. Pro posouzení vztahů tumoru k duodenu a také pro posouzení případného postižení struktur hepatoduodenálního ligamenta je nutné provedení Kocherova manévru. Pro zhodnocení vztahu tumoru k bránici a distálnímu jícnu je zapotřebí uvolnění a odtažení levého laloku jater, protěti frenoezofageální membrány a obejití abdominálního jícnu, který si zavěsíme na gumovou hadičku. Tím si zlepšíme manipulaci v tomto často nepříznivém prostoru. Po zhodnocení lokálního nálezu následuje rozhodnutí, zda jsme schopni bezpečně provést radikální zákrok s dosažením R0 resekce, či zda nemocný potřebuje paliativní výkon, nebo zda operaci ukončíme explorací.

Ve většině případů, kdy nalezneme lokálně pokročilý nádor, který prorůstá do okolních struktur, výkon ukončujeme explorací. V některých případech se často jedná o mladé pacienty v celkově dobrém stavu, u nichž provedeme rozšířený výkon o resekci postižených okolních struktur. V tomto případě mluvíme o tzv. multiviscerální resekci. Velmi často se jedná o resekci infiltrované bránice, neanatomickou resekci infiltrovaného levého laloku jater či odstranění sleziny. Současná resekce pankreatu, příčného tračníku a dalších orgánů dutiny břišní je spíše raritním výkonem. [1,2,4,5,9,19,63,66,68,69]

Rozhodneme-li o provedení radikálního zákroku, je zapotřebí dodržet nezbytné pravidlo onkologické radikality – odstranit nádor s orgánem en block, dodržet pravidla bezpečného lemu zdravé tkáně (doporučuje se ověřit negativitu resekčních okrajů peroperačním histologickým vyšetřením) a správně provést lymfadenektomii v potřebném rozsahu. Musíme mít neustále na paměti, že se jedná o maligní nádor, který má schopnost se šířit do svého okolí orálním i aborálním směrem, přímým prorůstáním přes stěnu žaludku a krevní a lymfatickou cestou. Za negativní prognostický faktor se považuje perineurální a perivaskulární šíření nádoru do okolí. Specifický problém představuje difuzní karcinom žaludku vyskytující se ve shlucích nádorových buněk, které jsou diseminovány mezi normální buňky žaludku. Nejčastěji se nachází v oblasti krčku buněk, a proto nedosahuje slizničního povrchu. Toto vede často k subjektivnímu pocitu dosažení R0 resekce, což

je záhy vyloučeno histopatologických vyšetření. Pro volbu nejhodnějšího typu zákroku pro konkrétního nemocného je zapotřebí zvážit všechny dostupné informace: histologický typ nádoru (dle Laurena), lokalizace, velikost a lokální pokročilost nádoru, přidružené komorbidity nemocného, jeho celkový stav včetně aktuálního nutričního stavu, věku a fyzické zdatnosti. Volba typu resekcího výkonu v případě radikální operace se řídí, jak již bylo výše uvedeno, několika pravidly:

1. histologický typ nádor: u nemocných s difuzním karcinomem žaludku indikujeme vždy totální gastrektomii. Tato skutečnost vychází z biologické povahy nádoru a způsobuje jeho šíření. Protože víme, že shluky nádorových buněk jsou roztroušeny mezi normální zdravou tkání a růst nádoru je velmi často subslizniční, nemůžeme si být jisti dosažením R0 resekce v místě resekcího linie. Ani peroperační histopatologické vyšetření nemusí odhalit rezidua nádoru, která mohou být vzdálena i několik cm od resekcího linie vykazující známky normální zdravé žaludeční tkáně. Z tohoto důvodu považujeme za bezpečnější odstranit veškerou žaludeční tkáň v podobě totální gastrektomie a obě resekcího linie vyšetřit pomocí peroperační biopsie. U nemocných s intestinálním typem nádoru přichází v úvahu i subtotální gastrektomie, je však potřeba vzít v potaz i další skutečnosti. [1,4,5,9,19,70]

2. lokalizace a velikost nádoru: znovu je nutné zdůraznit, že základním předpokladem léčebného zákroku je dosažení R0 resekce. Z tohoto důvodu neprovádíme menší resekcího výkony než 4/5 resekce žaludku a gastrektomie, abychom zajistili dostatečný bezpečnostní lem zdravé tkáně, a tím snížili riziko ponechání reziduálního nádoru. Z velkých randomizovaných studií jasně vyplývá, že za bezpečný lem zdravé tkáně považujeme vzdálenost resekcího linie od tumoru alespoň 5-6 cm. Někteří autoři připouští možnost provedení subtotální gastrektomie i pro drobné karcinomy difuzního typu (do 1 cm), avšak doporučují bezpečný lem minimálně 8 cm. Na našem pracovišti tento přístup nepraktikujeme. V současnosti se doporučuje vyšetřit obě resekcího linie peroperační biopsií. V případě výskytu intestinálního karcinomu v distální části žaludku a možnosti zajištění bezpečného lemu zdravé tkáně můžeme provést distální subtotální gastrektomii. U nemocných s intestinálním karcinomem kardie můžeme



indikovat proximální subtotalní gastrektomii. Problém s bezpečnostním lemem zdravé tkáně může nastat u rozsáhlejších tumorů nebo u nádorů střední části žaludku. V případě, že nemůžeme splnit všechny uvedené podmínky, je nutné provést totální gastrektomii. [1,4,5,9,19]

3. lokálně pokročilé karcinomy: lokální pokročilost nádoru může být důvodem pro neprovedení radikální operace a změnu indikace radikálního výkonu na paliativní. V případech, kdy vlivem velikosti karcinomu nemůžeme zajistit bezpečnou vzdálenost resekcí linie od karcinomu, jsme nuceni dokončit totální gastrektomii. V případě pozitivní resekcí linie, pokud je to technicky možné, musíme buď dokončit gastrektomii, nebo resekovat a bioptické vyšetření zopakovat. U přísně selektovaných nemocných s lokálně pokročilým karcinomem můžeme provést rozšířený výkon, tzn. multiviscerální resekci. V případě možného provedení radikální operace a současného výskytu solitární metastázy jater je možné u vybraných nemocných vykonat metastazektomii jater. Také je možné u přísně vybraných nemocných rozšířit výkon o exstirpaci peritoneálních metastáz v kombinaci s využitím peroperační laváže dutiny břišní chemoterapeutikem. Je nutné zdůraznit, že jaterní resekce a výkony na peritoneu nepatří mezi rutinní zákroky. [1,4,5,9,19,71–75]

4. věk, přidružené komorbidity, fyzická zdatnost: všechny tyto faktory je třeba brát také v úvahu při rozhodování o nejvhodnější léčebné strategii, která zahrnuje volbu nejvhodnějšího operačního zákroku. Musíme mít na paměti, že cílem léčby je nabídnout nemocnému co největší šanci na vyléčení za současného zajištění co nejvyšší kvality života. Z tohoto důvodu není možné říci, že výše uvedená pravidla jsou závazná v 100% a pro všechny nemocné. K nemocným je třeba přistupovat individuálně. Typickým příkladem jsou pacienti v pokročilém věku, s řadou závažných komorbidit, jež ovlivňují fyzickou výkonnost a jsou příčinou vysokého perioperačního rizika úmrtí nebo selhání životně důležitých systémů. U těchto nemocných není základní prioritou dosažení radikální operace, nýbrž zajištění co nejvyšší kvality života. Z těchto důvodů u nich můžeme provést i menší resekcí výkon (např. při krvácení do zažívacího traktu z drobného karcinomu žaludku) nebo zajistíme volnou pasáž žaludkem při nádorové

obstrukci výtokového traktu. V případě obstrukce připadá v úvahu také spojková operace nebo zavedení metalického stentu. [1,4,5,9,70]

Z výše uvedených důvodů se pro karcinom žaludku v případě radikální operace provádějí pouze tři základní typy výkonů. Jedná se o totální gastrektomii, distální subtotální gastrektomii a resekci distálního jícnu a kardie (proximální subtotální gastrektomie). Všechny výkony jsou doplněné o lymfadenektomii v rozsahu kompartmentu DI en block. V případě podezření na postižení uzlin v kompartmentu DII se provede lymfadenektomie i v této lokalitě. Lymfadenektomie kompartmentu DIII se u nás neprovádí, postižení uzlin v této lokalitě se považuje za vzdálenou generalizaci.

Vlastní operační zákrok má u všech typů výkonů dvě fáze: destrukční (resekční) a rekonstrukční. Destrukční fáze spočívá v odstranění náležité části žaludku nebo celého žaludku společně s velkým a malým omentem a příslušným kompartmentem lymfatické tkáně. Poté následuje fáze rekonstrukční. Aktuálně většina velkých pracovišť používá moderní technické přístroje, jež zrychlují operaci, zajišťují bezpečnou hemostázu a jsou komfortní pro operátora. Výsledkem je zkrácení operačního času, jehož délka je negativním faktorem ovlivňující výskyt pooperačních komplikací. Na našem pracovišti využíváme LigaSure, další možností je harmonický skalpel nebo thunderbeat. Z literárních údajů i z našich vlastních zkušeností jasně vyplývá, že subtotální gastrektomie mají menší výskyt pooperačních komplikací, zejména v oblasti výskytu insuficience anastomóz. Současně je subtotální gastrektomie v porovnání s totální gastrektomií technicky jednodušší operací. [1,4,5,19,76]

Obecně existují dva základní principy rekonstrukčních výkonů při resekcích výkonech na žaludku:

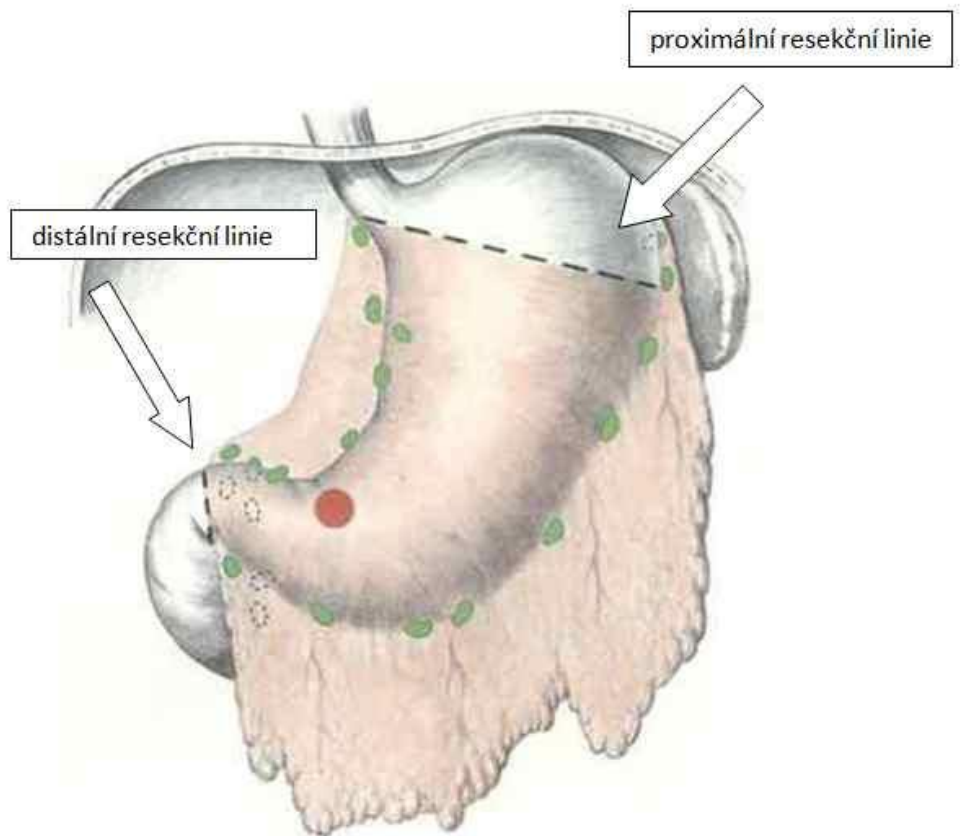
1. Rekonstrukce zachovávající pasáž duodenem: v tomto případě mluvíme o rekonstrukci I. typu. Dříve se používal název odvíjející se z historie, resekce žaludku dle Billrotha I. V literatuře je popsáno mnoho modifikací rekonstrukce I. typu, některé představují jen teoretickou možnost. K jejich plošnému rozšíření v praxi nedošlo. Přetrvává názor, že rekonstrukce I. typu je fyziologičtější než rekonstrukce II. typu. V minulosti proběhla celá řada studií, které srovnávaly vzájemný přínos obou typů rekonstrukce. Nedošlo

však k jasnému závěru, který typ rekonstrukce je výhodnější. Pravdou je, že většina studií pochází z dob, kdy většina resekčních výkonů na žaludku byla provedena pro vředovou chorobu gastroduodena. Aktuálně se provádí resekce žaludku nejčastěji pro maligní onemocnění, což je zcela odlišná situace, která vyžaduje větší rozsah výkonu. [1,4,5,19,77]

2. Rekonstrukce vylučující pasáž duodenem: jedná se o rekonstrukci II. typu, dříve popisovanou jako resekci žaludku dle Billrotha II. V tomto případě je orální část duodena uzavřena suturou a kontinuita trávicího traktu je obnovena na jiném, aborálně uloženém místě. Tím dojde vyloučení duodena a prvních částí jejunu z trávicího traktu, což má za následek jisté změny ve vstřebávání některých živin. Stejně jako u rekonstrukce I. typu je i v případě rekonstrukce II. typu popsána v literatuře celá řada technických modifikací této operace. [1,4,5,19,77]

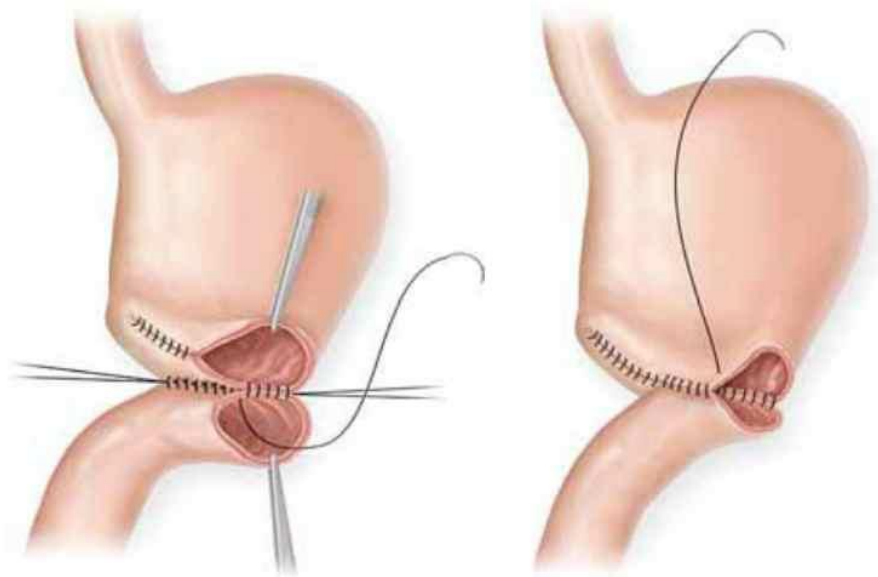
Nejčastějším resekčním výkonem pro karcinom žaludku je distální subtotální gastrektomie. Schéma distální subtotální gastrektomie ukazuje obrázek č. 7. Tento výkon představuje odstranění distálních 4/5 žaludku a je doplněný o lymfadenektomii. Po dokončení destrukční fáze v uvedeném rozsahu následuje fáze rekonstrukční, tj. obnovení kontinuity zažívacího traktu. Princip použité rekonstrukce se řídí zkušeností operátora a zvyklostí příslušného pracoviště. Nejčastěji používané způsoby rekonstrukce ukazují obrázky č. 8 a 9.

Obrázek č.7 – schéma distální subtotální gastrektomie



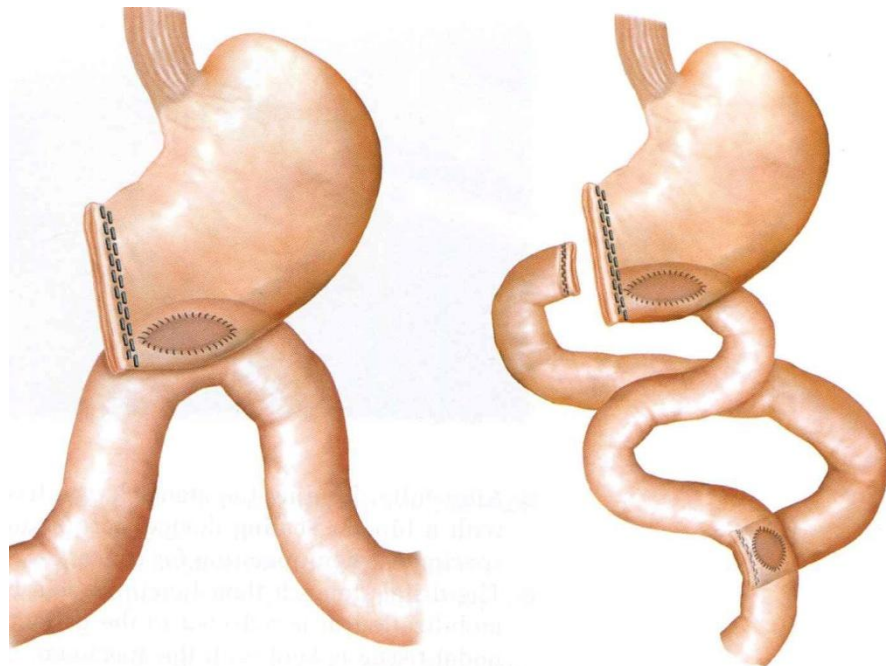
neupravený obrázek převzat [78]

Obrázek č.8 – distální subtotální gastrektomie: rekonstrukce I. typu



převzato [19]

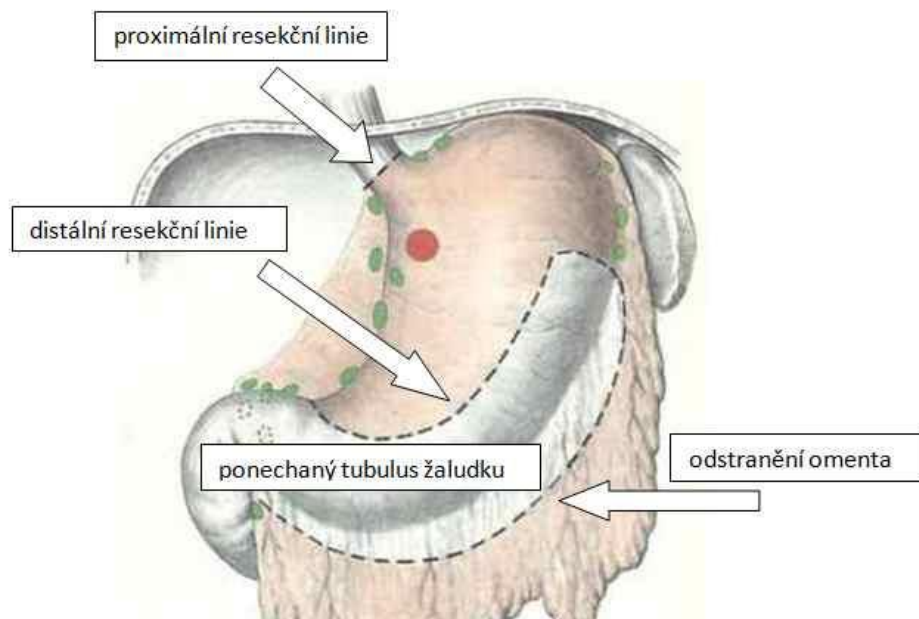
Obrázek č.9 – distální subtotální gastrektomie: rekonstrukce II. typu



převzato [19]

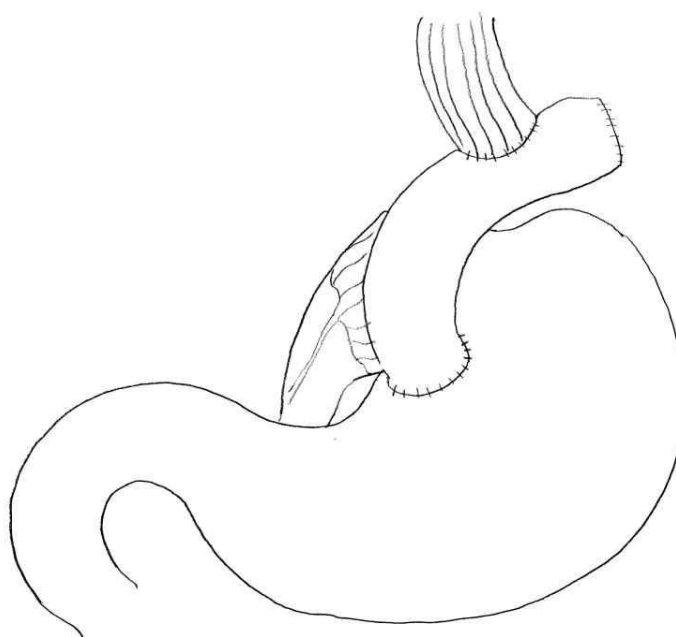
V případě proximální subtotální gastrektomie se resekuje distální část jícnu a proximální čtyři pětiny žaludku. Scéma destrukční části výkonu ukazuje obrázek č. 10. Podle literárních údajů existuje několik možností, jak technicky zrekonstruovat zažívací trakt, možnosti ukazují obrázky č. 11 - 14.

Obrázek č.10 - schéma proximální subtotální gastrektomie



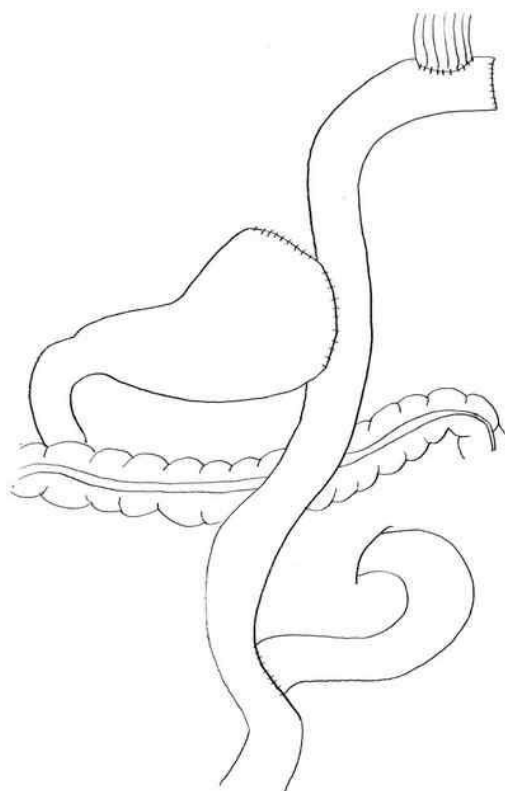
neupravený obrázek převzat [78]

Obrázek č.11 – proximální subtotální gastrektomie: interpozice jejunum



převzato [80]

Obrázek č.12 – proximální subtotální gastrektomie: double tract reconstruction



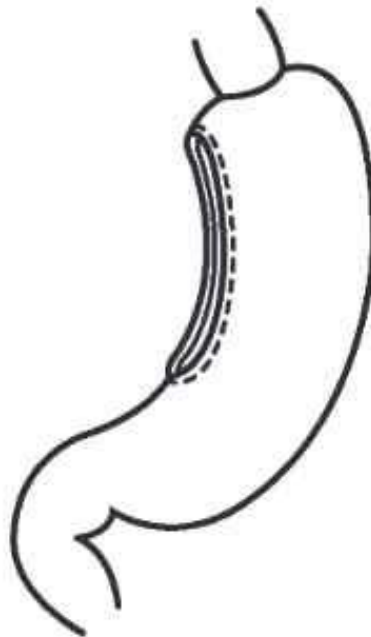
převzato [80]

Obrázek č.13 – proximální subtotální gastrektomie: interpozice jejunálního pouče



převzato [81]

Obrázek č. 14 – proximální subtotální gastrektomie: náhrada tubulizovaným žaludkem



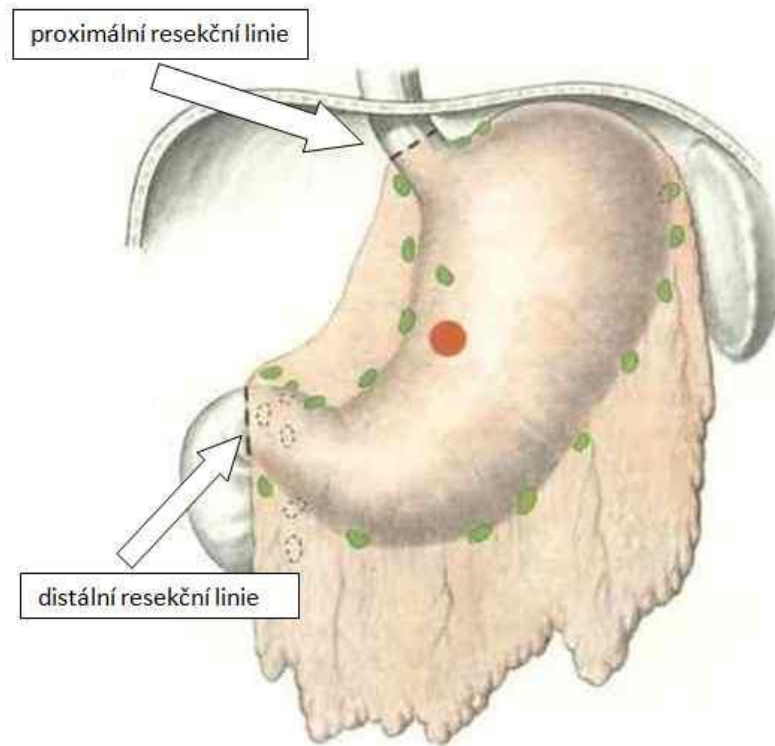
převzato [82]

Dle literárních údajů a shodně dle našich zkušeností se po proximální subtotální gastrektomii nejčastěji používá k rekonstrukci zažívacího traktu tubulizovaný zbytek žaludku. Situaci ukazuje obrázek č. 14. [80,81,83]

Odlišná situace je v případě totální gastrektomie, kdy je odstraněn celý žaludek (schéma ukazuje obrázek č. 15) a je potřeba obnovit kontinuitu trávicího traktu. Diskutovanou a kontroverzní otázkou je, zda použít pouch po totální gastrektomii či obnovit kontinuitu trávicí trubice jiným způsobem. [84] Zastánci využití pouche poukazují na lepší možnost příjmu potravy, zejména co se týká objemu snědené stravy, a také na lepší metabolické důsledky, nízký výskyt doprovodných syndromů (Dumping syndrom, dyspeptický syndrom horního typu apod.) a zlepšení kvality života. Publikované studie však jednoznačný benefit použití techniky pouche neprokázaly, naopak je zde vyšší riziko vzniku pooperačních komplikací ve smyslu poruchy hojení anastomózy a sutury. [1,4,5,19,77,85] Za zlatý standard se dnes považuje obnovení kontinuity trávicího traktu po totální gastrektomii pomocí Y Roux rekonstrukce. Z literatury je patrné, že tato rekonstrukce byla využita až u 70% nemocných po gastrektomii. [86] Nejčastěji je slepě uzavřená klička vedena retrokolicky a vlastní anastomóza je koncem jícnu ke straně jejunu konstruována staplerem. Obnovení kontinuity tenkého střeva je anastomózou koncem ke straně. První klička jejunu přivádějící žluč a pankreatickou šťávu je tak napojena na střevo přivádějící stravu, čímž dochází k promísení žluče a pankreatické šťávy. Velkou výhodou této rekonstrukce je zamezení možného biliárního refluxu do jícnu, kde žluč způsobuje těžké zánětlivé změny. Další možností, která je využívána, je rekonstrukce pomocí omega kličky a enteroenteroanastomózou dle Brauna. Po tomto typu výkonu je častý biliární reflux do jícnu a následný vznik těžké alkalické esofagitidy, jež může vést ke vzniku stenózy. Dále je u tohoto typu rekonstrukce vyšší výskyt postresekčních syndromů. Některá literární data informují o využití rekonstrukce I. typu s použitím interponátu jejunu, větší studie s výsledky nejsou k dispozici. [1,4,5,19,77,85,87–89]

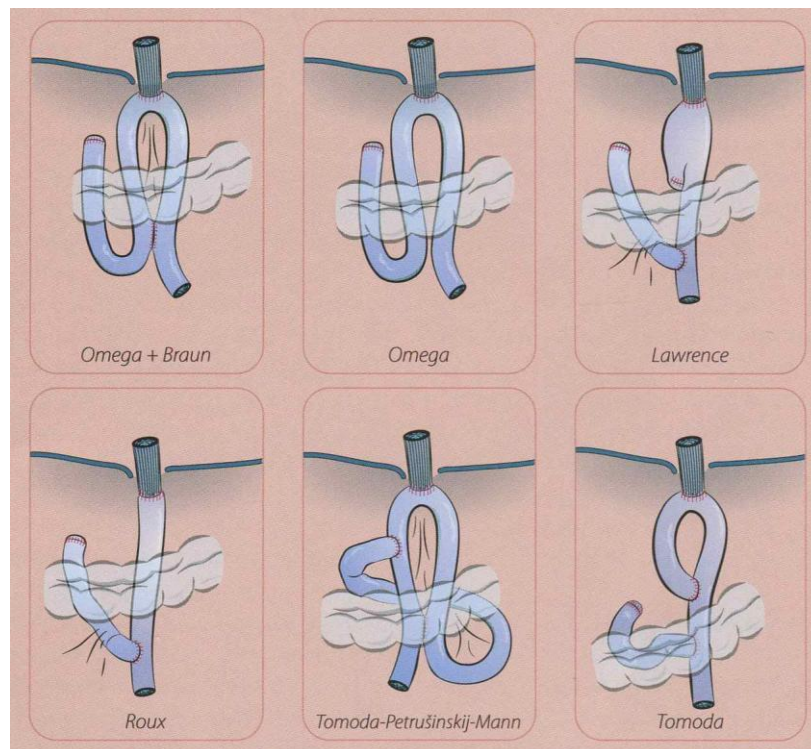


Obrázek č.15 – schéma totální gastrektomie



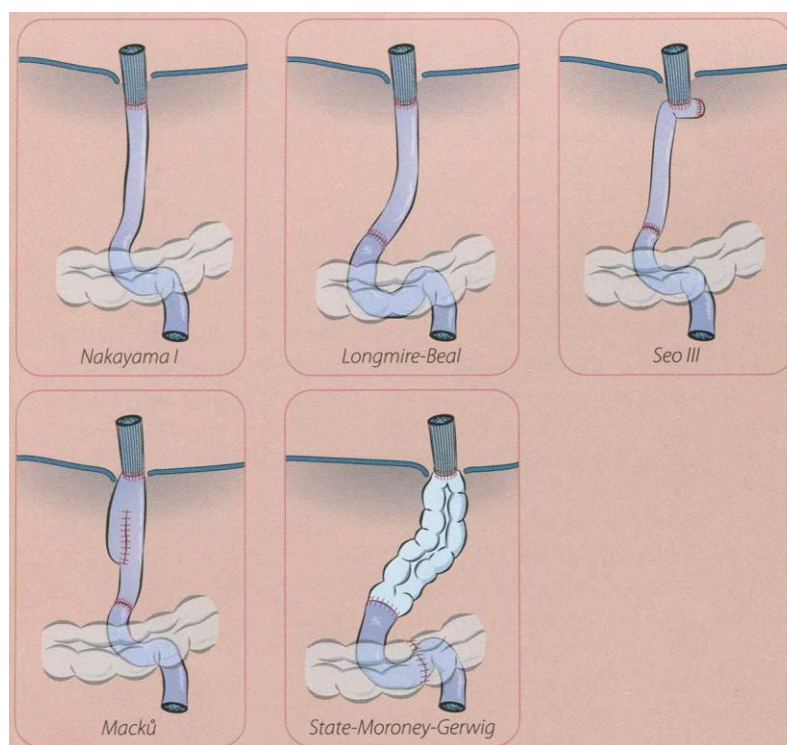
neupravený obrázek převzat [78]

Obrázek č.16 – totální gastrektomie: rekonstrukce II. typu



převzato [5]

Obrázek č.17 – totální gastrektomie: rekonstrukce I. typu



převzato [5]

Další otázkou je, jak má být anastomóza konstruována. V současnosti lze využít klasický způsob, tj. dvouvrstevnou, ručně šitou anastomózu. Dalším způsobem je možné šít anastomózu v jedné vrstvě nebo můžeme použít ke konstrukci anastomózy stapler(y). Někteří chirurgové staplerovou anastomózu pojišťují několika jednotlivými stehy, jiní šijí druhou vrstvu ručně pokračujícím stehem. Způsob konstrukce anastomózy je ovlivněn finanční náročností na použití stapleru a také se řídí zvyklostí pracoviště a zkušeností operujícího chirurga. [90]

Nezbytnou součástí chirurgického výkonu v případě radikální operace je lymfadenektomie. Jak bylo výše v textu zmíněno, je dnes nutností provést lymfadenektomii v rozsahu kompartmentu DI en block s resekatem. Dle japonských doporučení je nezbytné provedení lymfadenektomie v rozsahu DI a DII, zatímco evropské doporučení považuje za dostačující lymfadenektomii v rozsahu DI. V indikovaných případech je doporučena DII lymfadenektomie. Není však zapotřebí rutinní provedení lymfadenektomie kompartmentu DII. Postižení lymfatických uzlin je

považováno za nezávislý prognostický faktor, není prokázán pozitivní vliv rozsáhlého odstranění lymfatické tkáně na celkové přežívání nemocných. Naopak je prokázán negativní vliv provedení extenzivní lymfadenektomie na výskyt perioperačních komplikací. [5,10,68,69,91–93]

Až doposud byla řeč pouze o radikálních chirurgických výkonech. Bohužel je smutnou skutečností, že většina nemocných v našich zemích je diagnostikována v pozdním stádiu nemoci a radikální chirurgický výkon pro pokročilost nádoru není možný. [2] Přesto u těchto nemocných v případě potřeby indikujeme provedení paliativního zákroku. Cílem takového zákroku je odstranění potíží, které jsou způsobeny nádorem (obstrukce žaludku a duodena). Mezi časté potíže patří porucha příjmu potravy a krevní ztráty způsobené krvácejícím nádorem. Mezi paliativní operace náleží paliativní resekce a spojkové operace, jistou variantou je endoskopické řešení v podobě zavedení metalického stentu či endoskopická zástava krvácení (elektrokoagulace, laser). V situaci, kdy má nemocný potíže, je indikován k radikálnímu výkonu a inoperabilní nález se zjistí až v průběhu operace, je vhodné využít paliativní operační řešení v podobě gastroenteroanastomózy či paliativní resekce nádoru. V tomto případě je rozsah resekce minimální a neprovádí se lymfadenektomie. Nezbytnou nutností je provedení anastomózy ve zdravé tkáni, aby byla zajištěna šance na zhojení spojky. Naopak odlišnou situací je skutečnost, kdy inoperabilita nádoru je zjištěna v rámci předoperačních stagingových vyšetření. V tomto případě je metodou první volby pokus o endoskopické řešení problému, které je pro nemocného jistě méně zatěžující. [1,4,5,19]

Existují rovněž některé práce, které hodnotí efekt jaterní resekce pro synchronní metastázy karcinomu žaludku. Jedná se vždy o přísně selektovanou skupinu nemocných, většinou nižšího věku a v dobrém celkovém stavu. Zároveň jde o II. a III. stádium onemocnění a vždy o neanatomickou jaterní resekci – metastazektomii. Optimistické výsledky hovoří až o 40% pětiletém přežití nemocných. Tento léčebný postup je doposud považován za experimentální. [73,94,95]

Další experimentální chirurgickou metodou je provedení peritonektomie a následné využití HIPECu (hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy). Tento postup je přísně výběrový a je

indikován u nemocných v dobrém stavu, s resekabilním karcinomem žaludku bez další vzdálené generalizace a současně přítomných peritoneálních metastáz. Vhodné je volit nemocné s ojedinělými metastázami peritonea než pacienty s pokročilou karcinózou peritonea. [4,71,72,74,75]

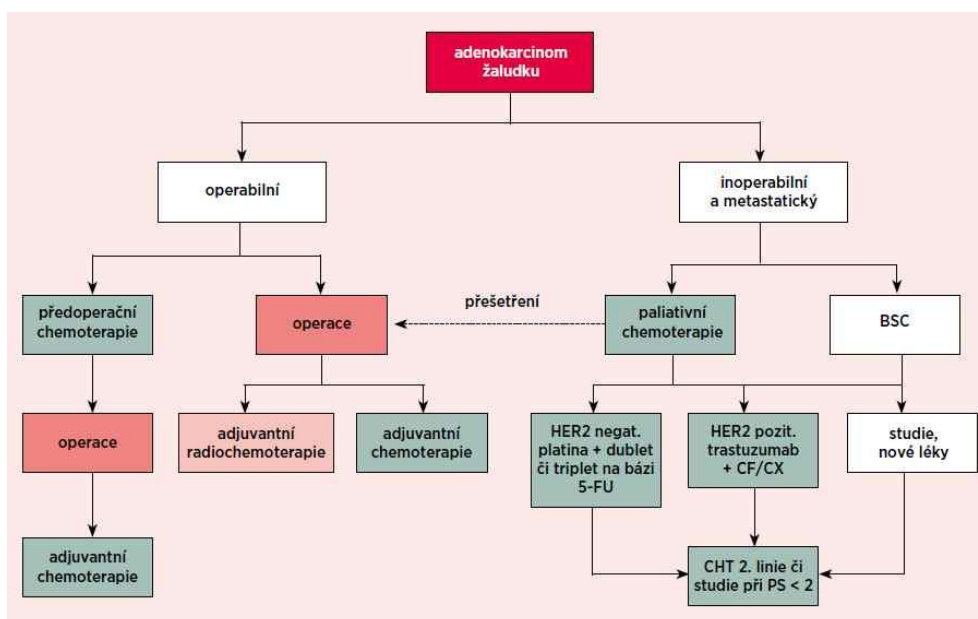
### **14.3 Onkologická léčba**

Karcinom žaludku je maligní onemocnění, a proto se na jeho komplexní léčbě podílí také onkolog. Onkologická léčba se řídí zejména stádiem nemoci a celkovým stavem nemocného. Je nutné zdůraznit, že základní léčebnou modalitou je léčba chirurgická. Naplánování vlastní léčebné strategie dnes připadá multidisciplinárním týmům. Odborníci z mnoha lékařských oborů mají společný cíl:

1. Naplánovat diagnostický algoritmus v co nejkratší době a s co nejlepšími výsledky.
2. Připravit nemocného po fyzické i psychické stránce na náročnou léčbu.
3. Vybrat nejvhodnější léčebnou modalitu pro konkrétního nemocného a naplánovat konkrétní léčebné kroky. V případě paliativní nebo symptomatické léčby zajistit kontinuální léčbu s dosažením co nejvyšší kvality života.
4. Zajistit všechny potřebné formality, jež léčbu doprovázejí.
5. Po dokončení léčby zajistit řádnou rehabilitaci.
6. Kontrolovat nemocného v rámci dispenzarizace, cíleně pátrat po časně recidivě onemocnění, pravidelně kontrolovat a udržovat jeho přijatelnou kvalitu života. [4,96]

V případech, kdy je nádor lokálně pokročilý a primárně inoperabilní, je snahou onkologa tuto skutečnost změnit. Cílem onkologické léčby je downstaging (downsizing), tj. konverze inoperabilního stavu na operabilní. V tomto případě se jedná o neoadjuvantní léčbu. Proběhla celá řada studií hodnotící přínos neoadjuvance, avšak výsledek je nejednoznačný. Současný algoritmus komplexní léčby karcinomu žaludku doporučený ESMO z roku 2013 ukazuje obrázek č. 18.

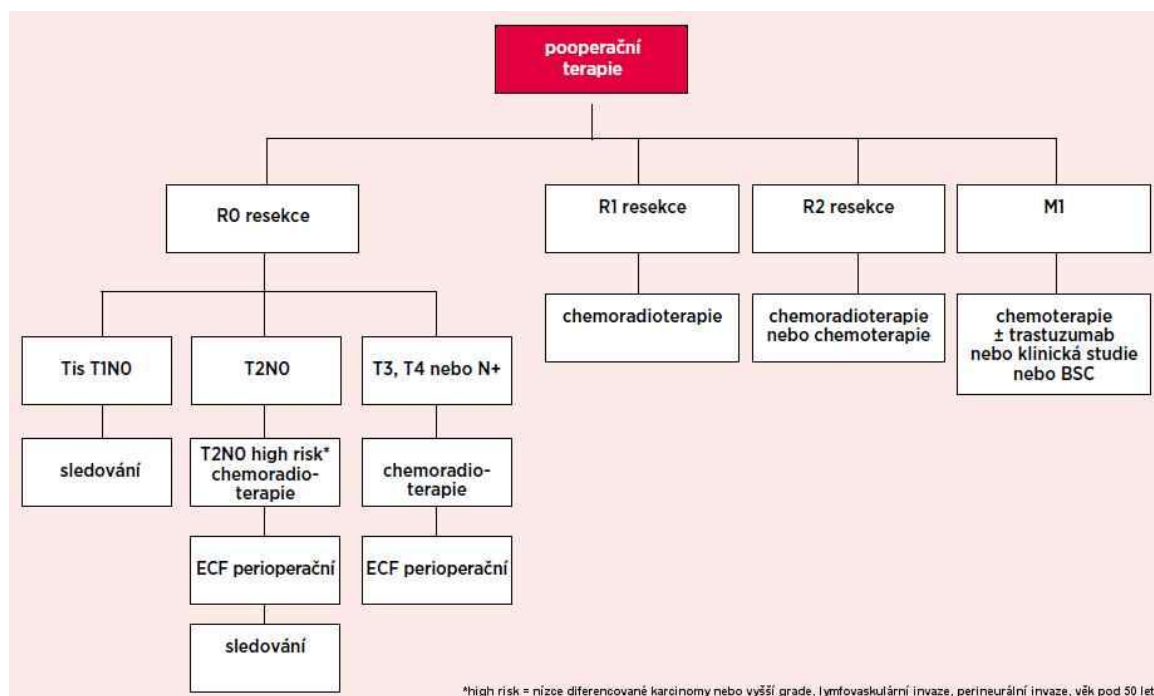
Obrázek č.18 – léčebné schéma u nemocných s karcinomem žaludku



převzato [10]

V některých případech se efekt adjuvantní chemoterapie potence radioterapií, jednoznačný benefit však nebyl prokázán. V České republice je daleko častěji a tedy i více propracován systém pooperační chemoterapie. V tomto případě hovoříme o adjuvantní chemoterapii. Doporučené schéma dle ESMO je na obrázku č. 19. Obecně lze říci, že používaná schémata adjuvantní onkologické léčby v Evropě, tedy i v České republice, se blíží více schématům, která jsou využívána v USA než schématům, která využívají v Japonsku. [4,10]

Obrázek č. 19 - schéma pooperační chemoterapie dle modré knihy ČOS



převzato [10]

Systémová chemoterapie karcinomu žaludku je ve většině případů založena na bázi preparátů platiny v kombinaci s 5-fluorouracilem (capecitabinem). Nejčastěji se používá trojkombinace epirubicin, cisplatina a capecitabin (ECX), což je vylepšená kombinace epirubicin, cisplatina a fluorouracil (ECF). Tato dvě schémata jsou nejčastěji využívána v léčbě karcinomu žaludku v naší republice. Metaanalýzy založené na úrovni patientských záznamů prokazují zlepšení celkového přežití nemocných o 6% při využití adjuvantní chemoterapie oproti nemocným, kteří podstoupili pouze operační léčbu. Současně řada studií prokazuje nejlepší efekt kombinace ECF/ECX v porovnání s ostatními režimy chemoterapie. Alternativním režimem ECF/ECX se zdá být režim DCF (docetaxel, cisplatina, fluorouracil). Tento režim je však zatížen vyšší toxicitou a potřebou přístupu do centrálního žilního řečiště. [4,10,96]

S rozvojem molekulárně genetických metod se nabízí i možnost cílené onkologické léčby (targeted therapy). V současnosti je zkoumán pozitivní vliv řady léčiv, avšak výsledky nejsou nijak přesvědčivé a studie jsou založeny na malém počtu nemocných. To je hlavním důvodem, proč se využití tzv. biologické léčby karcinomu žaludku nerozšířilo v takové míře

jako u jiných nádorů. Jisté úspěchy byly zaznamenány v Japonsku u nemocných s HER2 pozitivním nádorem, kterým byl podáván bevacizumab nebo trastuzumab. Přesto však k rutinnímu využívání těchto preparátů nedošlo. S ohledem na to, že se jedná o paliativní léčbu a nemocní tak mají špatnou prognózu a vysokou cenu preparátů, je hlavním problémem to, jak přesně definovat skupiny nemocných, u nichž můžeme očekávat léčebný efekt těchto preparátů. To je také důvodem, proč nadále probíhá celá řada studií, které se problematikou cílené léčby zabývají. [10]

Využití léčby zářením, radioterapie, má u karcinomu žaludku velmi omezený význam. Žádná provedená studie neprokázala vliv přidané radioterapie do adjuvantní léčby na celkové přežití nemocných. [5,10]

Základním předpokladem pro zahájení onkologické léčby (většinou chemoterapie), ať již adjuvantní či paliativní, je celkový dobrý stav pacienta. Bohužel většina nemocných je alterována bolestmi při pokročilosti nádoru, pacienti jsou těžce kachektičtí a vyčerpaní na podkladě dlouhotrvající poruchy příjmu potravy v kombinaci s maligní povahou onemocnění. Často zjistíme hepatopatii, neutropénii či těžkou anémií. Toto všechno je kontraindikací k zahájení onkologické léčby a u těchto nemocných je indikována bazální symptomatická péče. [4,9,10,96]

#### **14.4 Symptomatická léčba**

Symptomatická léčba u karcinomu žaludku je samozřejmou součástí komplexní péče o nemocné. Dle statistik vyplývá, že většina nemocných je diagnostikována v pokročilém stádiu onemocnění a chirurgická léčba není u nich často indikována. [2,27,96]. Přibližně sedmdesát procent bolestivých stavů u pacientů s maligním onemocněním je spojeno s primárním působením nádoru (růst per continuitatem, distenze orgánů, strangulace, eroze sliznic, vznik nekrózy a její infekce). Ostatní chronickou bolest lze připsat důsledkům proběhlé nebo probíhající chemoterapie, nádorové kachexii či možným oportunním infekcím, jež často doprovázejí terminální stadia maligních onemocnění. Na chronické bolesti se může také podílet infiltrativní růst metastáz. Typickým příkladem jsou kostní metastázy, které

způsobují nemocným silné bolesti. [4,97,98] Vedení bolestivého čítí z oblasti žaludku je zprostředkováno přes sympatický nervový systém plexus coeliacus (v úrovni L1-L2) a nervus splanchnicus (adekvátní etáž Th6 - Th9). [20]

Symptomatická terapie onkologicky nemocného pacienta musí být vždy součástí komplexní péče. Péče musí být obecně multioborová, tzn. za spolupráci gastroenterologa, chirurga, onkologa a dietologa. V terminálním stádiu nemoci se pak léčby účastní také algeziolog (anesteziolog se specializací na léčbu chronické bolesti), radiolog a klinický psycholog. Důležitý je individuální přístup a volba nejlépe vyhovujícího léčebného schématu konkrétnímu nemocnému – personifikovaná léčba. Je-li to možné, zapojuje se do léčby i rodina pacienta. Snahou je centralizovat nemocné s chronickou nádorovou bolestí do center pro léčbu bolesti, která jsou často součástí anesteziologicko-resuscitačních pracovišť. Důležitý je také okamžik, kdy pacienta do centra pro léčbu bolesti odeslat. Bolest je pro něho zbytečnou zátěží, jež zhoršuje jeho kvalitu života. Snahou je umožnit nemocnému co nejdelší pobyt v domácím prostředí za současné korekce trvalé nádorové bolesti do snesitelných mezí. Vnímání bolesti je subjektivní faktor, který se u každého člověka liší. Pobyt v domácím prostředí nesmí být na úkor bolesti či jiného zhoršení kvality života. V případech, kdy nelze bolest adekvátně korigovat, je třeba nemocnému doporučit pobyt ve zdravotnickém zařízení, které je specializováno na terminální péči o nevléčitelně nemocné. Typickým příkladem takového zařízení je hospic, který se specializuje na terminální péči o umírající. [4,96–100]

Před zahájením symptomatické léčby je zapotřebí nemocného řádně vyšetřit. Komplexní vyšetření zahrnuje jasné závěry a nálezy odborníků z výše zmíněných lékařských specializací, včetně zobrazovacích metod a laboratorních výsledků.

Bolest v případě onemocnění žaludku (GIT obecně) má dvojí charakter:

- 1) Chronická bolest: tj. taková bolest, která má svou intenzitou v časové jednotce (většinou jednoho dne) stálý charakter. Pro měření intenzity této bolesti používáme klasickou vizuálně analogickou škálu (VAS) 0-10. Síla této intenzity ve většině případů přímo úměrně odpovídá pokročilosti základního onemocnění pacienta. [4,97]



2) Průlomová bolest: Tato bolest se objevuje většinou náhle, někdy intermitentně. Má velmi ostrou formu bolesti, často alterující celkový stav, může mít až mutilující složku. [97] Symptomatická léčba musí být vždy komplexní, nelze se omezit pouze na podávání analgetik. Součástí komplexní symptomatické léčby musí být:

1) Nutriční podpora: v tomto případě se jedná o podpůrnou složku léčby v podobě potravinových doplňků. Dle celkového stavu nemocného a možnostem perorálního příjmu využíváme sipping, bílkovinné přísady do stravy a tekutin, popř. tekutiny obsahující jednoduché cukry a ionty. [4,97,98,100]

2) Antiulcerózní léčba: využíváme blokátory protonové pumpy, které jsou v současnosti standardní součástí komplexní léčby většiny chronických onemocnění. [97]

3) Psychoterapie: psychický stav pacienta je velmi podstatná modalita komplexní péče. Vhodné je zapojení rodiny, která by měla nemocného pozitivně motivovat a pomáhat mu tak překonávat potíže spojené s pokročilým stádiem maligního onemocnění. Jedná se však o velmi složitý úkol, a proto se často využívá odborná pomoc klinického psychologa. Významnou roli představuje celkově rodinné zázemí a vztahy v rodině. Dalšími faktory, jež ovlivňují psychický stav nemocného, jsou jeho sociální postavení, zájmy a koníčky. Aktuální psychický stav je často také ovlivněn zevními vlivy, jako je počasí, negativní informace apod. [4,96,97]

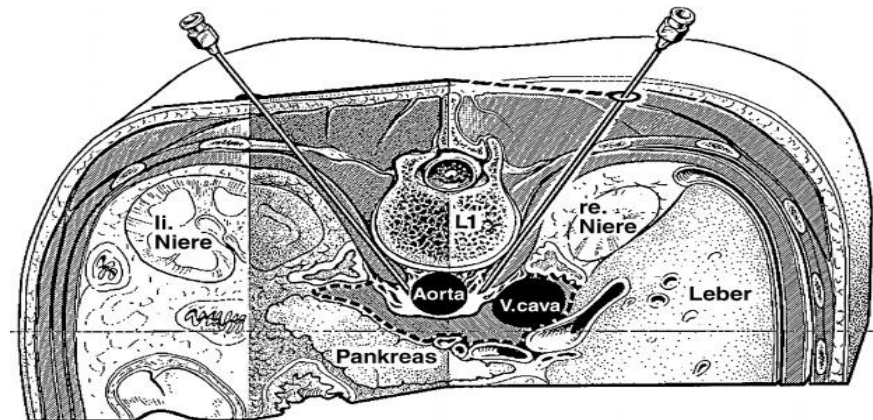
4) Antidepresiva, neuroleptika: Obecně lze říci, že většina pacientů s onkologickým onemocněním je buď ve fázi popírání, nebo ve fázi emocionálního nihilismu. I přes psychologickou podporu často využíváme farmaka ovlivňující náladu. [4,97]

5) Analgetická léčba: představuje základní pilíř symptomatické léčby. Analgetická léčba je součástí komplexní péče téměř o všechna onemocnění. Má své zásady a pravidla. V případě onkologicky nemocných pacientů má však analgetická terapie odlišná pravidla v porovnání s jinou nenádorovou analgesií. [4,97,98]

6) Intervenční léčba: jedná se miniinvazivní přístup, jehož cílem je destrukce nervové dráhy, která zajišťuje vedení bolesti z periferie do centrálního nervového systému. V případě karcinomu žaludku se provádí

neurolyza sympatické dráhy plexus coeliacus. Vlastní zákrok je proveden pod CT kontrolou. Nápich a instilace příslušné látky se provádí v úrovni obratle L1 – L2. Zákrok vede k výraznému zlepšení subjektivního vnímání bolesti. Mezi komplikace tohoto výkonu patří poranění cévních struktur, zejména aorty. Neurolyza je skutečně velmi účinná a ne příliš často využívána. Důvodem je nepříliš rozšířená znalost využití tohoto zákroku a také obavy z možných komplikací. Pro představu - efekt tohoto zákroku se podobá efektu využití epidurální analgezie u nemocných se sériovou zlomeninou žeber. Z látek, jež po aplikaci vedou k destrukci nervové tkáně, se využívá ethanol ve vysoké koncentraci (spiritus absolutus) nebo fenol. Koncentrovaný alkohol však lépe difunduje do měkkých tkání a v porovnání s fenolem má dlouhodobější efekt. V současnosti se na našem pracovišti používá výhradně alkohol. Podobný efekt může mít neurolyza nervus splanchnicus, avšak tato metoda se pro vysoký výskyt závažných komplikací prakticky neprovádí. [4,97–99]

Obrázek č.20 – aplikace alkoholu do plexus coeliacus



převzato [101]

7) Neurochirurgické výkony: v případě karcinomu žaludku přichází v úvahu využití stereotaktické mezencefalické traktomie, event. ablace gama nožem. Specifickou možností nádorové léčby je využití speciální pumpy a aplikace opioidu do centrálního nervového systému. Všechny uvedené způsoby léčby se na našem pracovišti nevyužívají, jedná se o literární údaj. [4,97,98]

Farmakologická (analgetická) terapie onkologicky nemocných: V případě onkologické bolesti se ne vždy používá klasické analgetické schéma, kdy se doporučuje začínat podáním nesteroidních analgetik (NSAID) → slabé opiáty → silné opiáty. V případě léčby nádorové bolesti přistupujeme rovnou k aplikaci silných opiátů. Cílem léčby je dosáhnout analgetického komfortu pacienta. V některých publikacích se uvádí, že snížení intenzity bolesti snižuje vektor, tzv. inflammatory soup. Předpokládá se, že snížíme-li zátěž zbytečně se vyčerpávajícího imunitního systému reakcí na bolest (nedochází k uvolňování cytokininů do systému), ušetříme jeho fond na potlačení základního onemocnění. [97,98] Analgetická léčba vychází ze stádia onemocnění, intenzity vnímání bolesti, přítomnosti průlomových bolestí a celkového stavu nemocného. Velmi důležitým faktorem, který ovlivňuje léčbu, je úroveň kvality jeho života. Forma aplikace léků je ovlivněna jeho stavem, schopností přijímat perorálně, mentální úrovní a samozřejmě compliance pacienta. Míra bezpečné hladiny analgetik je poněkud diskutabilní. Při progresi onemocnění dochází ke zvyšování intenzity bolesti a současně ke zvyšování tolerance vůči opioidům, a tudíž k navyšování dávek analgetik (riziko předávkování je samozřejmě vždy). V pozdější fázi onemocnění nejsou neobvyklé dávky, jež několikanásobně převyšují bezpečné dávky opiátů pro zdravého pacienta. [4,97]

Možnosti aplikace analgetik:

A) Perorální podání: základním předpokladem využití této aplikace je možnost perorálního příjmu a funkčnost gastrointestinálního traktu. Často je tato aplikace spojena s výskytem nauzey, nechutenstvím a bolestí žaludku.

Léky, které se často používají a jsou vhodné k perorální aplikaci, jsou:

- Tramal, Dihydrocodein (obecně NSAID, které jsou však v případě karcinomu žaludku méně používané pro nízký analgetický potenciál)
- Oxycontin, Oxycodon, Vendal (opiátový agonisté – dobrý analgetický potenciál, horší snášenlivost, výskyt obstipace)
- Targin (jedná se o kombinovaný opiát (oxykodon s naloxonem). Naloxon antagonizuje opiátový účinek na střevě, a tím snižuje vznik obstipace)

B) Transdermální podání: výhodou je velmi snadná aplikace, snadné ošetřování třetí osobou u imobilního pacienta, dobrá tolerance, standardní řízené uvolňování, bezpečnost)

- Fentanyl – Matrifen, Fentalis, Durogesic
- Buprenorfin – Transtec, Buprenorfin

C) Transnasální podání: jedná se o jednoduchou aplikaci roztoku na nosní sliznici. Tato aplikace vyžaduje dobrou spolupráci nemocného či třetí osoby. Výhodou je také dobré vstřebání aplikovaného léku, někdy je doprovázeno pocitem suchého nosu či epistaxí.

- Fentanyl - Instanyl

D) Bukální podání: podobný princip jako podání transnasální, léky se aplikují na sliznici tváře ve formě speciálních tablet

- Fentanyl - Effentora

E) Sublingvální podání: lék ve formě roztoku či speciální tablety se aplikuje na sliznici dutiny ústní pod jazyk, výhodou je rychlé vstřebání podané látky.

- Fentanyl – Luminal

F) Intramuskulární, intravenózní podání: tyto dva způsoby jsou rezervovány pouze pro zdravotníky, využívají se v terminální, symptomatické bazální terapii nemocných ve zdravotnických zařízeních. Nejsou vhodné pro ambulantní použití. Léčba průlomové bolesti představuje jisté specifikum a úskalí v péči o nemocného s karcinomem žaludku. Léčba by měla splňovat nezbytné parametry potřebné pro léčbu průlomové bolesti – rychlý nástup, okamžitý efekt, bezpečné dávkování. Tento typ léčby je vhodné využít u těch, kteří jsou již nějaký čas léčeni opiáty. Nástup efektu léčby je přibližně do několika minut od podání léku. Léky se aplikují nárazově dle potřeby, není přesné schéma podávání. Při výskytu opakovaných průlomových bolestí se může lék podat znovu. Nejčastěji využívané způsoby podání analgetik při léčbě průlomové bolesti:

- a) Transnazální – Instanyl
- b) Bukální – Effentora
- c) Sublingvální – Luminal
- d) Perorální – Sevredol

[4,9,97–100]

## 15. Screeningové programy

V některých zemích s vysokým výskytem karcinomu žaludku, zejména v Asijsko-pacifickém regionu existují populační screeningové programy, jež mají za cíl detekovat časná stádia tohoto karcinomu, protože pokročilost onemocnění v době diagnostiky je hlavním faktorem, který ovlivňuje prognózu nemocných. Těchto programů existuje celá řada a jejich společným cílem je detekce časných stádií karcinomu žaludku. Všechny screeningové programy využívají kombinaci stanovení krevních markerů v kombinaci se zobrazovacím vyšetřením horní části zažívacího traktu. [28–30,36]

Čínský screeningový program je založen pouze na endoskopickém vyšetření. Zařazují se sem nemocní od 45 let věku. [36] Do japonského screeningového programu, jehož podstatou je rentgenové kontrastní vyšetření žaludku pomocí směsi barya, jsou zařazeni lidé od 40 let. V případě patologického nálezu je dalším krokem esofagogastroduodenoskopie s využitím chromoendoskopie a světelných filtrů (Narrow Band Imaging). V současně době provádějí některá pracoviště v Japonsku rovnou endoskopická vyšetření. [28,30,36] Podobná je situace v Koreji, kde jsou do screeningového programu také zařazeni lidé od 40 let věku a podstupují shodně endoskopii horní části zažívacího traktu. V Singapuru je rovněž screening založen na endoskopickém vyšetřování žaludku, lidé jsou zahrnuti do programu od 50 let. Jiná je situace na Tchajwanu, kde se do programu zařazují lidé od 40 let, avšak prvním krokem je stanovení hladiny pepsinogenu I v séru a dotazníkové šetření. Současně se stanovuje pozitivita na *Helicobacter pylori* pomocí dechového testu. V případě koncentrace pepsinogenu I pod 30ng/l nebo positivity *Helicobacter pylori* je druhým krokem endoskopické vyšetření. Všechny screeningové programy shodně opakují vyšetření v pětiletých intervalech, existují však korejské práce, jež doporučují vyšetření v intervalech tříletých u lidí s vysokým rizikem vzniku karcinomu žaludku. Kromě zmíněných programů existují i další způsoby detekce stavů a jiných rizikových faktorů, které mohou potenciálně vést ke vzniku karcinomu žaludku. Patří sem

stanovování sérové hladiny pepsinogenu I, poměr hladiny pepsinogenu I k pepsinogenu II, stanovení hladiny gastrinu 17, průkaz infekce *Helicobacter pylori* pomocí protilátek či pomocí dechového testu. [28–30,36,102] V případech pozitivní rodinné anamnézy na výskyt karcinomu žaludku se doporučuje genetické vyšetření na přítomnost mutace CDH1 a CTNNA1. [49,57] Existují i studie, které udávají vysoké riziko vzniku karcinomu u jedinců s přítomnou mutací genu IL-17A. [103]

V České republice není zaveden screeningový program pro karcinom žaludku. Je otázkou do budoucna a současně námětem pro další experimentální studie, jak by takový screeningový program měl vypadat a jaký by byl jeho cost benefit. Jako nadějně biomarkery se jeví mikroRNA. [104]

## 16. Probíhající výzkum

Karcinom žaludku patří svým celosvětovým výskytem mezi nejčastější nádory u člověka. Současně je to karcinom s velmi špatnou prognózou, která je nejvíce ovlivněna pokročilostí onemocnění v době stanovení diagnózy. [1,2,4,5,27] S ohledem na uvedenou skutečnost se přežití nemocných celosvětově výrazně liší. V Japonsku a Číně, kde je zaveden plošný screeningový program, je díky vysokému procentu časného zachytu onemocnění pětileté přežití nemocných až 90%, zatímco v Evropě převažuje diagnostika v pozdním stádiu onemocnění a z toho vyplývající pětileté přežití je kolem 20%. [28] Porovnáme-li přežívání nemocných ve druhé polovině 20. století s přežíváním nemocných v současnosti, zjistíme, že jsou zde jen drobné rozdíly, které nejspíše souvisí s kvalitní a komplexní intenzivní pooperační péčí. I přes neustále se rozvíjející metody diagnostiky a léčby nedochází dlouhodobě k výraznému zlepšení výsledků v péči o nemocné s karcinomem žaludku.

Aplikace moderních technologií v medicíně, zejména využití nových moderních přístrojů při operacích, nám umožňuje bezpečnější a přesnější provedení operačního výkonu. Využití nových operačních přístrojů nám také umožňuje provádět rozsáhlé extensivní výkony u lokálně pokročilých nádorů. Stejně tak použití moderních a složitých optických systémů, nanotechnologií a nových elektromechanických systémů umožňuje v současné době aplikaci miniinvazivních přístupů a provedení radikálních a rozsáhlých operačních výkonů v dutině břišní. V současné době není výjimkou použití robotických operačních systémů. [19]

Vše výše uvedené vede ke zkvalitnění léčby, ale zásadním problémem je stále pozdní diagnostika. Z tohoto důvodu se celá řada výzkumných týmů zaměřuje na časnou detekci nádorového onemocnění, event. na rozpoznání stavů, jež vedou ke vzniku karcinomu žaludku. Díky rychle se rozvíjejícím laboratorním metodám můžeme stanovovat přímo ve tkáni jednotlivé geny, sekvence RNA a další submolekulární elementy. S tím, jak postupně poznáváme vlastní nádorové i nenádorové buňky a pronikáme do principu jejich funkce, se nám nabízejí otázky, zda bychom nemohli znalosti o

transportních mechanismech, signálních drahách, přenosu informací, složení a povaze membránových receptorů využít k léčbě nemocných. Přestože známe genom člověka a specifické genotypové i fenotypové vlastnosti nádorových i nenádorových buněk, stále se nedaří rozklíčovat vlastní mechanismus kancerogeneze. Známe celou řadu rizikových faktorů, které mohou vyústit ve vznik prekanceróz a následně v karcinom, zatím však není zcela jasný mechanismus účinku jednotlivých faktorů. Dnešní výzkum se proto zaměřuje na zkoumání a hledání klíčových substancí či prediktorů, které by jasně ukázaly na probíhající přeměnu žaludeční sliznice v karcinom žaludku. Dokonalá znalost by potom vedla k cílenému vyhledávání nemocných, u nichž se karcinom žaludku vytvoří. Dalším krokem by pak mohla být cílená léčba (blokace daného mechanismu), která by u těchto nemocných zabránila vzniku karcinomu žaludku. Toto je však velmi hezká idea, která je od současné reality ještě příliš vzdálena.

Celá řada publikovaných prací se zabývá studiem infekce *Helicobacter pylori*, což se považuje za významný rizikový faktor vzniku karcinomu žaludku. Skutečností je fakt, že existují velké skupiny nemocných s prokázanou infekcí *Helicobacterem*, někdy i opakovaně neúspěšně léčenou, a přesto u těchto nemocných nedochází ke vzniku karcinomu žaludku, zatímco u jiných pacientů se stejnou infekcí ke vzniku karcinomu žaludku dochází. Naopak jsou nemocní s karcinomem žaludku, u nichž byla přítomnost *Helicobacter pylori* opakovaně vyloučena. Díky možnosti podrobného stanovení genotypu u *Helicobacter pylori* byl objeven protein, který se zdá být zodpovědný za kancerogenezi této bakterie. Jedná se o 120-145 kDa protein, tzv. cytotoxin-associated gene A (CagA), který je kódován ve specifickém genu, jenž označujeme pathogenicity island (PAI). Kromě tohoto proteinu PAI dále kóduje čtyři různé sekreční mechanismy, jež jsou zodpovědné za vstup CagA do buňky spojené s *Helicobacterem pylori*. Po translokaci proteinu dochází na vnitřní ploše buněčné membrány hostitelské buňky k jeho fosforylaci, což spustí morfologické změny hostitelské buňky nazývané hummingbird phenotype. Tyto změny mají podobný efekt jako hepatocyte growth factor podílející se na kancerogenezi a metastazování. CagA je úzce propojený se zánětlivou odpovědí organismu prostřednictvím interleukinu 8 (IL-8). Podle přítomnosti tohoto



genů v dnešní době rozdělujeme bakterie *Helicobacter pylori* do dvou podskupin, a sice cytotoxin-associated gene A pozitivní a cytotoxin-associated gene A negativní. Zhruba 60 % bakterií *Helicobacter pylori*, které jsou izolovány v Evropě a v západních zemích, je CagA pozitivní, zatímco většina *Helicobacter pylori* z východoasijských zemí je CagA negativní. Další významný protein, jenž je zodpovědný za poškození buněk prostřednictvím *Helicobacter pylori*, je vacuolating cytotoxin A, jehož produkce je určena pomocí virulence-associated gene A (VacA). Tento toxin způsobuje vznik těžkých ulcerací, které pozorujeme u VacA mutant subpopulace *Helicobacter pylori*. Některé studie ukazují na možnou rezistenci CagA a VacA proti antibiotikům, jež se podávají při eradikaci *Helicobacter pylori*. Některé studie se dále zabývají možností využít specifické prostředky (molekulární genová terapie) k zablokování efektu těchto onkoproteinů a zabránit tak vzniku kancerogeneze. [105,106]

Další možnou cestou, která by mohla vést k zavedení genové terapie, je skutečnost, že existuje genetická alelová variabilita v nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein (NOD). Zatím je prokázána souvislost vztahu NOD2 rs718226G a dysplastických změn, jež vyvolal *Helicobacter pylori* a které vyústily ve vznik karcinomu žaludku. Možnost blokace těchto proteinů v léčbě je nadále zkoumána. [107]

Díky znalosti existence mRNA a mikroRNA (miR) a díky možnosti jejich stanovení v tkáni a v periferní krvi se jako potencionální možnost genové terapie jeví blokace specifických genů, které jsou zodpovědné za migraci buněk, jejich invazi a proliferaci. MikroRNA jsou malé drobné molekuly podílející se na regulaci genů. Jedna molekula mikroRNA může kódovat až stovky genů, může však i kódovat pouze jediný gen. Jedním z možných genů je Rab40b, což je cílový gen upregulovaný pomocí miR-204. MiR-204 se může využít jako negativní prognostický faktor u nemocných s karcinomem žaludku, ale až další studie ukážou, zda by nešlo při průkazu miR-204 v periferní krvi cíleně zablokovat gen Rab40b, a tím zabránit invazi a migraci nádorových buněk. [108] Dalším genem, jenž se podílí na vzniku intestinální metaplazie a následně další možné kancerogenezi, je HNF4y, který je regulován pomocí miR-30 a miR-194. [109] Je prokázán vliv TGFBI/Big-H3 genu, resp. TGFβ-induced proteinu na kancerogenezi.

Blokace tohoto genu by snad mohla vést k zablokování procesu kancerogeneze. [110] Stejným principem by mohl být využit fibroblast growth factor 2 binding peptide (P32), B-cell translocation gene (BTG3). [111,112]

Existuje nepřehledné množství genů a mikroRNA, o nichž se domníváme, že hrají roli při vzniku karcinomu žaludku nebo se podílejí na možné invazi, migraci či proliferaci nádorových buněk. Tyto geny a mikroRNA, které se podílejí na jejich regulaci, jsou zatím ve fázi porovnávání hladin mezi zdravou a nádorovou tkání a jejich klinický přínos nám ukáže až čas a další studie. [113]

Jak bylo zmíněno, většina studií se dnes zaměřuje na princip a mechanismus vlastní kancerogeneze, ale existují i takové, které se zabývají detekcí časných stádií karcinomu žaludku. Jednou z nich je snaha o vyvinutí neinvazivní jednoduché screeningové metody, která by spolehlivě odhalila časná stadia karcinomu žaludku. Jedná se o detekci specifických biomarkerů ve vydechaném vzduchu pomocí nanoarray plynové chromatografie. Jde o ojedinělou studii, která by do budoucna mohla přinést chybějící článek do řetězce vyšetřovacích metod, jež jsou využívány v diagnostice karcinomu žaludku. [114] Jiné studie testují využití stanovení volné cirkulující RNA k časné detekci karcinomu žaludku, snahou je zavedení této metody v rámci sceeningu. [115] Další možností, která by se mohla využít v rámci sceeningového programu vzniku karcinomu žaludku, je stanovení mikroRNA z periferní krve nemocných. Zatím je zkoumána celá řada mikroRNA, z nichž některé mají slibné výsledky. Výsledky metanalýzy, která zahrnuje celkem 107 jiných studií, hovoří o vysoké senzitivitě (75%) a specifitě (81%) tohoto stanovení v porovnání s využitím klasických onkomarkerů, avšak stejná práce hovoří o nutnosti dalšího testování, zejména v oblasti pochopení doposud nepoznaných mechanismů v nádorových buňkách. [104,116–118]

Vznik karcinomu žaludku je podmíněn celou řadou zevních i vnitřních faktorů, v současné době se však nedá říci, který z nich je rozhodující. Dle současných znalostí se domníváme, že kancerogeneze je multifaktoriální proces a vlastní buněčný mechanismus, který vede k transformaci zdravé buňky v nádorovou, jenž není zcela objasněn. S postupujícím poznáním

tohoto mechanismu se nám jistě otevřou nové možnosti časně diagnostiky a hlavně cílené léčby, což jsou jediné možnosti, jak pozitivně zvrátit osud nemocných s karcinomem žaludku.

## **II. část - experiment**

## 1. Cíle projektu

Projekt se zabývá stanovením prediktivních markerů pro léčebný efekt chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku. Dále zkoumá prognostické faktory karcinomu žaludku.

Projekt má několik cílů:

1. Hlavním cílem projektu je stanovení prediktivního významu genové exprese vybraných genů v nádorové tkáni a předpovědi léčebného efektu chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku. Jedná se o vybrané geny: Thymidylate synthase (TS), breast cancer type I. (BRCA1), excision repair cross complementation group 1 (ERCC1) a ERBB2 (původní název erythroblastic leucemia viral oncogene homolog 2, synonymem je také HER2 – human epidermal grow factor receptor 2).
2. Současně zhodnotíme případný prognostický význam genové exprese námi sledovaných genů u nemocných s karcinomem žaludku.
3. Druhým hlavním cílem projektu je ověřit možnost stanovení mikroRNA (miR) z tkáňových vzorků, jež byly použity pro stanovení vlastní histopatologické diagnózy. Jedná se o formalinem fixované a parafinem zalité vzorky tkáně, které byly odebrány při endoskopickém vyšetření nemocného.
4. Pokud se prokáže možnost stanovení mikroRNA z nádorové tkáně, ověříme možnost stanovení mikroRNA v nádorové tkáni jako prognostický faktor u nemocných s karcinomem žaludku.
5. Shodně jako u genové exprese zhodnotíme rovněž možnost využití mikroRNA v nádorové tkáni jako prediktivního faktoru léčebné odpovědi chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku.
6. Dalším cílem projektu je zjistit, zda existuje možnost využití stanovení některé miR jako marker pro časný záchyt vzniku karcinomu žaludku

## 2. Úvod

Nádory žaludku mohou být benigní, semimaligní a maligní. Typické benigní nádory (fibrom, myom apod.) jsou v žaludku velmi vzácné a rostou podslizničně. Častěji nacházíme slizniční polypy, které vznikají nejčastěji na podkladě adenomu. Některé polypózy žaludku jsou součástí syndromů, např. Peutzův-Jeghersův syndrom. V porovnání s tlustým střevem je však výskyt polypů žaludku nízký. Častěji vidáme karcinoid žaludku – neuroendokrinní tumor, jehož incidence se uvádí 2,5-5 případů na 100 000 obyvatel. Z maligních nádorů se nejčastěji v žaludku nachází karcinom, méně často lymfom. [2,19,119–121] Z tohoto důvodu jsme se v našem experimentu omezili pouze na karcinom žaludku. Více o karcinomu žaludku v teoretické části.

V Evropě a tedy i v České republice kvůli pozdní diagnostice převažují nemocní s pokročilým karcinomem žaludku. Díky tomu je většina nemocných léčena paliativně. Z dlouhodobého pozorování je zřejmé, že se liší celkové přežití nemocných s karcinomem žaludku, kteří mají stejný typ nádoru, jsou ve stejném stádiu onemocnění a byla jim podána stejná chemoterapie. Příčinou této skutečnosti by mohl být vlastní nádor, resp. chemosensitivita nádoru k podané chemoterapii. Podle některých studií zabývající se nádory hlavy a krku, nemalobuněčným karcinomem plic nebo kolorektálním karcinomem, jsou velice nadějně stanovovány exprese některých genů v nádorové tkáni jako prediktory efektu léčby. [12–14,16,122]

Díky zavedení nových technologií byly odhaleny mikroRNA (miR). Jedná se o třídu nekódujících molekul RNA o velikosti 18 – 24 nukleotidů. Tyto molekuly pronikají z buněčného jádra do cytoplazmy, kde se zásadním způsobem podílejí na regulaci buněčné exprese. Jedna mikroRNA může ovlivňovat expresi jednoho, ale také mnoha genů současně. MikroRNA jsou malé molekuly, které dobře pronikají do periferní krve, odkud mohou být snadno stanovovány. Existují literární údaje, jež hovoří o vzájemném vztahu hladiny vybraných mikroRNA a chemorezistenci tumoru vůči podané chemoterapii. [40,117,118]

### 3. Pracovní hypotéza

Hlavním cílem projektu je zjistit vzájemný vztah hladiny genové exprese vybraných genů a chemorezistenci nádoru k podané léčbě. Cílem je zhodnotit prediktivní význam exprese vybraného genu k příslušnému cytostatiku. Stanovení genové exprese musí proběhnout přímo z nádorové tkáně a vzorek musí být snadno dostupný, aby nedocházelo k zatížení nemocného. V rámci běžného diagnosticko-terapeutického algoritmu se provádí nemocným s podezřením na karcinom žaludku endoskopické vyšetření horní části zažívacího traktu a zcela rutinně se odebírají vzorky tkáně pro bioptické vyšetření. Vzorky se standardně fixují formalinem a následně jsou zalité parafinem do bločků pro následné histologické zpracování. Poté se z takto připravených bločků krájí mikrotomem tenké řezy, které se fixují želatinou na podložní sklička. Následně se tkáňové vzorky obarví příslušnou metodikou (nejčastěji hematoxilin eosin) pro potřebu patologa, který vzorek tkáně odečte a stanoví definitivní diagnózu. [123]

Aktuálně jsme schopni z formalinem fixovaných a do parafinu zalitých vzorků stanovovat exprese vybraných genů a také je možno stanovovat hladiny jednotlivých mikroRNA. Díky tomu nedochází k další zátěži nemocného, protože tyto vzorky tkáně jsou rutinně odebírány v rámci vyšetřovacího protokolu.

Z literárních údajů je patrné, že u některých nádorů byl prokázán prediktivní význam genové exprese níže uvedených genů k příslušnému cytostatiku: Thymidylate synthasa (TS) – predikce efektu 5 – fluorouracilu a capecitabinu, breast cancer type I. (BRCA1) – predikce efektu epirubicinů, excision repair cross complementation group 1 (ERCC1) – predikce efektu platinových derivátů, ERBB2 (původní název erythroblastic leucemia viral oncogene homolog 2, synonymem je také HER2 – human epidermal growth factor receptor 2) – predikce efektu pro antracykliny. [11,12,14–17,41,42,122] Předpokládáme tedy, že vysoká exprese uvedených genů bude ukazovat na chemorezistenci vůči příslušnému cytostatiku. Důkazem této chemorezistence bude i přes podanou léčbu rychlá progresse nemoci a

kratší celkové přežití nemocných s vysokou expresí příslušného genu. Pokud by se tento předpoklad potvrdil, mohli bychom na podkladě stanovení genové exprese odlišit nemocné, kteří budou profitovat z podané chemoterapie. Nemocné, u kterých se na podkladě vyšetření efekt chemoterapie očekávat nedá, nebudeme zatěžovat neúčinnou chemoterapií, která povede jen ke zhošení kvality života. [124–127] Současně bychom také snížili celkové náklady na drahou, onkologickou léčbu.

Publikované studie a námi provedený experiment jasně dokazují, že buňky primárního karcinomu (např. nemalobuněčného karcinomu plic, prostaty) mají odlišné fenotypové vlastnosti od buněk, které vycestovaly z primárního nádoru a staly se podkladem pro vznik vzdálené metastázy. [122,128–131] Díky této skutečnosti se pacienti rozdělují z praktického pohledu do dvou skupin.

1. Operovaní nemocní: skupina nemocných, u kterých byl primární nádor odstraněn, ať již radikálně či paliativně. U těchto nemocných cílí podaná chemoterapie na reziduální nádorové buňky, které jsou vycestované do cévního nebo lymfatického systému. Je tedy předpoklad, že tyto buňky budou mít jiné fenotypové vlastnosti než buňky primárního nádoru. Genová exprese v buňkách resektátu by mohla být odlišná než je v ponechaných buňkách v těle nemocného a vyšetření by nám nemuselo poskytnout relevantní informace.
2. Neoperovaní nemocní: primární nádor je ponechán v těle nemocného, podaná chemoterapie tedy cílí zejména na primární nádor. Vyšetření genové exprese probíhá ze vzorku tkáně, který byl odebrán přímo z primárního tumoru a poskytuje tedy relevantní informace, podle kterých bychom mohli určovat indikaci k chemoterapii.

Z tohoto důvodu, jsme náš experiment omezili na paliativně léčené nemocné, prokazujeme tedy prediktivní vliv genové exprese na léčebný efekt paliativně podané chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku.

Ostatní cíle projektu se zabývají možnostmi stanovení mikroRNA z formalinem fixovaných a parafinem zalitých tkáňových vzorků a



následného využití mikroRNA. Pokud se ověří možnost jednoduchého stanovení miRNA z běžných histologických vzorků, jako je tomu u stanovení genové exprese, budeme ověřovat možnost využití některých mikroRNA jako prediktorů léčebného efektu chemoterapie. Protože mikroRNA vycestovávají z buněčného jádra do cytoplazmy, kde interagují s molekulami mRNA konkrétních genů a podle stupně komplementarity tuto RNA buď inhibují nebo degradují a tím snižují výslednou hladinu proteinů, které jsou kódovány příslušným genem. Protože mezi regulovanými geny jsou jak tumor-supresorové geny tak onkogeny, ale i geny podílející se na reparaci DNA, proto se mikroRNA podílí jak na kancerogenezi tak na účinku léčby. Z tohoto důvodu mohou být některé mikroRNA použity jako prediktory léčebného efektu, jiné mohou být použity jako prognostické faktory a některé mohou být použity jako markery záchytu časně kancerogeneze. [40,104,109,113,115–118,132] MikroRNA jsou velmi malé molekuly, které snadno pronikají do tělních tekutin, tedy i do periferní krve. Periferní krev je snadno přístupná k odběru a mikroRNA tak mohou být snadno stanovovány u vybraných nemocných. Z tohoto důvodu se od mikroRNA očekává v budoucnu velký diagnostický potenciál. [133–135]

## 4. Metodika

Experiment byl naplánovaný jako retrospektivní studie.

### 4.1 Soubor nemocných:

Od roku 2000 se v naší nemocnici rutinně používá klinický informační systém, který obsahuje všechna data pacientů. Díky uchovávání dat v elektronické podobě je možné kdykoliv dohledat jakákoliv data od pacientů. Na podkladě této skutečnosti jsme zvolili časové období a vyhledali všechny nemocné s karcinomem žaludku, kteří prošli naším komplexním onkologickým centrem od 1. ledna 2000 do 30. června 2013. V uvedeném období prošlo naším pracovištěm necelých 1300 nemocných s karcinomem žaludku. Spádová oblast našeho onkologického centra zahrnuje celý Západočeský kraj a část Karlovarského a Jihočeského kraje, tedy asi 1 milion obyvatel. Pravdou je, že někteří nemocní z Karlovarského kraje jsou léčeni v Praze a někteří nemocní z Jihočeského kraje jsou léčeni v Českých Budějovicích. Vstupní kritéria pro zařazení nemocného do studie byla určena takto:

- 1) pacient s histologicky verifikovaným karcinomem žaludku
- 2) pacient bez resekcčního výkonu pro karcinom žaludku
- 3) pacient, kterému byla podána paliativní chemoterapie
- 4) pacient, u kterého je dostupný tkáňový vzorek (parafinový bloček)
- 5) pacient s dokumentací, která obsahuje všechna potřebná data

Z uvedeného počtu, tedy necelých 1300 nemocných, splnilo vstupní kritéria pouze 54 nemocných, které jsme zařadili do studie (N=54). U všech nemocných bylo dle pravidel TNM klasifikace určeno klinické stádium onemocnění, všichni nemocní byli shodně ve 4. stádiu nemoci. [24] Diagnóza u všech nemocných byla ověřena histopatologickým vyšetřením, které bylo provedeno sle zvyklých standardů. Všichni nemocní byli léčeni a sledováni dle doporučení České onkologické společnosti, která vyplývají z mezinárodních doporučených postupů ESMO. [9,70,96]

## 4.2 Tkáňové vzorky:

V rámci diagnosticko-léčebného procesu u nemocných s podezřením na karcinom žaludku se zcela rutinně odebírají gastrokopicky vzorky tkáně pro následné histologickopatologické vyšetření, které je základem pro stanovení vlastní diagnózy karcinomu žaludku. Dle běžných standardů se odebrané tkáňové (bioptické) vzorky fixují v roztoku Formalinu (10% roztok formaldehydu). Fixace tkáně formalinem zajistí okamžité zablokování autolytických procesů díky změně konfigurace bílkovin. Protože v případě biopsie žaludeční sliznice se jedná o malé, několika mm vzorky, zpracovávají se tyto tkáňové kousky celé. Dalším krokem zpracování vzorku tkáně je odstranění vody ze tkání, k tomu se používá řízená lázeň ve vzestupné řadě alkoholů. Na konci této řady, po stoprocentním alkoholu, je xylen. Poté je tkáň zalita horkým parafinem, který nahradí xylen a vytvoří tak definitivní parafinový bloček, ve kterém se tkáň uchovává pro následné zpracování. Z takto vyrobených parafinových bločků se poté mikrotomem krájí tenké, 4-5um tlusté řezy, které jsou poté nalepeny želatinou na podložní sklo. Následuje opětovná hydratace tkáně, k tomu slouží řízená lázeň v sestupné řadě alkoholů, což je vlastně opačný proces, který byl použit dříve. Tímto způsobem připravené tkáňové řezy se potom obarví vhodnou metodikou, nejčastěji Hematoxylin-Eosinem. Obarvené řezy je nutné opět odvodit pomocí vzestupné řady alkoholů. Odvodněné řezy se zalíí montovacím médiem (Kanadský balzám, Solakryl) a přikryjí se krycím sklem. Takto připravené histologické preparáty je možné potom pomocí mikroskopu odečítat a hodnotit. Vlastní stanovení histopatologické diagnózy provádí patolog. Takto vyrobené histologické preparáty na sklíčkách, ale i tkáňové vzorky v parafinových bločcích se uchovávají řadu let v patologických archivech. [123]

Pro potřebu našeho experimentu jsme vyhledali parafinové bločky obsahující tkáň pacientů, které jsme podle vstupních kritérií zařadili do studie.

## 4.3 Izolace

Celková RNA (včetně mikroRNA) byla izolována z 10 um sekcí získaných makrodisekcí na mikrotomu z tkáně zalité v bločcích (FFPE).

Makrodisekcí byla izolována jak nádorová tak nenádorová tkáň a to dle odpovídajících oblastí vyznačených patologem na heamatoxylin – eosinových preparátech, které byly na sklíčkách. Z takto získaných vzorků nádorové a nenádorové tkáně byla pomocí soupravy miRNeasy FFPE Kit (Qiagen, Hilden, Germany) izolována celková RNA.

#### **4.4 Kvantifikace exprese protein kódujících genů**

Kvantifikace exprese na úrovni mRNA vybraných genů (BRCA 1, ERCC1, RRM1 a TS) byla provedena pomocí metody real-time RT-PCR a specifických LNA sond z tzv. UPL knihovny, která byla zakoupena od firmy ROCHE (Roche, Mannheim, Německo). Reverzní transkripce byla provedena z 50 ng celkové RNA pomocí reverzní transkriptázy Superscript III (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). Jako primery byly použity náhodné hexamery. Nokleotidinové sekvence primerů a odpovídajících sond UPL knihovny byly získány pomocí programu ProbeFinder (Roche) a jsou uvedeny v tabulce 1. Primery byly syntetizovány firmou East Port Praha (Praha, Česká republika).

U všech vzorků byla stanovena také exprese referenčních genů glycerinaldehyd-3-fosfát dehydrogenázy (GAPDH) a hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferázy (HPRT). Protože exprese HPRT byla velice nízká mimo jiné z důvodu malých výtěžků RNA izolované z bločků (jednalo se o velice malý kousek tkáně) nebylo možno měřit genovou exprese HPRT ve všech vzorcích. Proto jsme jako referenční gen použili pouze GAPDH.

#### **4.5 Kvantifikace exprese mikroRNA**

Kvantifikace exprese vybraných mikroRNA byla provedena pomocí RT real-time PCR s použitím metodiky TaqMan MicroRNA. Stanovovali jsme pouze zralé (maturované) miRNA, nikoli jejich prekurzory. Jako referenční gen jsme použili RNU6B (U6snRNA). Seznam stanovovaných mikroRNA ukazuje tabulka č. 8. Zpracování výsledků získaných metodou real-time PCR. Všechny vzorky byly stanoveny v technických replikátech. Pro odstranění možných rozdílů mezi jednotlivými stanoveními na přístroji Stratagene Mx3000P real-time PCR (Agilent Technologies, CA, Spojené státy), byly hodnoty Ct (hodnota fluorescence křižující base-line) zkorigovány pomocí kalibrátorů. V případě neshody technických duplikátů,

byl vzorek opakován. Výsledky jsou prezentovány jako normalizovaných hodnot, tzn. jako je poměr počtu kopií stanovovaného genu a referenčního genu. Pro získání dat genové exprese jsme použili postup ddCt ( $2^{-\Delta\Delta CT}$  algoritmus).

Tabulka č.8 – seznam stanovovaných mikroRNA

<b>název</b>	<b>miRBase accession number</b>
miR-15b	MIMAT0000417
miR-16	MIMAT0000069
miR-21	MIMAT0000076
miR-27a	MIMAT0000084
miR-34a	MIMAT0000255
miR-99a	MIMAT0004511
miR-101	MIMAT0000099
miR-106a	MIMAT0000103
miR-107	MIMAT0000104
miR-141	MIMAT0000432
miR-143	MIMAT0000435
miR-145	MIMAT0000435
miR-150	MIMAT0000451
miR-181b	MIMAT0000257
miR192	MIMAT0000222
miR-193-3p	MIMAT0000459
miR-202	MIMAT0002811
miR-206	MIMAT0000462
miR-211	MIMAT0000268
miR-218	MIMAT0000275
miR-221	MIMAT0000278
miR-222	MIMAT0000279
miR-224	MIMAT0000281
miR-342-3p	MIMAT0000753
miR-375	MIMAT0000728
miR-509-3p	MIMAT0002881
miR-575	MIMAT0002881

miR-520h	MIMAT0002867
miR-372-3p	MIMAT0000724

#### **4.6 Statistické zpracování:**

Statistická analýza výsledků byla provedena pomocí softwaru SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Statistické výsledky byly vypočteny pomocí Wilcoxonova neparametrického jednovýběrového párového testu. Pro maximálního Hazard Ratio (overall survivor, time to progression) byl použit Coxův regresní model proporcionálních rizik. Pro nalezení nejlepšího „cut off“, které je dáno nejlepší hodnotou p-value byl použit log-rank test. Z výsledků byly pro hodnocení celkového přežití a času do progresu onemocnění na podkladě výsledků log-rank testu vygenerovány Kaplan-Meierovy křivky u nemocných v jednotlivých skupinách i podskupinách. Kompletní statistické zpracování výsledků včetně komentáře hodnotící výstupy pro praxi provedl statistik.

## 5. Výsledky

### 5.1 Zhodnocení prediktivního významu genové exprese

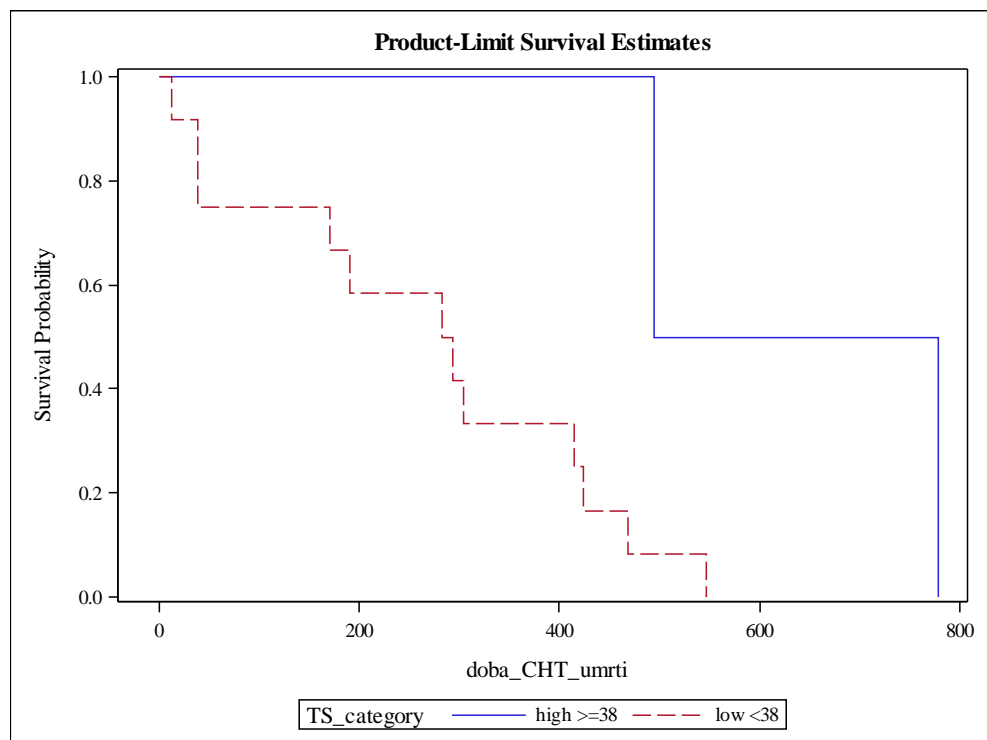
Hlavní cílem projektu bylo stanovit genovou expresi vybraných genů v nádorové tkáni a následně zhodnotit, zda je možné využít toto stanovení jako prediktivní faktor léčebného efektu podané chemoterapie. Dle zvolené metodiky jsme ze všech vzorků tumorózní tkáně kvantifikovali genovou expresi námi sledovaných genů. Kompletní výsledky kvantifikace jednotlivých genů jsou uvedeny v příloze. Pro verifikaci našeho stanovení jsme současně s námi sledovanými geny stanovovali shodně ze všech vzorků také geny kontrolní. Jako referenční geny jsme zvolili HPRT1 (Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase) a GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase). Díky omezenému množství tkáně nebylo možné vždy kvantifikovat expresi všech námi sledovaných genů. Také pro omezené množství tkáně v histologickém vzorku nebylo možné stanovit správně všechny sledované geny. Tato skutečnost je dána malým objemem odebírané tkáně při endoskopickém vyšetření.

Získané výsledky jsme dali do vzájemné souvislosti s klinickými daty od pacientů a hledali jsme vzájemný vztah. Hodnotili jsme celkové přežití nemocných (OS – overall survival) a čas do progresu onemocnění (TTP – time to progression).

Nemocné jsme rozdělili do skupin podle složení cyklů podané chemoterapie a podle podaného chemoterapeutika jsme přiřadili vybraný gen, od kterého se dle literárních údajů dá očekávat prediktivní význam. Dle doporučení České onkologické společnosti, která vycházejí z doporučení ESMO se využívají trojkombinace chemoterapeutik v uvedených cyklech chemoterapie. Více o možnostech onkologické léčby v teoretické části práce. [96] V naší skupině nemocných je nejčastěji použitým chemoterapeutikem a tedy i největší skupinu tvoří nemocní, kterým byl podáván 5-fluorouracil nebo capecitabin (N=51). V této skupině jsme hledali vzájemný vztah 5-fluorouracil (capecitabin) vs gen thymidylate synthasy (TS). Podařilo se nám prokázat prediktivní význam genu thymidylate synthasy pro léčebný efekt 5 – fluorouracilu nebo capecitabinu

(Hazard ration  $<0,001$ , Coxův univariate model 0,0524, p-value 0,0545). Grafické znázornění ukazuje obrázek č.21. Druhým nejčastěji využívaným chemoterapeutikem je platina, resp. deriváty platiny (N=18). V této skupině jsme hledali prediktivní význam pro gen ERCC1. Prediktivní význam exprese tohoto genu jsme neprokázali. Další méně často využívaná chemoterapeutika jsou rubiciny (N=8) a antracykliny (N=1). Z důvodu nízké četnosti využití je skupina nemocných malá a nelze z tohoto počtu stanovení udělat statisticky významný závěr, na kterém bychom mohli stavět naše tvrzení. Z tohoto důvodu se nemůžeme vyjádřit k vzájemnému prediktivnímu významu genů BRCA1 a ERBB2.

Obrázek č.21 – prediktivní význam léčebného efektu TS pro platinové deriváty

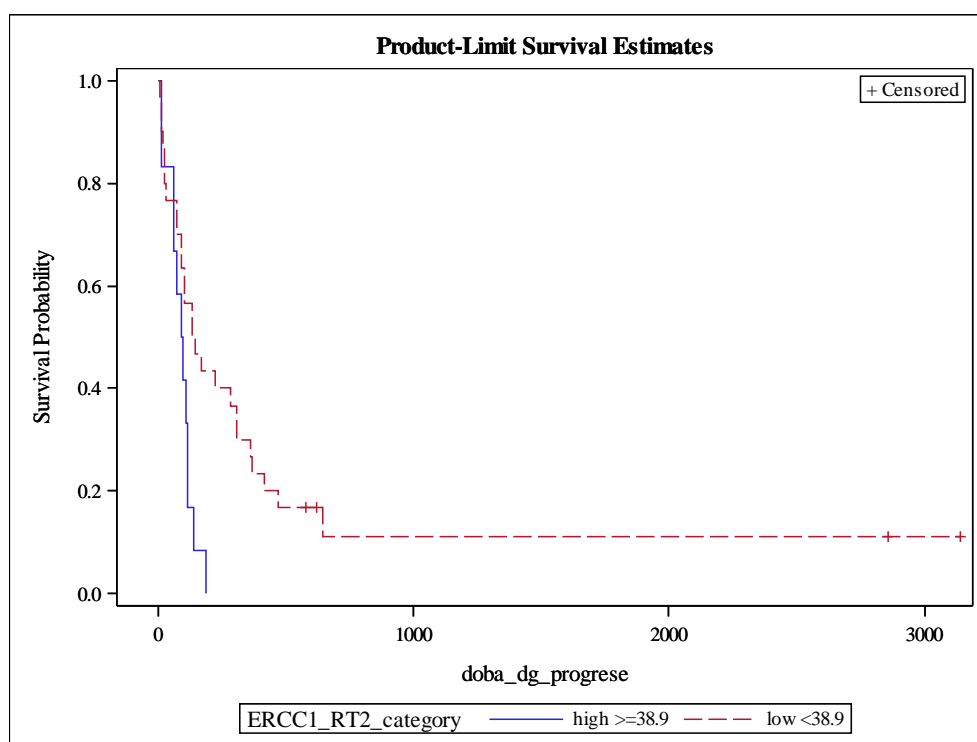




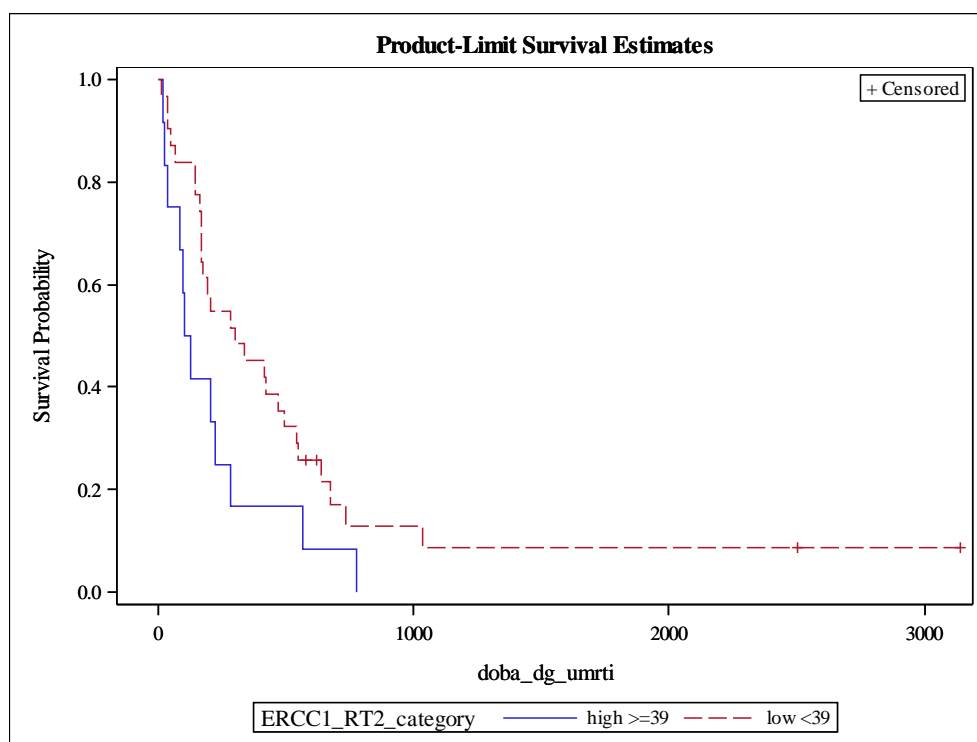
## 5.2 Zhodnocení prognostického významu genové exprese

Zhodnotili jsme skupinu všech nemocných jako celek a pátrali po prognostickém významu některých genů. Z uvedených výsledků jasně vyplývá prognostický význam ERCC1\_RT2. Čím nižší, tím delší overall survival (Hazard ration 1,072, Coxův univariate model 0.0305, p-value 0,0588), čím nižší, tím delší time to progression (Hazard ration 1,072, Coxův univariate model 0.0248, p-value 0,0117). Grafické znázornění vztahu ukazují obrázky č. 22 a 23.

Obrázek č.22 – prognostický význam ERCC1 RT2: time to progression



Obrázek č.23 – prognostický význam ERCC1 RT2: overall survival



### 5.3 Stanovení mikroRNA z tkáňových vzorků

Podle plánu studie jsme si úspěšně ověřili možnost stanovení mikroRNA z tkáňových, formalinem fixovaných a parafinem zalitých vzorků. Stanovovali jsme vlastní mikroRNA, nikoliv jejich prekurzory. Přestože se jedná o nově zavedenou metodu na našem pracovišti, stanovení nečinilo žádné potíže. U všech nemocných jsme stanovili celkem 33 různých mikroRNA. Pro kontrolu stanovení jsme shodně u všech vzorků stanovovali také referenční sekvenci, v tomto případě RNU6B (U6snRNA). Výsledky stanovení jsou uvedeny v příloze.

### 5.4 Zhodnocení prognostického významu mikroRNA

Stejně jako v případě stanovení genové exprese, jsme získané výsledky dali do vzájemné souvislosti s klinickými daty od pacientů a hledali jsme vzájemný vztah. Hodnotili jsme celkové přežití nemocných (OS – overall survival) a čas do progresu onemocnění (TTP – time to progression).

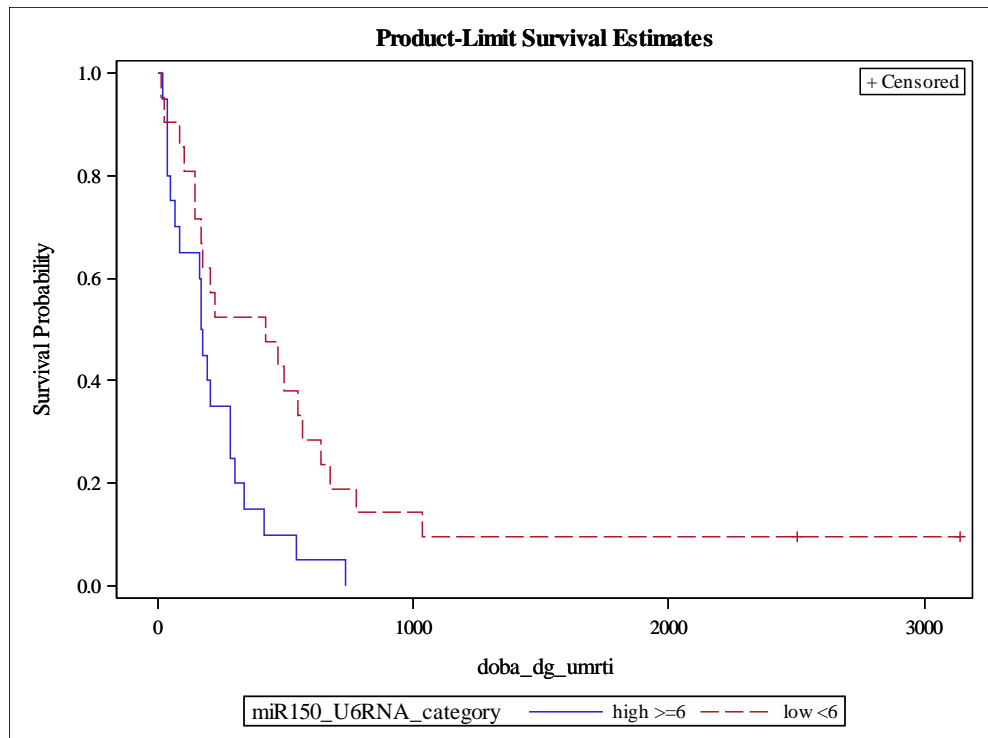
Prokázali jsme prognostický význam miR150 U6RNA - čím nižší, tím delší overall survival (hazard ration 1,004, Coxův univariate model 0.0494,

p-value 0,0145), stejný význam má miR150 U6RNA pro time to progression (hazard ration 1,006, Coxův univariate model 0.0056, p-value 0,0232). Další významnou mikroRNA je miR342 U6RNA - čím nižší, tím delší overall survival (hazard ration 1,261, Coxův univariate model 0,0286, p-value 0,0319), stejně tak hladina exprese ovlivňuje time to progression (hazard ration 1,383, Coxův univariate model 0,0144, p-value 0,0997). Celkové přežití je také ovlivněno expresí miR224, čím nižší je hladina exprese tím delší je overall survival (hazard ration 7,609, Coxův univariate model 0,0175, p-value 0,0090). Souhrné výsledky jsou uvedeny v tabulce č.9.

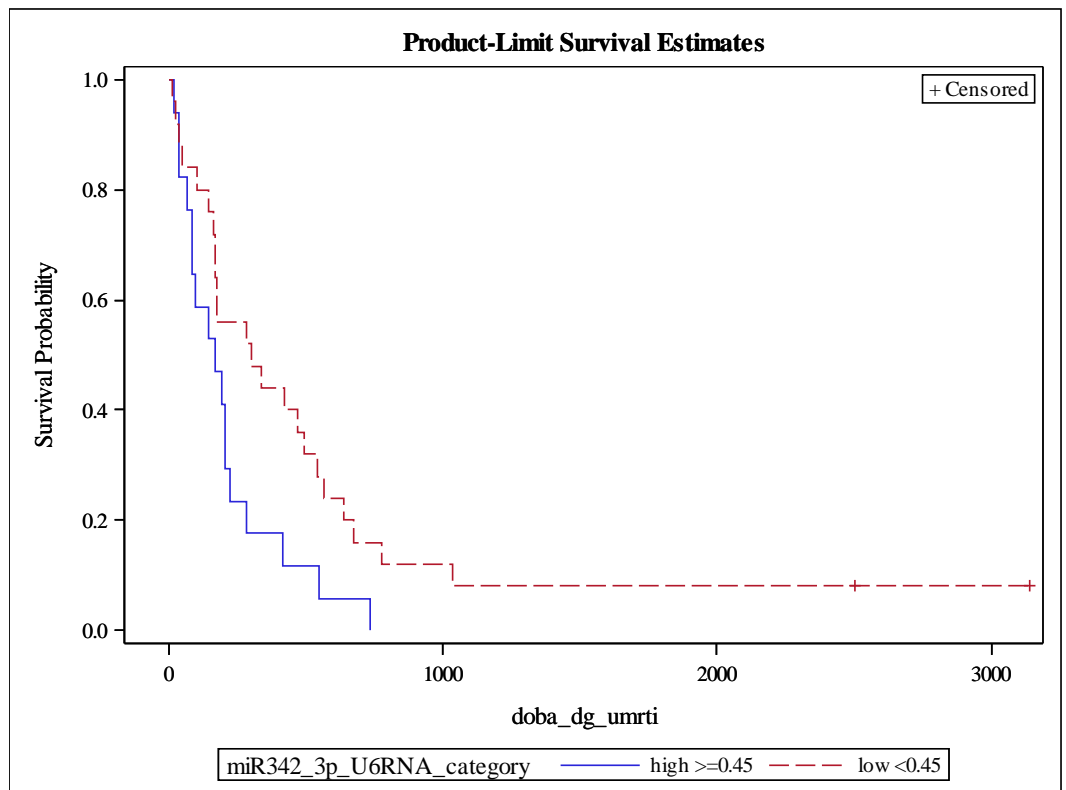
Tabulka č.9 – statistické zhodnocení prognostického významu některých mikroRNA

Marker	Number of patients	Cox univariate model		Optimal cut-off	Patients below cut-off		Patients above cut-off		p-Value
		Hazard ration	p-Value		N	Median (days)	N	Median (days)	
Time to progression (TTP)									
miR-150	40	1.006	0.0056	6.7	23	138.00	17	90.00	0.0232
miR-342	42	1.383	0.0144	0.6	31	113.00	10	66.00	0.0997
Overall survival (OS)									
miR-150	41	1.004	0.0494	6	21	424.00	20	172.50	0.0145
miR-342	42	1.261	0.0286	0.45	25	304.00	17	170.00	0.0319
miR-224	41	7.609	0.0175	0.048	15	494.00	26	175.00	0.0090

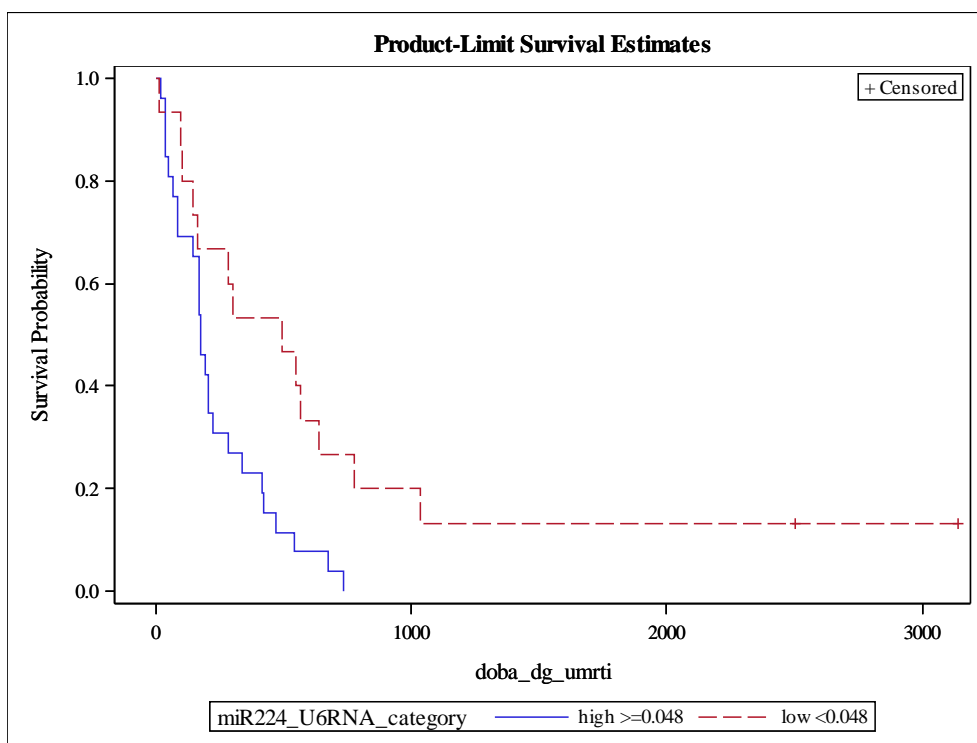
Obrázek č.24 – prognostický význam miR150: overall survival



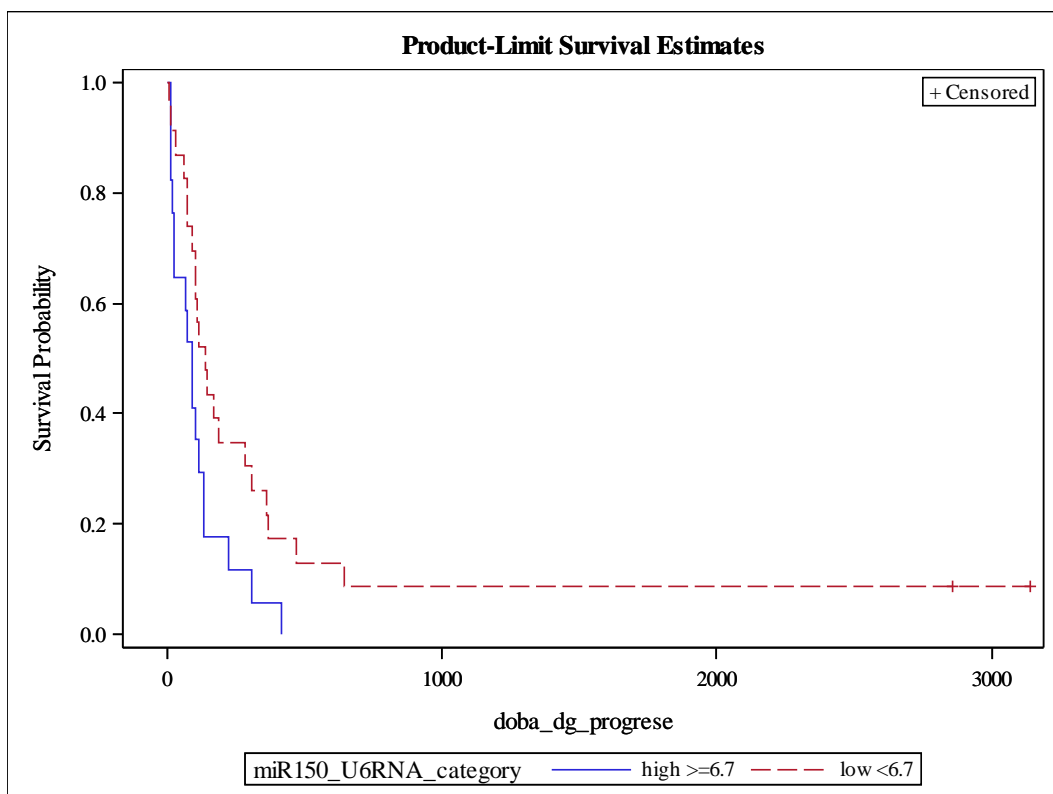
Obrázek č.25 – prognostický význam miR342: overall survival



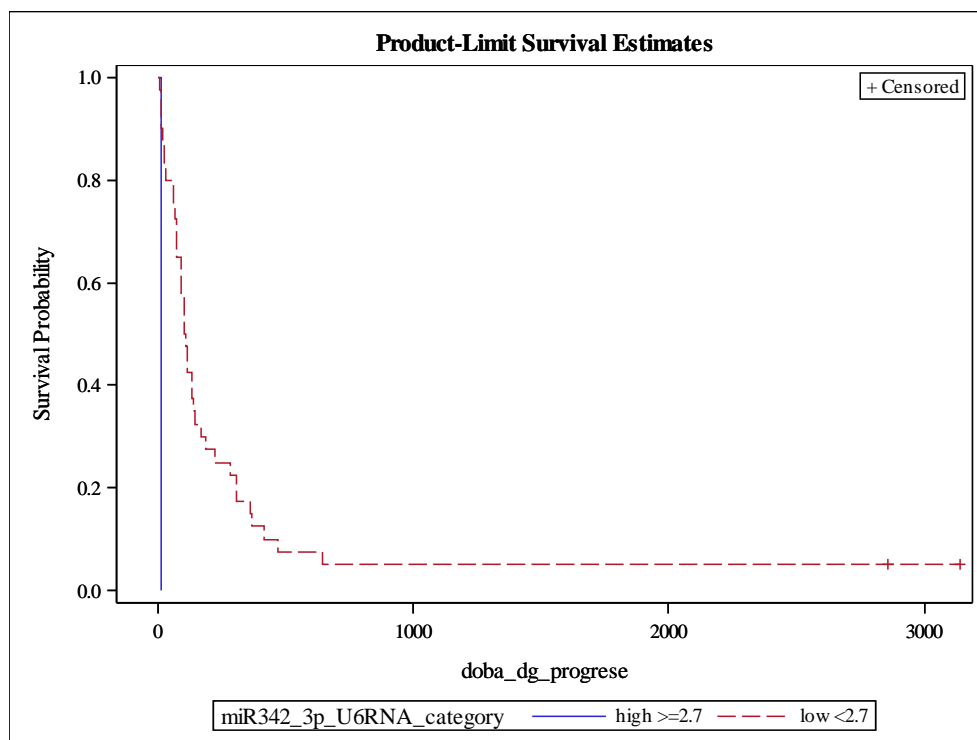
Obrázek č.26 – prognostický význam miR224: overall survival



Obrázek č.27 – prognostický význam miR150: time to progression



Obrázek č.28 – prognostický význam miR342: time to progression



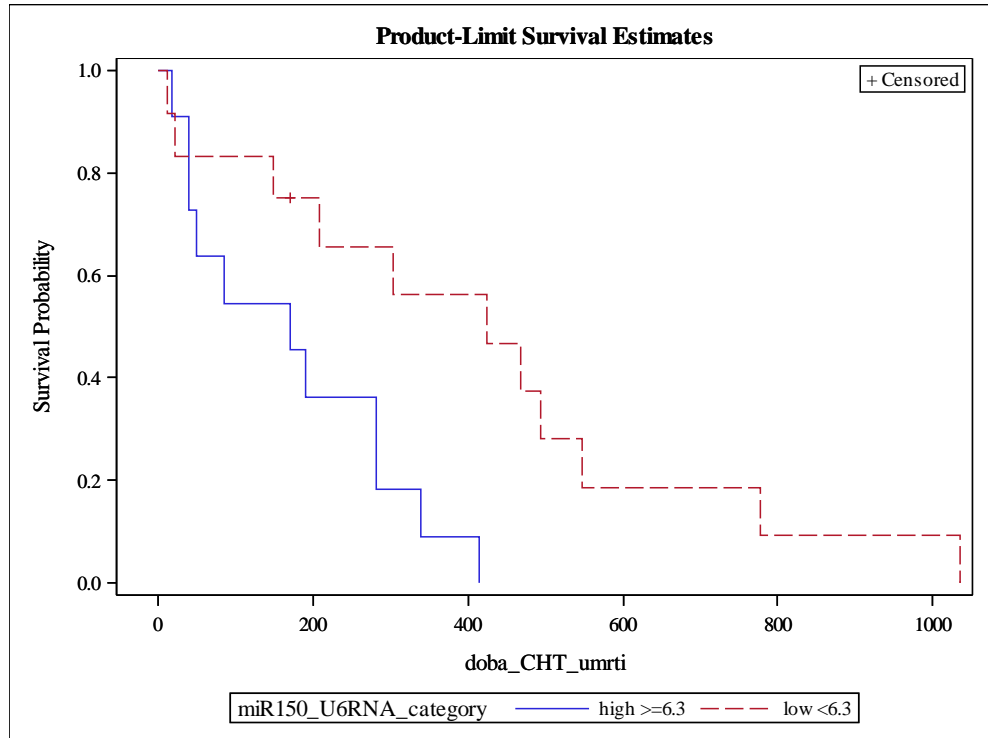
### 5.5 Zhodnocení prediktivního významu mikroRNA

Dalším cílem našeho experimentu bylo zjistit případný prediktivní význam některých mikroRNA. Stejně jako u pátrání po prediktivním významu genové exprese některých genů jsme nemocné rozdělili do skupin podle složení podané chemoterapie. Získané výsledky hladin exprese jednotlivých mikroRNA jsme dali do vzájemné souvislosti s celkovým přežitím a časem do progresu onemocnění u jednotlivých pacientů. Složení jednotlivých skupin bylo stejné jako u stanovení prediktivního významu genové exprese. Podařilo se nám prokázat prediktivní význam miR181b, miR150, miR192 a miR 342 pro 5 fluorouracil a capecitabin. Také se podařilo prokázat prediktivní význam miR221, miR224, miR520 a miR375 pro platinové deriváty. Bližší výsledky statistického zhodnocení ukazuje tabulka č. 10. Grafické znázornění je na obrázcích č.29 – 38.

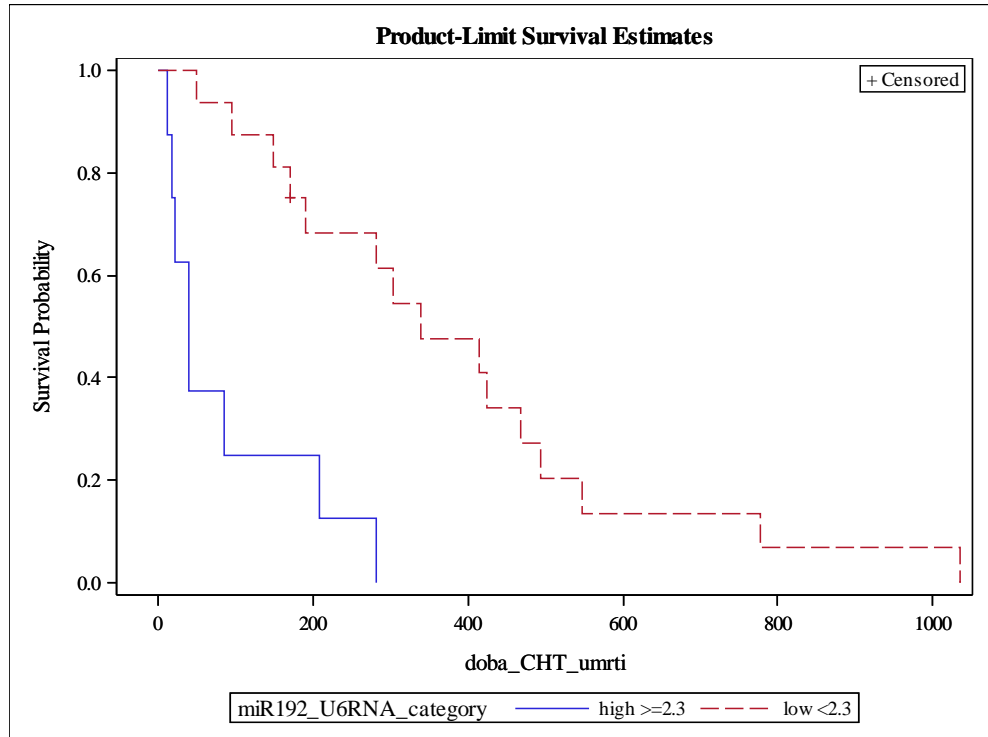
Tabulka č.10 – statistické zhodnocení prediktivního významu některých mikroRNA

Marker	Treatment	Number of patients	Cox univariate model		Optimal cut-	Patients below cut-off		Patients above cut-off		p-Value
			Hazard ration	p-Value		N	Median (days)	N	Median (days)	
Time to progression (TTP)										
miR-181b	5_FU	33	1.777	0.0333	0.26	2	13.500	19	147.000	0.0038
miR-221	5_FU+cis Platin	13	2.099	0.0371	1.5	4	262.500	6	67.000	0.0356
miR-224	5_FU+cis Platin	13	436.694	0.0367	0.15	5	108.000	4	43.000	0.0027
miR-520	5_FU+cis Platin	13	0.584	0.0483	40.0	8	88.000	2	563.500	0.0265
Overall survival (OS)										
miR-150	5_FU	33	1.039	0.0438	6.3	12	424.00	11	170.00	0.0099
miR-192	5_FU	33	1.200	0.0233	2.3	16	339.00	8	39.00	0.0001
miR-342	5_FU	33	2.516	0.0443	0.6	18	282.00	6	62.50	0.0141
miR-221	5_FU+cis Platin	13	2.438	0.0160	0.6	4	732.00	6	129.50	0.0038
miR-224	5_FU+cis Platin	13	322.120	0.0283	0.15	5	684.50	4	84.00	0.0049
miR-375	5_FU+cis Platin	13	1.362	0.0427	26	5	637.00	4	76.50	0.0027

Obrázek č.29 - prediktivní význam miR150: overall survival

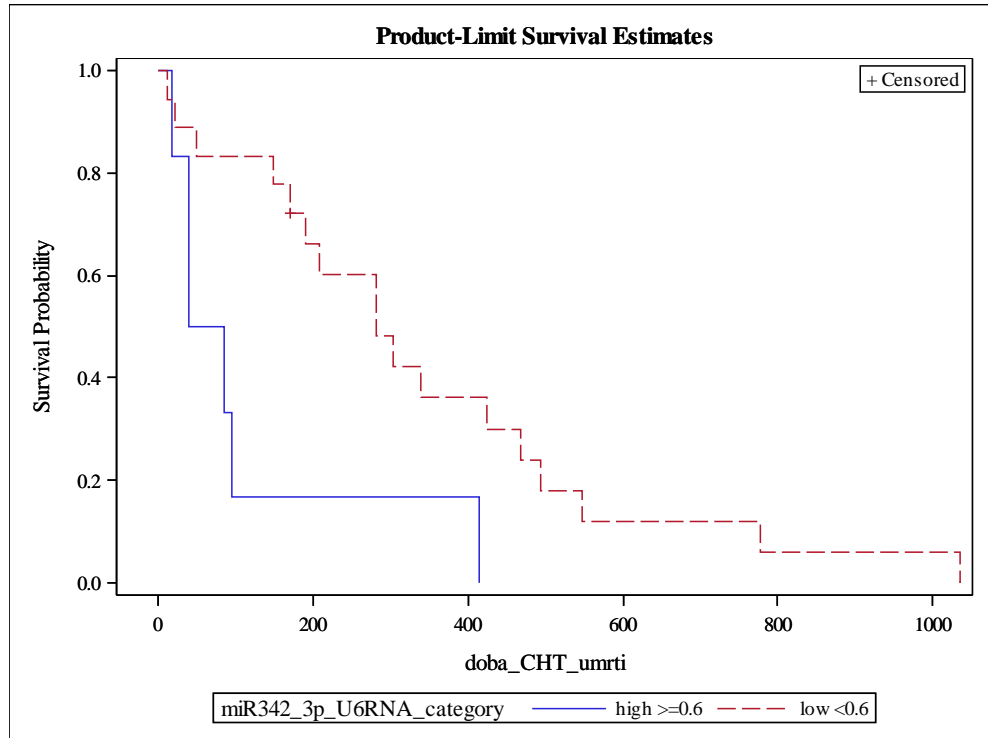


Obrázek č.30 - prediktivní význam miR192: overall survival

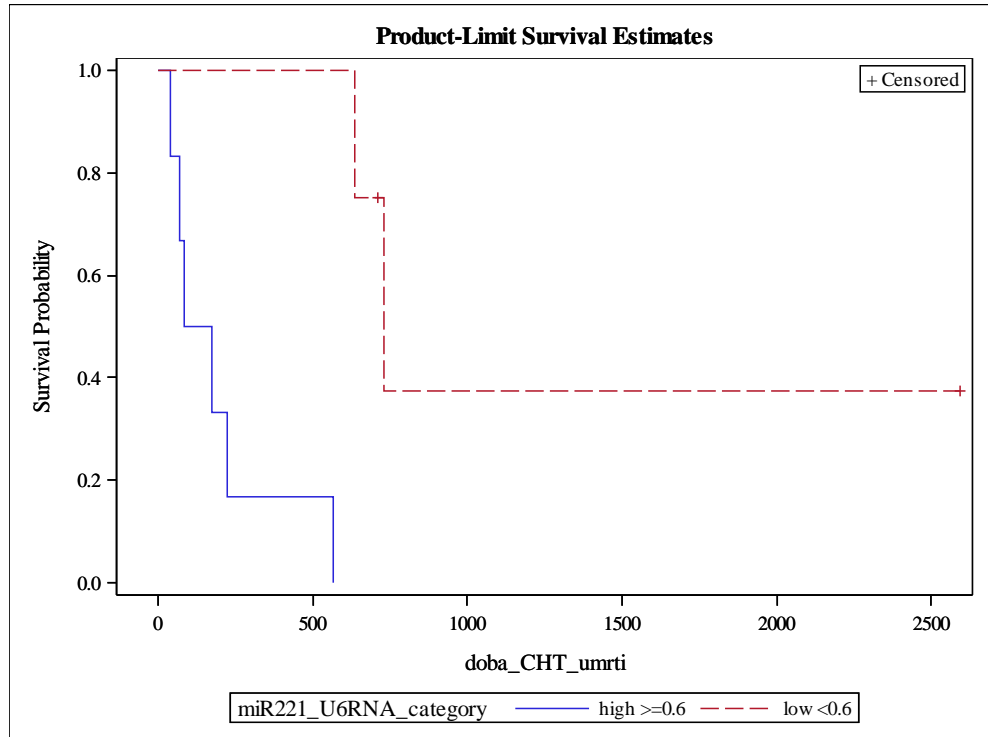




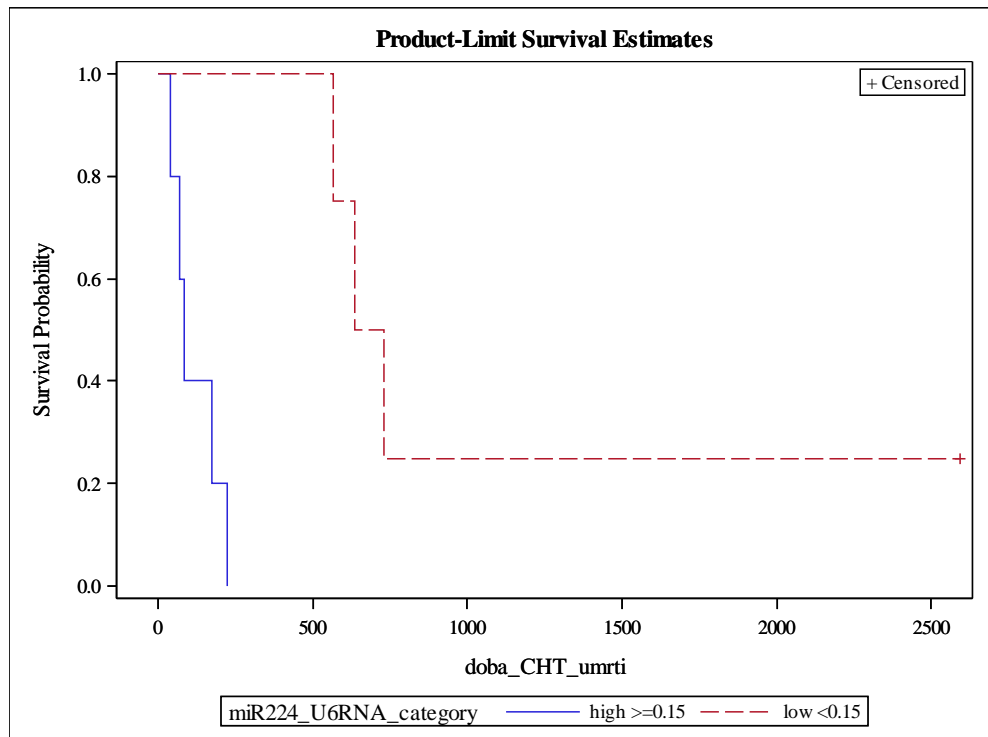
Obrázek č.31 - prediktivní význam miR342: overall survival



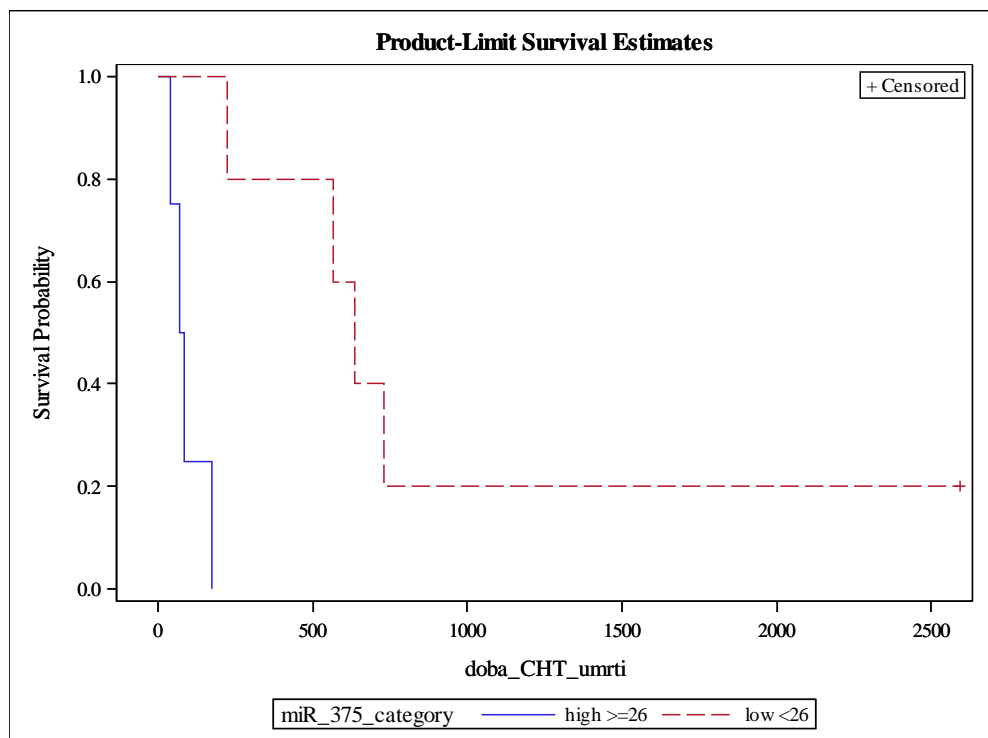
Obrázek č.32 - prediktivní význam miR221: overall survival



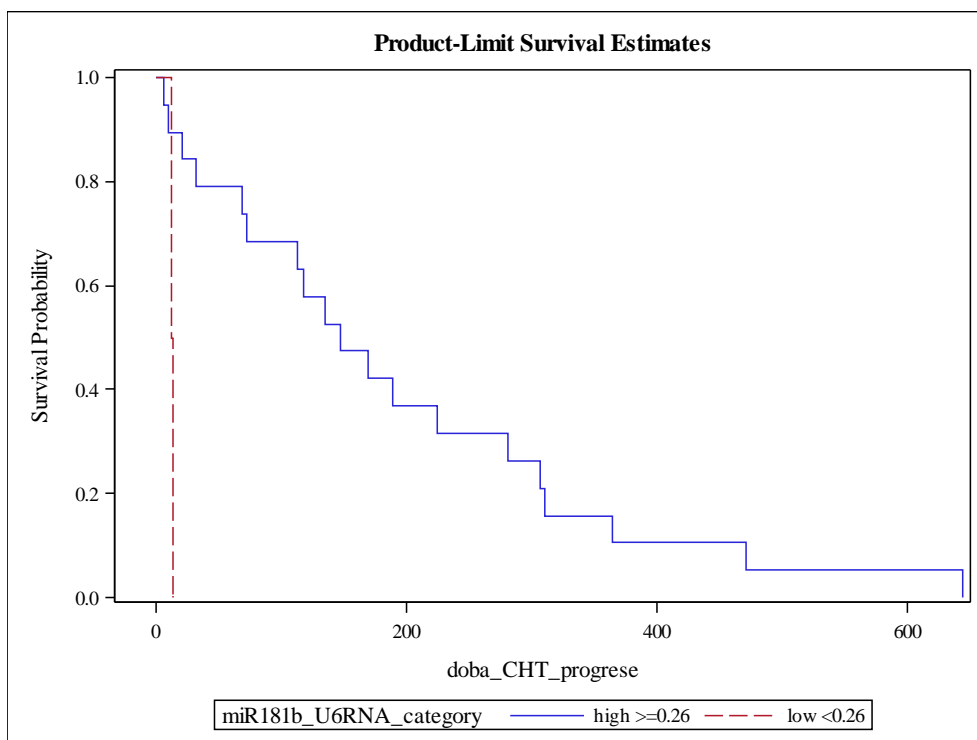
Obrázek č.33 - prediktivní význam miR224: overall survival



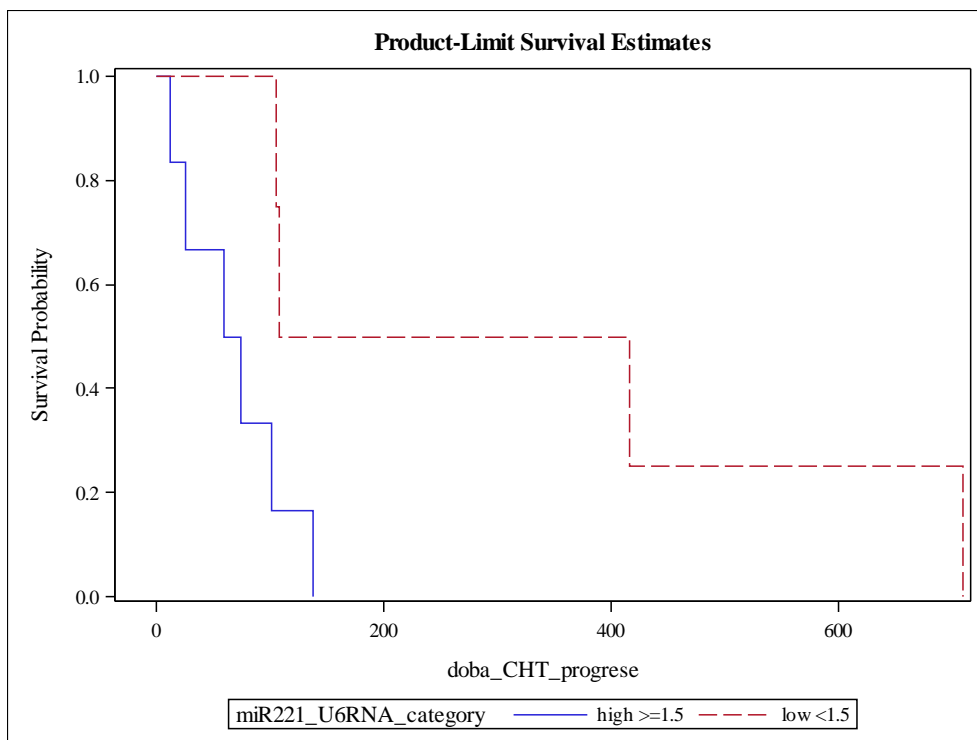
Obrázek č.34 - prediktivní význam miR375: overall survival



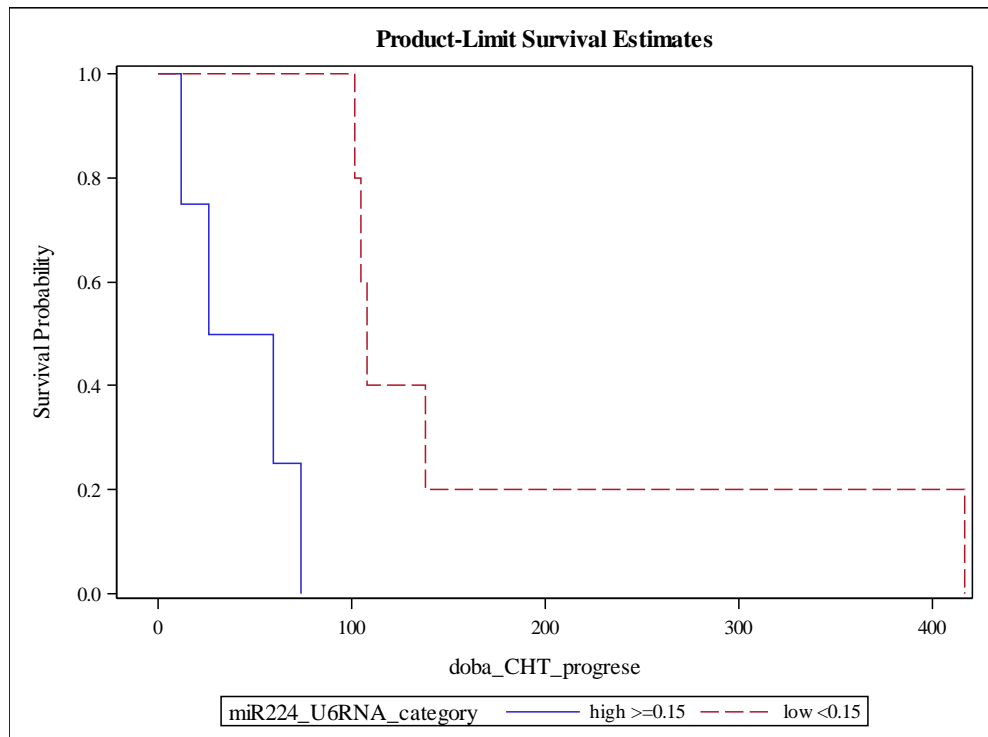
Obrázek č.35 - prediktivní význam miR181: time to progression



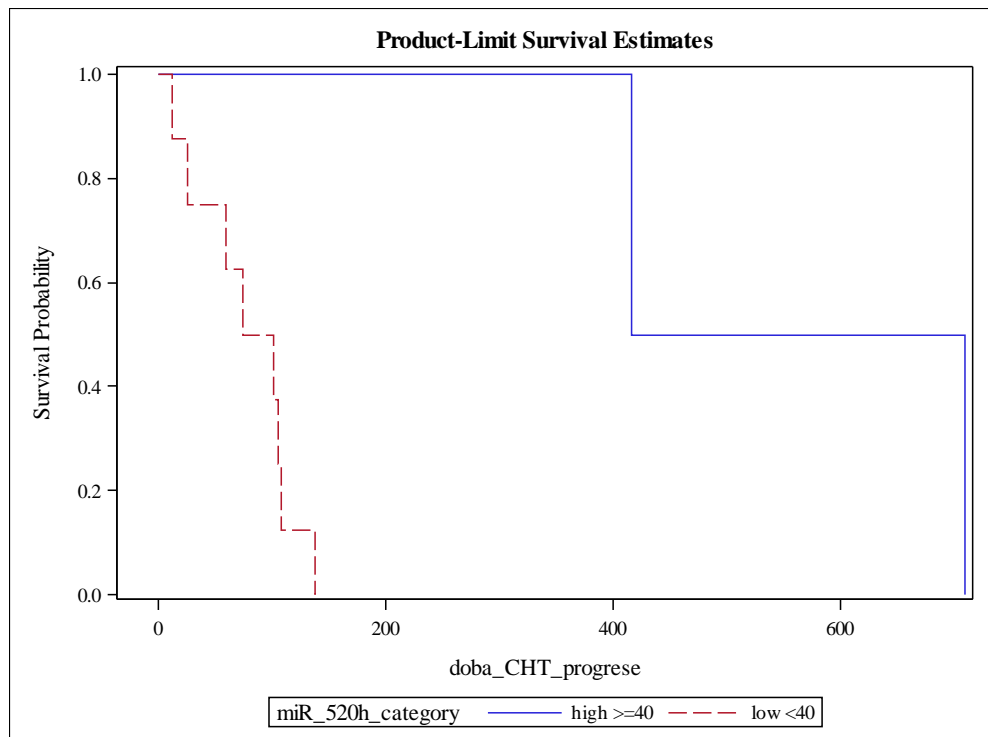
Obrázek č.36 - prediktivní význam miR221: time to progression



Obrázek č.37 - prediktivní význam miR224: time to progression



Obrázek č.38 - prediktivní význam miR520: time to progression



## **5.6 Možnosti využití mikroRNA pro časnou detekci kancerogeneze**

Jedním z cílů našeho experimentu bylo ověřit možnost využití mikroRNA jako biologický marker, který by ukazoval časně na probíhající kancerogenezi. Hledali jsme tedy mikroRNA, která by se nevyskytovala ve zdravé tkáni, ale pouze ve vysoké koncentraci v nádorové tkáni. Její výskyt by potom ukazoval na přítomnost nádorových buněk v těle nemocného. Z námi stanovovaných mikroRNA to však žádná není.

Této skutečnosti se nejvíce blíží miR-221, která se vyskytuje v nízkých hladinách ve zdravé tkáni (průměr 1,947, median 0,536), zatímco v tumorozní je ve vysokých koncentracích (průměr 2,331, median 1,193). Současně existuje vztah mezi hladinou miR211 a celkovým přežitím, čím nižší je hladina miR211, tím delší je přežití nemocných (Coxův univariate model 0.0475). Dalším možným markerem by mohla být miR372, která se vyskytuje ve zdravé tkáni a existuje zde také vztah k prognóze nemocných, čím nižší hladina miR372, tím delší čas do progresu onemocnění. (Coxův univariate model 0.0332).

## 6. Diskuze k experimentální části

Provedená studie je svým rozsahem obsáhlá, zabývá se významem stanovení genové exprese vybraných genů v nádorové tkáni a současně možnostmi využití stanovení hladiny mikroRNA z nádorové tkáně.

Hledali jsme vztah hladiny genové exprese některých genů v nádorové tkáni a efekt podané chemoterapie. Počet nemocných v námi sledovaném souboru (N=54) byl dán vstupními kritérii. Tento relativně nízký počet je ovlivněn skutečností, že většina nemocných s karcinomem žaludku přichází k lékaři v pokročilém stádiu onemocnění a ve špatném celkovém stavu, který neumožňuje podání paliativní chemoterapie. [2,27,37,70] Opakem je menší skupina nemocných, kteří podstoupí radikální či paliativní chirurgický zákrok (resekční výkon) a ani tito nemocní nemohou být zařazeni do naší studie, neboť nespĺňují podmínky predikce a výsledky by byly ovlivněny kvalitou a rozsahem chirurgické péče.

Naším hlavním záměrem bylo zhodnotit význam celkem 4 genů pro různá chemoterapeutika. Dle aktuálních doporučení České onkologické společnosti, která vycházejí z mezinárodních quidelines ESMO se využívají k onkologické léčbě karcinomu žaludku trojkombinace cytostatik. Nejčastěji indikované cykly jsou ECX, ECF a v poslední době ELF. Bližší složení cyklů chemoterapie, které mohou být využity při léčbě karcinomu žaludku uvádí tabulka č. 11. [9,10,96] V naší sestavě bylo rozložení využití jednotlivých cytostatik nerovnoměrné, nejspíše s ohledem na zavedenou praxi a cenové náklady na jednotlivá cytostatika. Nejčastěji využívanými cykly jsou ECX (epirubicin, cisplatina, capecitabin) nebo ECF (epirubicin, cisplatina, 5-fluorouracil), v posledních letech narůstá využití ELF (etoposid, leukovorin, 5-fluorouracil). [10] Shodně s literárními údaji také v naší sestavě je nejčastěji použitým cytostatikem 5-fluorouracil nebo capecitabin (N=51), druhým nejčastěji využívaným cytostatikem jsou deriváty platiny (N=18). Rubiciny (N=8) a antracykliny (N=1) byly použity v naší skupině méně často, proto prediktivní význam genové exprese příslušných genů pro tyto dvě cytostatika nemůžeme hodnotit, soubor

nemocných je příliš malý, abychom mohli činit statisticky významné závěry.

Tabulka č. 11 – složení nejčastěji využívaných chemoterapeutických cyklů pro léčbu karcinomu žaludku

<p><b>ECF</b></p> <p>Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup> bolus D1  Cisplatina 60mg/m<sup>2</sup> bolus D1  5-Fluorouracil 200mg/m<sup>2</sup> denně po 21 dní  opakovat od 22. dne, celkem 8 cyklů</p>	<p><b>ECX</b></p> <p>Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup> bolus D1  Cisplatina 60mg/m<sup>2</sup> na 4 hod D1  Capecitabin 625/m<sup>2</sup>p.o. 2 x denně po dobu 21 dní</p>
<p><b>FUFA</b></p> <p>Leukovorin 20mg/m<sup>2</sup> bolus D1-D5  5-Fluorouracil 425mg/m<sup>2</sup> bolus D1-D5  opakovat od 29. dne</p>	<p><b>FAM</b></p> <p>5-Fluorouracil 600mg/m<sup>2</sup> D1+D8  Doxorubicin 30mg/m<sup>2</sup> D1  Mitomycin C 10mg bolus D1  opakovat od 29. dne</p>
<p><b>DCF</b></p> <p>Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> bokus D1  Cisplatina 75mg/m<sup>2</sup> na 4 hod D1  5-Fluorouracil 300mg/m<sup>2</sup> denně D1-D14  opakovat od 22. dne, celkem 8 cyklů</p>	<p><b>EOX</b></p> <p>Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup> bolus D1  Oxaliplatina 130mg/m<sup>2</sup> D1  Capecitabin 625mg/m<sup>2</sup>p.o. 2 x denně D1-D21  opakovat od 22. dne, celkem 8 cyklů</p>
<p><b>AVA + CPT-11+CisDDP</b></p> <p>Avastin 15mg/kg D1  Irinotecan 65mg/m<sup>2</sup> D1+D8  Cisplatina 30mg/m<sup>2</sup> D1+D8  opakovat od 22. Dne</p>	<p><b>ELF</b></p> <p>Etoposid 120mg/m<sup>2</sup> D1-D3  Leukovorin 300mg/m<sup>2</sup> D1-D3  5-Fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> D1-D3  opakovat od 22. či 29. dne</p>
<p><b>TCP-B</b></p> <p>Avastin 10mg/kg D1  Docetaxel 30mg/m<sup>2</sup> D1+D8  Irinotecan 50mg/m<sup>2</sup> D1+D8  Cisplatina 25mg/m<sup>2</sup> D1+D8  opakovat od 22. Dne</p>	

Lepší situace byla v případě stanovení prognostického významu exprese jednotlivých genů, kdy jsme využili data od všech 54 nemocných. Blíže v kapitole výsledky.

Kromě významu genové exprese jsme zaměřili na možnosti využití mikroRNA (miR) v klinické praxi. Jedná se o nekódující RNA, jejichž význam a hlavně mechanismus účinku těchto malých molekul není doposud detailně prozkoumán. Stanovení mikroRNA z tkáňových vzorků je relativně nová metoda, která byla nově zavedena na našem pracovišti. Ověřili jsme možnost jejího využití a stanovili jsme z tkáňových vzorků celkem 33 různých mikroRNA. Blíže v kapitole výsledky. Volba námi stanovovaných mikroRNA byla na podkladě literárních dat z recentních studií. Aktuálně jsou publikovány nové studie, které se zabývají významem některých mikroRNA, přesto však není doposud znám mechanismus účinku ani jejich přesné využití. [40,42,104,109,115–118,133–136] Při hodnocení významu námi stanovovaných mikroRNA jsme narazili na stejný problém, jako v případě hodnocení prediktivního významu genové exprese. Jednotlivé podstupy nemocných s příslušným typem chemoterapie byly malé, a proto můžeme hodnotit prediktivní význam pouze pro 5 – fluorouracil či capecitabin a deriváty platiny.

Shodně jako v případě stanovení genové exprese vybraných genů jsme hledali prognostický význam stanovení jednotlivých mikroRNA. I zde jsme využili data od celé skupiny nemocných. Zhodnocení významu je uvedeno v kapitole této práce - výsledky.



# **III. část - diskuze a závěr k disertační práci**

## 1. Diskuze

Karcinom žaludku je maligní onemocnění, které má v našich krajích velmi špatnou prognózu. Přežití nemocných se liší, nejvíce je však ovlivněno pokročilostí nemoci v době stanovení diagnózy. Bohužel většina nemocných v Evropě, tedy i v České republice, je diagnostikována v pokročilém stádiu nemoci. [2,27,34] Doposud platilo a platí i nadále, že základní léčebnou modalitou je chirurgická léčba s dosažením R0 resekce. V indikovaných případech při dodržení zásad bezpečné endoskopické léčby můžeme dosáhnout R0 resekce rovněž endoskopickou cestou – blíže v kapitole Léčba. Z důvodu pozdní diagnostiky v pokročilém stádiu nemoci je však většina nemocných léčena paliativně. [1,2,4,27,34] Tuto skutečnost potvrdila i naše studie, která zahrnuje celkem 1258 nemocných s karcinomem žaludku, kteří prošli v průběhu 14 let naším onkologickým centrem. Z celkového počtu všech nemocných podstoupilo resekční zákrok pouze 547 pacientů. Ze zbývajících počtu (neoperovaní nemocní + explorativní výkony) byla paliativní chemoterapie indikována jen u 61 pacientů. Zbytek nemocných byl léčen symptomaticky. V souladu s literárními údaji i v našem souboru nemocných profitují pacienti z podané chemoterapie. Dle očekávání koresponduje počet podaných cyklů chemoterapie nejen s časem do progresu onemocnění, nýbrž i s celkovým přežitím. Čím více podaných cyklů, tím delší čas do progresu nemoci (Coxův univariate model 0.0075), čím více podaných cyklů, tím delší celkové přežití (Coxův univariate model <0.0001). [1,4,9,10,35,70,78,96] Také jsme zjistili, že v našem souboru ženy přežívají déle než muži (dle Wilcoxonova testu 0.0087), kromě toho mají i delší čas do progresu onemocnění (dle Wilcoxonova testu 0.0331). Pro tuto skutečnost však nemáme vysvětlení.

Přesto z dlouhodobého pozorování vyplývá, že se liší přežití nemocných, kteří mají stejný histopatologický typ nádoru, jsou ve stejném stádiu onemocnění a byla jim podána stejná chemoterapie. Jednou z možných příčin může být různá exprese genů přímo v nádorové tkáni, které se podílejí na mechanismu cytostatika. Tato otázka se stala inspirací k

provedení našeho experimentu. Jedním z cílů této práce je ověřit možnost využití hladiny genové exprese vybraných genů přímo v nádorové tkáni jako prediktoru léčebného efektu příslušné chemoterapie – blíže v kapitole Pracovní hypotéza. Z námi stanovovaných genů se podařilo prokázat prediktivní význam hladiny genové exprese thymidylat syntázy v nádorové tkáni pro předpověď léčebného efektu 5-fluorouracilu nebo capecitabinu. Nemocní, jimž byla podána chemoterapie obsahující 5 – fluorouracil nebo capecitabin a u kterých byla současně zjištěna vysoká hladina genové exprese thymidylat syntázy v nádorové tkáni, mají horší celkové přežití v porovnání s těmi, kteří mají genovou expresi thymidylat syntázy nízkou. Hladina 38 je optimální hranicí pro rozlišení mezi vysokou a nízkou hladinou exprese thymidylat syntázy, tedy hranicí, od které se odvíjí, zda můžeme léčebný efekt 5-fluorouracilu nebo capecitabinu očekávat. Grafické znázornění je na obrázku č. 38.

V našem souboru nemocných byly použity čtyři typy cyklů chemoterapie obsahující 5-fluorouracil nebo capecitabin (ECX, ECF, FUFA a ELF). Díky tomu je skupina nemocných heterogenní. Poněvadž je ale capecitabin prekurzorem, který se v játrech přeměňuje na meziprodukt a v nádorové tkáni se mění v 5-fluorouracil, lze očekávat od obou společný princip, do kterého může zasahovat gen thymidylat syntázy. [9,13,14,70,96,132] Je zapotřebí mít na mysli i to, že výsledek může být do jisté míry ovlivněn heterogenitou souboru, resp. synergickým efektem chemoterapeutika, které bylo součástí chemoterapeutického cyklu. I přes tuto skutečnost se domnívám, že lze hladinu thymidylat syntázy využít jako prediktor léčebného efektu capecitabinu či 5-fluorouracilu.

Druhou otázkou, kterou jsme se zabývali v průběhu naší studie, je možnost využití některých mikroRNA jako prediktoru léčebné odpovědi chemoterapie. MikroRNA je malá molekula, která patří mezi tzv. nekódující RNA (ncRNA). Jedná se o jednovláknovou molekulu regulující genovou expresi na posttranskripční úrovni. Tato molekula se vytváří v buněčném jádře ve formě pre mikroRNA (pre miR) a pomocí transportního mechanismu ve stěně buněčného jádra (exportin 5) dochází k exportu a přeměně na mikroRNA. Jedna mikroRNA může cílit a následně ovlivňovat nejen jednu, nýbrž i několik různých mRNA. Může se tedy podílet na down

či upregulaci různých genů či jejich částí. Zároveň lze konstatovat, že jedna mRNA může být současným cílem mnoha různých mikroRNA. Tento vzájemný vztah není doposud řádně prozkoumán a lze tudíž očekávat, že stejný histopatologický typ nádoru může mít odlišné molekulárně biologické pozadí, což může být příčinou odlišného chování buněk. Důsledkem pak může být různá reakce na podanou chemoterapii. [104,118,128,130,133] Proto jsme se rozhodli hledat také prediktivní vlastnosti některých mikroRNA – viz Metodika. Prokázali jsme prediktivní význam celkem čtyř mikroRNA pro předpověď léčebného efektu 5-fluorouracilu nebo capecitabinu. Jedná se o miR181b, miR150, miR192 a miR342. Grafické znázornění ukazují obrázky č. 29 – 38, optimální hladiny a bližší statistické údaje jsou zaznamenány v tabulce č. 10. Pro všechny uvedené hodnoty platí vztah, že čím nižší je hladina příslušné mikroRNA, tím delší je celkové přežití. Přestože jsme neprokázali prediktivní význam genové exprese pro předpověď efektu derivátů platiny, podařilo se nám najít některé mikroRNA, které lze k předpovědi efektu platiny použít. V tomto případě se jedná o miR221, miR224, miR520 a miR375. Rovněž pro miR224, miR375 a miR520 platí vztah - čím nižší hladina exprese, tím delší celkové přežití. Pro miR221 však platí opačný poměr - čím vyšší hladina exprese, tím delší celkové přežití. Také zde můžeme namítnout, že se jedná o heterogenní skupinu nemocných. Všem byla podána chemoterapie využívající deriváty platiny, avšak v různých lékových formách (oxaliplatina, cisplatina). Situace je obdobná jako ve skupině s 5-fluorouracilem a capecitabinem. Stanovení pro jednotlivé formy platiny není možné, a to pro nízký počet jedinců v podskupinách, rozdělených dle chemické formy platiny. Nemohli bychom vyvodit statisticky významné závěry. Deriváty platiny pracují na stejném principu, a proto se domníváme, že uvedené mikroRNA lze využít v klinické praxi jako prediktory efektu léčby derivátů platiny.

Problémem nadále zůstává množství tkáně odebrané při endoskopickém vyšetření pomocí bioptických kleští. Toto množství je velmi malé a ne vždy bývá k dispozici dostatečný vzorek tkáně zdravé i nádorové k námi navrhovanému stanovení. Poněvadž je mikroRNA malou molekulou, jež snadno proniká do tělesných tekutin, očekáváme, že bude

jednoduše stanovitelná i z periferní krve nemocných, která je snadno přístupná k odběru v dostatečném množství. Z tohoto důvodu se nabízí otázka, zda by nebylo možné využít stanovení mikroRNA z periferní krve nemocných jako prediktor léčebného efektu chemoterapie. Abychom mohli na tuto otázku zodpovědně odpovědět, bylo by zapotřebí provést srovnání hladiny vybraných mikroRNA v nádorové tkáni s hladinou mikroRNA v periferní krvi nemocných s karcinomem žaludku. Bude-li hladina v obou vzorcích srovnatelná, můžeme využít stanovení sledovaných mikroRNA z periferní žilní krve nemocných před zahájením chemoterapie. Bohužel v naší sestavě byla použita chemoterapeutika, pro které doposud neznáme žádné známé prediktory pro předpověď léčebného efektu. Z námi stanovovaných mikroRNA se nepodařilo prokázat prediktivní význam pro příslušná cytostatika. S ohledem na omezený objem vzorku bylo naše stanovení limitováno. Prokáže-li se možnost stanovení mikroRNA z venózní krve a bude-li hladina mikroRNA srovnatelná s hladinou v tumorózní tkáni, rozšíříme náš panel mikroRNA a budeme pátrat po významném prediktoru pro předpověď léčebného efektu etoposidu a leukovorinu, což jsou častá chemoterapeutika využívaná při léčbě karcinomu žaludku. [10,35,70,96]

Další otázkou, kterou musíme zodpovědět naším navazujícím výzkumem, je, zda bude prediktivní význam námi uvedených faktorů platit také u nemocných, kteří podstoupili resekční výkon. V případě, kdy primární nádor nebyl odstraněn, cílí podaná chemoterapie na primární ponechaný nádor, ze kterého jsme stanovili hladinu příslušného prediktoru. V případě, kdy pacient podstoupil resekční výkon, je primární nádor odstraněn a podaná chemoterapie cílí na reziduální buňky, jež z primárního nádoru vycestovaly. Na podkladě publikovaných studií je však známo, že u některých nádorů, např. u karcinomu plic, dochází ke změně fenotypových vlastností buněk, které vycestovaly z primárního tumoru a nacházejí se v těle nemocného. V tomto případě by funkce prediktoru mohla být narušena. [41,122,128,130,132,137]

Naše práce se rovněž zabývala studiem prognostických faktorů. Hodnotili jsme prognostický význam genové exprese vybraných genů v nádorové tkáni. Podařilo se nám prokázat prognostický význam genové exprese ERCC1\_RT2. Vzájemný vztah hladiny genové exprese a

celkového přežití je následující: čím nižší hladina exprese, tím delší celkové přežití a zároveň i delší čas do progresu onemocnění. Optimální se jeví hladina exprese 39 pro rozlišení mezi nízkou a vysokou expresí, resp. mezi dobrou a špatnou prognózou. Grafické znázornění vztahu ukazují obrázky č. 22 a 23. Kromě toho jsme pátrali i po prognostickém významu některých mikroRNA. Prokázali jsme prognostický význam miR150, miR342 a miR224. Pro všechny uvedené parametry platí vztah: čím nižší hladina, tím delší celkové přežití i čas do progresu onemocnění bez závislosti na podané chemoterapii. Bližší údaje jsou uvedeny v tabulce č. 9 a grafické znázornění je na obrázcích č. 24 – 28.

Jedním z cílů naší práce bylo najít biologický marker, který by časně ukazoval na probíhající kancerogenezi a umožnil tak časnou diagnostiku onemocnění. Nenalezli jsme žádnou mikroRNA, jež by se vyskytovala pouze v nádorové tkáni, a proto nelze říci, že existuje mikroRNA, která by jasně ukazovala na probíhající kancerogenezi a mohla by být tudíž využita pro časnou detekci karcinomu žaludku v rámci screeningu. Optimální situací pro screeningový marker je nejbližší mikroRNA 221 (miR221\_U6RNA), u níž je prokázán vztah - čím nižší je hladina miR221, tím delší je celkové přežití - a která se současně nachází více v nádorové tkáni než v tkáni zdravé. Nyní však bude potřeba ověřit, zda hladinu exprese miR221 neovlivňují i jiné patologické stavy žaludeční sliznice, např. chronická gastritida, infekce *Helicobacter pylori* apod., které by vedly k falešně pozitivním výsledkům. Pokud vyloučíme, že se hladina miR221 zvyšuje také u jiných onemocnění žaludeční sliznice, bude nutné určit optimální hladinu této mikroRNA, jež by ukazovala na riziko vzniku karcinomu žaludku, a na podkladě této skutečnosti by byla indikována gastrokopie s odběrem tkáně pro biotické vyšetření. Podobná je situace u miR372, kde je prokázán vztah k času do progresu onemocnění. Čím nižší je hladina miR372, tím delší je čas do progresu onemocnění. Také zde bude potřeba provedení dalšího výzkumu, obdobně jako je tomu u miR221. Existuje rovněž otázka využití rozdílných hodnot mezi zdravou a nádorovou tkání. Statisticky významný rozdíl je mezi hladinou miR145 v tkáni zdravé i v nádorové. Čím je rozdíl nižší, tím delší je čas do progresu onemocnění (Coxův univariate model 0.0310). Za předpokladu, že je ve zdravé tkáni,

tzn. ve skupině zdravých jedinců v populaci, konstantní hladina miR145, pak by mohla stoupající hladina miR145 ukazovat na růst nádoru. Zde však počítáme také se skutečností, že všechny karcinomy žaludku budou mít vysokou hladinu miR145 ve tkáni a díky růstu nádoru se bude zvyšovat i hladina miR145 v krvi. I tuto otázku se pokusíme v budoucnu zodpovědět. Ohledně screeningu a zjištění rizika vzniku karcinomu žaludku se nabízí také otázka možného využití kombinace stanovení mikroRNA a jiných sérových markerů. Nadějně vypadajícím markerem je MMP-7 a PIVKA II. Abychom mohli být konkrétnější, musíme provést další studii, o které bychom mohli naše tvrzení opřít.

## 2. Závěr

Námi provedená studie odpověděla na všechny otázky, které jsme si položili. Současně však na jejím podkladě vznikly otázky nové a doposud nezodpovězené. Musíme tedy konstatovat, že jsme nezískali jednoznačné závěry, jež by nás opravňovaly k navržení nových klinických postupů v léčbě karcinomu žaludku.

Pokud však zhodnotíme situaci v oblasti využití prediktivních faktorů jako celku, musíme říci, že se jedná o velmi slibnou možnost, která by mohla v blízké budoucnosti změnit pravidla využití chemoterapie u nemocných s karcinmem žaludku. Podaří-li se nám úspěšně zodpovědět všechny nově položené otázky, bezpochyby posuneme zásady využití chemoterapie do dimenze personalizované onkologické léčby.

Zároveň se domníváme, že kombinace stanovení hladiny mikroRNA a některých sérových markerů nabízí do budoucna možnost časně diagnostiky karcinomu žaludku, neboť pouze tato skutečnost může zvrátit nepříznivý osud nemocných s karcinmem žaludku.



### 3. Seznam použitých zkratek

TS	thymidylat synthasa
DPD	dihydropyrimidin dehydrogenasa
BRCA1	breast cancer type I.
ERCC1	excision repair cross-complementary group 1
ERBB2	erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
tzv.	tak zvaně
HCl	kyselina chlorovodíková
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	hydrogenuhličitanový aniont
VIP	vasoaktivní intestinální peptid
n.	nervus
apod.	a podobně
např.	na příklad
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation
UICC	Union for International Cancer Control
AJCC	American Joint Committee on Cancer
event.	eventuelně
GIST	gastrointestinální stromální tumor
DNA	deoxyribonukleová kyselina
miRNA	mikroRNA
OLGA	the operative link for gastritis assessment
OLGIM	the operative link on gastric intestinal metaplasia
EBV	Epstein-Barr virus
EGDS	esofagogastroduodenoskopie
NBI	Narrow Band Imaging
resp.	respektive
CT	výpočetní tomografie
PET/CT	pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie
PET/MR	pozitronová emisní tomografie/magnetická rezonance
cfDNA	cell free DNA
ALDH2	aldehyd dehydrogenáza 2

BMI	body mass index
OS	overall survival
TTP	time to progression
vs	versus

#### 4. Literatura

1. Becker HD. Chirurgická onkologie. Praha: Grada; 2005.
2. Epidemiologie zhoubných nádorů v České Republice [Internet]. Available from: [www.svod.cz](http://www.svod.cz)
3. Kim YG, Kong S-H, Oh S-Y, Lee K-G, Suh Y-S, Yang J-Y, et al. Effects of screening on gastric cancer management: comparative analysis of the results in 2006 and in 2011. *J. Gastric Cancer*. 2014;14:129–34.
4. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L. Chirurgická onkologie. Praha: Grada; 2014.
5. Šimša J. Karcinom žaludku. 2012.
6. Šmíd D. et al. Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného. *Practicus*. 2014;13:14–7.
7. Yeh Y-C, Sheu B-S, Cheng H-C, Wang Y-L, Yang H-B, Wu J-J. Elevated serum matrix metalloproteinase-3 and -7 in H. pylori-related gastric cancer can be biomarkers correlating with a poor survival. *Dig. Dis. Sci*. 2010;55:1649–57.
8. Min B-H, Kang KJ, Lee JH, Kim ER, Min YW, Rhee P-L, et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer: focusing on histologic discrepancies between forceps biopsy-based and endoscopic resection specimen-based diagnosis. *Dig. Dis. Sci*. 2014;59:2536–43.
9. NCCN clinical practice guidelines in oncology, gastric cancer, version 1.2014 [Internet]. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
10. Svoboda T., Daum O., Šmíd. Management léčby karcinomu žaludku. *Postgraduální Medicína*. 2014:28–31.
11. Brücher BLD, Keller G, Werner M, Müller U, Lassmann S, Cabras AD, et al. Using Q-RT-PCR to measure cyclin D1, TS, TP, DPD, and Her-2/neu as predictors for response, survival, and recurrence in patients with esophageal squamous cell carcinoma following radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis*. 2009;24:69–77.
12. Liu Y-P. The effects of ERCC1 expression levels on the chemosensitivity of gastric cancer cells to platinum agents and survival in gastric cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant

- chemotherapy. *Oncol. Lett.* [Internet]. 2012 [cited 2015 Jul 8]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2012.1096>
13. Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004;22:529–36.
  14. Sasako M, Terashima M, Ichikawa W, Ochiai A, Kitada K, Kurahashi I, et al. Impact of the expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes on survival in stage II/III gastric cancer. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2014;
  15. Shen X-M, Zhou C, Lian L, Li L-Q, Li W, Tao M. Relationship Between the DPD and TS mRNA Expression and the Response to S-1-Based Chemotherapy and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Cell Biochem. Biophys.* 2014;
  16. Wang C, Weng Y, Wang H, Shi Y, Ma D. Relationship between the expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase and survival in epithelial ovarian cancer. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2010;30:494–9.
  17. Won H, Lee M, Chung E-S, Kim D-G, You Y, Hong T, et al. Comparison of thymidine phosphorylase expression and prognostic factors in gallbladder and bile duct cancer. *BMC Cancer.* 2010;10:564.
  18. Keil R. *Gastroskopie: [technika, vyšetření, terapeutické zákroky]*. Praha: Maxdorf; 2006.
  19. Nussbaum MS, editor. *Gastric surgery*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2013.
  20. Čihák Radomír. *Anatomie II*. Praha: Grada Publishing; 2002.
  21. Nečas E, Univerzita Karlova. *Patologická fyziologie orgánových systémů*. V Praze: Karolinum; 2009.
  22. Trojan Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Grada Publishing; 2003.
  23. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition*. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2011;14:101–12.
  24. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. *TNM klasifikace zhoubných nádorů – 7. vydání*.

25. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br. J. Surg.* 1993;80:1015–8.
26. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver.* 2015;9:5–17.
27. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ. 2009;472:467–77.
28. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008;38:259–67.
29. Hillier S., Fielder H. Screening for stomach cancer: A report for the national screening committee [Internet]. *Screen. Stomach Cancer Rep. Natl. Screen. Comm.* Available from: [www.screenig.nhs.uk/criteria](http://www.screenig.nhs.uk/criteria)
30. Leung WK, Wu M, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh K, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol.* 2008;9:279–87.
31. Janů M., Masteiková R. Historie parenterální výživy. *Prakt. Lékárenství.* 2009;5:97–8.
32. Munnangi S, Sonnenberg A. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. *Arch. Intern. Med.* 1997;157:1489–94.
33. Spíšek J. Rezistence na antibiotika. *Vesmír.* 1999:27–32.
34. Český statistický úřad – statistiky [Internet]. Available from: <http://www.czso.cz>
35. National cancer institute, cancer statistics [Internet]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
36. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23:351–65.
37. World cancer research fund international. Stomach cancer statistics [Internet]. Available from: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/stomach-cancer-statistics#BOTH>

38. García-Alfonso P, García-Foncillas J, Salazar R, Pérez-Segura P, García-Carbonero R, Musulén-Palet E, et al. Updated guidelines for biomarker testing in colorectal carcinoma: a national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* 2015;17:264–73.
39. Koike J, Ushigome M, Funahashi K, Shiokawa H, Kaneko T, Arai K, et al. Significance of KRAS mutation in patients receiving mFOLFOX6 with or without bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2014;61:2222–6.
40. Li Q, Wang J-X, He Y-Q, Feng C, Zhang X-J, Sheng J-Q, et al. MicroRNA-185 regulates chemotherapeutic sensitivity in gastric cancer by targeting apoptosis repressor with caspase recruitment domain. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1197.
41. Yang W, Raufi A, Klempner SJ. Targeted therapy for gastric cancer: molecular pathways and ongoing investigations. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1846:232–7.
42. Zhao X, Bai Z, Wu P, Zhang Z. S100P enhances the chemosensitivity of human gastric cancer cell lines. *Cancer Biomark. Sect. Dis. Markers.* 2013;13:1–10.
43. Ingr I. *Základy konzervace potravin.* 3. vydání. Brno: Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně; 2007.
44. Selvik L-KM, Rao S, Steigedal TS, Haltbakk I, Misund K, Bruland T, et al. Salt-inducible kinase 1 (SIK1) is induced by gastrin and inhibits migration of gastric adenocarcinoma cells. *PloS One.* 2014;9:e112485.
45. Woo HD, Park S, Oh K, Kim HJ, Shin HR, Moon HK, et al. Diet and cancer risk in the Korean population: a meta- analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP.* 2014;15:8509–19.
46. Celik S, Yilmaz EM, Özden F, Kotan C, Okut H. The Relationship between Eating and Lifestyle Habits and Cancer in Van Lake Region: Another Endemic Region for Esophageal and Gastric Cancers. *J. Cancer Epidemiol.* 2015;2015:254823.
47. Morais S, Rodrigues S, Amorim L, Peleteiro B, Lunet N. Tobacco smoking and intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis.

- Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver. 2014;46:1031–7.
48. Tong G-X, Liang H, Chai J, Cheng J, Feng R, Chen P-L, et al. Association of risk of gastric cancer and consumption of tobacco, alcohol and tea in the Chinese population. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*. 2014;15:8765–74.
49. Wang H-L, Zhou P-Y, Liu P, Zhang Y. ALDH2 and ADH1 genetic polymorphisms may contribute to the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9:e88779.
50. Pericleous M, Mandair D, Caplin ME. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J. Gastrointest. Oncol*. 2013;4:409–23.
51. Norat T, Aune D, Chan D, Romaguera D. Fruits and vegetables: updating the epidemiologic evidence for the WCRF/AICR lifestyle recommendations for cancer prevention. *Cancer Treat. Res*. 2014;159:35–50.
52. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl*. 1990. 2010;46:2555–62.
53. Garai J, Uddo RB, Mohler MC, Pelligrino N, Scribner R, Sothorn MS, et al. At the crossroad between obesity and gastric cancer. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*. 2015;1238:689–707.
54. Olefson S, Moss SF. Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc*. 2015;18:23–32.
55. Choi IK, Hyun JJ, Kim SY, Jung SW, Koo JS, Kim JH, et al. Influence of socioeconomic status on survival and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer after chemotherapy. *Oncol. Res. Treat*. 2014;37:310–4.
56. You WC, Zhang L, Yang CS, Chang YS, Issaq H, Fox SD, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol*. 1996;5:47–52.

57. Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer - pathophysiology and clinical management. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014;28:1055–68.
58. Goo JJ, Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Cho M, et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need en bloc resection? *Surg. Endosc.* 2015;
59. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin. Endosc.* 2014;47:478–89.
60. Dutta AK, Sajith KG, Pulimood AB, Chacko A. Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study. *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* 2013;32:37–42.
61. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2014;6:555–63.
62. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2012;76:763–70.
63. Choi JH, Kim ES, Lee YJ, Cho KB, Park KS, Jang BK, et al. Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2015;
64. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surg. Oncol.* 2015;24:84–8.
65. Li X, Liu Y, Cao B, Liu B, Bai T, Li X, et al. Metastatic lymph node ratio and prognosis of gastric cancer at different pT stages. *Hepatogastroenterology.* 2015;62:507–11.
66. Hiki N. [Role of nutritional support in the field of gastric cancer therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014;41:1098–102.
67. Jiang N, Deng J-Y, Ding X-W, Ke B, Liu N, Zhang R-P, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2014;20:10537–44.



68. Emir S, Sözen S, Bali I, Gürdal SÖ, Turan BC, Yıldırım O, et al. Outcome analysis of laparoscopic D1 and D2 dissection in patients 70 years and older with gastric cancer. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014;7:3501–11.
69. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2012;15 Suppl 1:S60–9.
70. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 2014;40:584–91.
71. Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, Yang M-J, Romanoff A, Hiotis S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract.* 2014;18:1024–31.
72. Wu Z, Ma S, Jing S, Deng Q, Zheng Z, Wu K, et al. Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy in Combination with Intravenous Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Therapy for Advanced Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology.* 2014;61:972–7.
73. Li Z, Fan B, Shan F, Tang L, Bu Z, Wu A, et al. Gastrectomy in comprehensive treatment of advanced gastric cancer with synchronous liver metastasis: a prospectively comparative study. *World J. Surg. Oncol.* 2015;13:212.
74. Wu X, Li Z, Li Z, Jia Y, Shan F, Ji X, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy plus simultaneous versus staged cytoreductive surgery for gastric cancer with occult peritoneal metastasis. *J. Surg. Oncol.* 2015;111:840–7.
75. Sugarbaker PH. Management of peritoneal metastases - Basic concepts. *J. BUON Off. J. Balk. Union Oncol.* 2015;20 Suppl 1:S2–11.
76. Park JH, Ryu M-H, Kim HJ, Ryoo B-Y, Yoo C, Park I, et al. Risk factors for selection of patients at high risk of recurrence or death after complete surgical resection in stage I gastric cancer. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2015;

77. Zhang W-H, Wu B, Chen X-Z, Yang K, Guo D-J, Chen J-P, et al. The postoperative quality of life of two anastomosis methods of gastric tube reconstruction for proximal gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2014;61:2438–42.
78. DeVita VT, editor. *Cancer: principles & practice of oncology*. 5. ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
79. InnerBody - Human anatomy [Internet]. InnerBody. Available from: <http://www.innerbody.com/>
80. Jung DH, Ahn S-H, Park DJ, Kim H-H. Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer*. 2015;15:77–86.
81. Shibata C, Ueno T, Kakyou M, Kinouchi M, Sasaki I. Results of reconstruction with jejunal pouch after gastrectomy: correlation with gastrointestinal motor activity. *Dig. Surg*. 2009;26:177–86.
82. Kondoh Y, Okamoto Y, Morita M, Nabeshima K, Nakamura K, Soeda J, et al. Clinical outcome of proximal gastrectomy in patients with early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Tokai J. Exp. Clin. Med*. 2007;32:48–53.
83. Luketich JD, Landreneau R, Pennathur A, editors. *Esophageal surgery: [includes interactive ebook with complete content]*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
84. de Almeida AC, Santos NM dos, Aldeia FJ. Total gastrectomy for cancer: is reconstruction or a gastric replacement reservoir essential? *World J. Surg*. 1994;18:883–8.
85. Mongin C, Zinzindohoue F. Jejunal J-pouch with Roux-en-Y esophagojejunostomy after total gastrectomy. *J. Visc. Surg*. 2013;150:341–4.
86. Xiong J-J, Altaf K, Javed MA, Nunes QM, Huang W, Mai G, et al. Roux-en-Y versus Billroth I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol. WJG*. 2013;19:1124–34.
87. Dikic S, Randjelovic T, Dragojevic S, Gacic D, Bilanovic D, Vulovic V, et al. Nutritional insight into preduodenal pouch reconstruction one year after total gastrectomy. *J. Surg. Res*. 2012;176:34–41.

88. Jakstaite G, Samalavicius NE, Smailyte G, Lunevicius R. The quality of life after a total gastrectomy with extended lymphadenectomy and omega type oesophagojejunostomy for gastric adenocarcinoma without distant metastases. *BMC Surg.* 2012;12:11.
89. Wang G, Ceng G, Zhou B, Chen Y, Jin C, Feng X. Meta-analysis of two types of digestive tract reconstruction modes after total gastrectomy. *Hepatogastroenterology.* 2013;60:1817–21.
90. Esquivel CM, Ampudia C, Fridman A, Moon R, Szomstein S, Rosenthal RJ. Technique and outcomes of laparoscopic-combined linear stapler and hand-sutured side-to-side esophagojejunostomy with Roux-en-Y reconstruction as a treatment modality in patients undergoing proximal gastrectomy for benign and malignant disease of the gastroesophageal junction. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2014;24:89–93.
91. Angelov K. Optimization of surgical approach and lymph node dissection in patients with gastric cancer. *Khirurgiia Sofiia.* 2014;80–9.
92. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, et al. Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22:1820–7.
93. Verlato G, Giacomuzzi S, Bencivenga M, Morgagni P, De Manzoni G. Problems faced by evidence-based medicine in evaluating lymphadenectomy for gastric cancer. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2014;20:12883–91.
94. Cavanna L, Bodini FC, Stroppa EM, Banchini F, Michieletti E, Capelli P, et al. Advanced gastric cancer with liver and lymph node metastases successfully resected after induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil. *Chemotherapy.* 2014;60:224–7.
95. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, et al. Hepatic resection for gastric cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *J. Surg. Oncol.* 2015;111:1021–7.
96. Vyzula R. a kol. *Modrá kniha České Onkologické společnosti.* Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, [www.mou.cz](http://www.mou.cz); 2014.
97. Schug SA, Chandrasena C. Pain management of the cancer patient. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16:5–15.

98. Zucco F, Bonezzi C, Fornasari D. Breakthrough cancer pain (BTcP): a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy, and good clinical practice in adult patients in Italy. *Adv. Ther.* 2014;31:657–82.
99. Besse K, Vernooij-Dassen M, Vissers K, Engels Y. The Impact of a National Guideline on the Management of Cancer Pain on the Practice of Pain Assessment and Registration. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain.* 2014;
100. Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, Fallowfield L, Wei R, Öhrling K, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer.* 2015;23:1157–68.
101. Hildebrandt J, Hankemeier UB, editors. *Neurodestruktive Verfahren in der Schmerztherapie. 2., vollst. überarb. Aufl.* Berlin: Springer; 2002.
102. Nam JH, Choi IJ, Cho S-J, Kim CG, Jun JK, Choi KS, et al. Association of the interval between endoscopies with gastric cancer stage at diagnosis in a region of high prevalence. *Cancer.* 2012;118:4953–60.
103. Liu J, Xu Q, Yuan Q, Wang Z, Xing C, Yuan Y. Association of IL-17A and IL-17F polymorphisms with gastric cancer risk in Asians: a meta-analysis. *Hum. Immunol.* 2015;76:6–12.
104. Wang Q-X, Zhu Y-Q, Zhang H, Xiao J. Altered MiRNA expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cell. Physiol. Biochem. Int. J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2015;35:933–44.
105. Nishizawa T, Suzuki H. Gastric Carcinogenesis and Underlying Molecular Mechanisms: Helicobacter pylori and Novel Targeted Therapy. *BioMed Res. Int.* 2015;2015:794378.
106. Suzuki N, Murata-Kamiya N, Yanagiya K, Suda W, Hattori M, Kanda H, et al. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein. *Sci. Rep.* 2015;5:10024.
107. Li Z-X, Wang Y-M, Tang F-B, Zhang L, Zhang Y, Ma J-L, et al. NOD1 and NOD2 Genetic Variants in Association with Risk of Gastric Cancer and Its Precursors in a Chinese Population. *PloS One.* 2015;10:e0124949.

108. Li Y, Jia Q, Wang Y, Li F, Jia Z, Wan Y. Rab40b upregulation correlates with the prognosis of gastric cancer by promoting migration, invasion, and metastasis. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* 2015;32:126.
109. Sousa JF, Nam KT, Petersen CP, Lee H-J, Yang H-K, Kim WH, et al. miR-30-HNF4 $\gamma$  and miR-194-NR2F2 regulatory networks contribute to the upregulation of metaplasia markers in the stomach. *Gut.* 2015;
110. Han B, Cai H, Chen Y, Hu B, Luo H, Wu Y, et al. The role of TGFBI ( $\beta$ ig-H3) in gastrointestinal tract tumorigenesis. *Mol. Cancer.* 2015;14:64.
111. Fan L, Li W, Ying S, Shi L, Wang Z, Chen G, et al. A peptide derivative serves as a fibroblast growth factor 2 antagonist in human gastric cancer. *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.* 2015;
112. Gou W-F, Yang X-F, Shen D-F, Zhao S, Liu Y-P, Sun H-Z, et al. The roles of BTG3 expression in gastric cancer: a potential marker for carcinogenesis and a target molecule for gene therapy. *Oncotarget.* 2015;
113. Wu J, Zhao X, Lin Z, Shao Z. A system level analysis of gastric cancer across tumor stages with RNA-seq data. *Mol. Biosyst.* 2015;11:1925–32.
114. Amal H, Leja M, Funka K, Skapars R, Sivins A, Ancans G, et al. Detection of precancerous gastric lesions and gastric cancer through exhaled breath. *Gut.* 2015;
115. Li P, Chen S, Chen H, Mo X, Li T, Shao Y, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 2015;444:132–6.
116. Brenner B, Hoshen MB, Purim O, David MB, Ashkenazi K, Marshak G, et al. MicroRNAs as a potential prognostic factor in gastric cancer. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2011;17:3976–85.
117. Hummel R, Hussey DJ, Haier J. MicroRNAs: predictors and modifiers of chemo- and radiotherapy in different tumour types. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990. 2010;46:298–311.
118. Wang R, Wen H, Xu Y, Chen Q, Luo Y, Lin Y, et al. Circulating microRNAs as a novel class of diagnostic biomarkers in gastrointestinal tumors detection: a meta-analysis based on 42 articles. *PloS One.* 2014;9:e113401.
119. Černoch J. Prekancerózy v trávicím traktu. 2012.

120. Lukáš K, Žák A. Gastroenterologie a hepatologie: učebnice. Praha: Grada; 2007.
121. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO.* 2012;23 Suppl 7:vii124–30.
122. Pesta M, Kulda V, Fiala O, Safranek J, Topolcan O, Krakorova G, et al. Prognostic significance of ERCC1, RRM1 and BRCA1 in surgically-treated patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2012;32:5003–10.
123. Jirkovská M. Histologická technika: pro studenty lékařství a zdravotnické techniky. Praha: Galén; 2006.
124. Buetto LS, Zago MMF. Meanings of quality of life held by patients with colorectal cancer in the context of chemotherapy. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2015;
125. Gubanski M, Glimelius B, Lind PA. Quality of life in patients with advanced gastric cancer sequentially treated with docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil and folinic acid (leucovin). *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* 2014;31:906.
126. Mayrbäurl B, Giesinger JM, Burgstaller S, Piringer G, Holzner B, Thaler J. Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer.* 2015;
127. Visacri MB, Ferrari GB, Dias P, Pimentel R, de Souza CM, Costa APL, et al. Quality of Life of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Receiving High-Dose Cisplatin Chemotherapy and Radiotherapy. *South. Med. J.* 2015;108:343–9.
128. Jeffery R, Seedhar P, Poulson R. Identifying the origin and phenotype of cells in tumor xenografts. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ.* 2014;1070:235–45.
129. Pesta M, Kulda V, Topolcan O, Safranek J, Vrzalova J, Cerny R, et al. Significance of methylation status and the expression of RECK mRNA in lung tissue of patients with NSCLC. *Anticancer Res.* 2009;29:4535–9.

130. Ross JB, Huh D, Noble LB, Tavazoie SF. Identification of molecular determinants of primary and metastatic tumour re-initiation in breast cancer. *Nat. Cell Biol.* 2015;17:651–64.
131. Wallwiener M, Hartkopf AD, Riethdorf S, Nees J, Sprick MR, Schönfish B, et al. The impact of HER2 phenotype of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: a retrospective study in 107 patients. *BMC Cancer.* 2015;15:403.
132. Bosman F, Yan P. Molecular pathology of colorectal cancer. *Pol. J. Pathol. Off. J. Pol. Soc. Pathol.* 2014;65:257–66.
133. Li P-F, Chen S-C, Xia T, Jiang X-M, Shao Y-F, Xiao B-X, et al. Non-coding RNAs and gastric cancer. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2014;20:5411–9.
134. Wang H, Wang L, Wu Z, Sun R, Jin H, Ma J, et al. Three dysregulated microRNAs in serum as novel biomarkers for gastric cancer screening. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* 2014;31:298.
135. Xin S-Y, Feng X-S, Zhou L-Q, Sun J-J, Gao X-L, Yao G-L. Reduced expression of circulating microRNA-218 in gastric cancer and correlation with tumor invasion and prognosis. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2014;20:6906–11.
136. Tian S, Yu J, Kang W, Ma Z, Ye X, Cao Z. [MicroRNA and gastric cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2014;36:214–7.
137. Pesta M, Kulda V, Kucera R, Pesek M, Vrzalova J, Liska V, et al. Prognostic significance of TIMP-1 in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2011;31:4031–8.

## 5. Publikační činnost autora

### 5.1 Přednášky

1. **2002, Šmíd D.:** Nukleární medicína v nefrologii, studentská vědecká konference LF UK v Plzni, Plzeň
2. **2004, Šmíd D.:** Kolorektální karcinom, studentská vědecká konference LF UK v Plzni, Plzeň
3. **2005, Šmíd D.:** Vliv průtoku krve játry na účinnost radiofrekvenční ablace, studentská vědecká konference LF UK v Plzni, Plzeň. **Práce oceněna 1. místem.**
4. **2005, Šmíd D., Skalický T., Mírka H.,** The influence of liver perfusion on the effectivity of radiofrequency ablation: Prix de medecine 2005, Piere Fabre Medicament – Ambassade de France, Prague
5. **2005, Šmíd D., Skalický T., Třeška V., Mírka H.,** Vliv průtoku krve játry na účinnost radiofrekvenční ablace: Celostátní konference studentských vědeckých prací České republiky a Slovenské Republiky, Olomouc. **Práce oceněna 1. místem.**
6. **2007, Kuntscher V., Třeška V., Čertík B., Křížan J., Čechura M., Šulc R., Moláček J., Šmíd D.** Aorto - duodenální píštěl, postgraduální lékařské dny Plzeň.
7. **2007, Šmíd D.,** Náhlé příhody břichní, 1. víceoborová zdravotnická konference v Plzni, Plzeň
8. **2007, Šmíd D.,** Křečové žíly dolních končetin, 2. víceoborová zdravotnická konference v Plzni, Plzeň
9. **2008, Šmíd D., Třeška V.:** Přínos ultrasonografie břicha v diagnostice akutní apendicitidy – naše zkušenosti, kongres mladých chirurgů Seč u Chrudimi, Seč u Chrudimi
10. **2009, Veselý V., Třeška V., Šmíd D., Moláček J., Šebor J., Geiger J.:** Hepatobiliární chirurgie metodou NOTES – současný stav. 4. mezinárodní kongres chirgie jater, žlučových cest a pankreatu, Plzeň
11. **2009, Veselý V., Třeška V., Moláček J., Šmíd D., Šebor J., Geiger J.:** Laparoskopie metodou NOTES – Transgastricky. Ostravské laparoskopické dny, Ostrava



12. **2010, Šmíd D.**, Třeška V.: Ambulantní léčba rozsáhlé opařeniny – raritní kazuistika, X. Dny mladých chirurgů, Seč u Chrudimi, 10.-11.6.2010
13. **2010, Šmíd D.**: Vliv krycího materiálu na intenzitu bolesti v průběhu převazu. Safetac club, Praha, 21.10.2010
14. **2010, Šmíd D.**, Třeška V.: Rozsáhlé popáleninové trauma v ambulantní léčbě. I. Symposium: chirurgická léčba kožních defektů. Hrotovice 7.-8.10.2010 **Práce oceněna prvním místem.**
15. **2010**, Třeška V., Čertík B., Kuntscher V., Šulc R., Moláček J., Novák M., Šlauf F., Houdek K., Třešková I., Vachtová M., **Šmíd D.**: Aneuryzmata břišní aorty – 10leté zkušenosti, XIV. Slovenský kongres cievnej chirurgie s mn. účast'ou, Jasná, Dománovská dolina, SR, 26.-28.3.2010
16. **2010**, Veselý V., Třeška V., Moláček J., **Šmíd D.**, Geiger J., Gottliebová L.: NOTES – budoucnost chirurgie nebo slepá cesta? Spolek lékařů, Plzeň, 21.4.2010
17. **2011, Šmíd D.**: Naše zkušenosti se silikonovými materiály v léčbě ran. IX. celostátní kongres ČSLR. Pardubice, 27. – 28.1.2011
18. **2011, Šmíd D.**, Novák P., Polák M.: Moderní trendy v léčbě infikovaných ran na našem pracovišti, Spolek lékařů, Plzeň, 6.4.2011
19. **2011, Šmíd D.**: Nové trendy v léčbě ran. Odborný seminář GPK FN Plzeň, Plzeň 1.4.2011
20. **2011, Šmíd D.**, Veselý V., Moláček J., Třeška V.: Naše zkušenosti s NOTES – experiment na zvířeti. Kongres mladých chirurgů, Bratislava, 9. – 10.6.2011
21. **2011**, Veselý V., Třeška V., Moláček J., **Šmíd D.**, Geiger J.: Pure transgastric notes laparoscopy compared to classic laparoscopy – animal experiment, EURO-NOTES 2011, Frankfurt n/M, SRN, 22.-24.9.2011
22. **2011**, Veselý V., Třeška V., Moláček J., **Šmíd D.**, Geiger J., Gottliebová L.: Laparoskopie pure transgastrickým notes přístupem v porovnání s klasickou laparoskopií, Mezinárodní kongres miniinvazivní a robotické chirurgie, Brno, 17.-19.10.2011
23. **2011, Šmíd D.**: Správná volba materiálu v léčbě infikovaných ran. SafeTac club, Praha 20.10.2011

24. **2011, Šmíd D.**, Moláček J., Veselý V.: NOTES transgastricky – experiment na zvířeti. Experimentální výzkum v medicíně a jeho klinická aplikace. Plzeň, 3.11.2011
25. **2011, Veselý V.**, Třeška V., Moláček J., **Šmíd D.**, Geiger J., Gottliebová L.: POSTER: Hybridní a čistý transgastrický NOTES – experiment na zvířeti, 8. Ostravské dny miniinvazivní chirurgie, 3.-4.11.2011 Ostrava
26. **2011, Veselý V.**, Třeška V., Moláček J., **Šmíd D.**, Geiger J., Gottliebová L. Pure transgastric notes laparoscopy compared to classic laparoscopy, 3<sup>th</sup> World Congress for the Advancement of Surgery, Izrael, 12.-17.11.2011
27. **2011, Šmíd D.**, Puchnerová A.: Komoce mozková v ordinaci zubního lékaře. 8. plzeňské pracovní dny, Plzeň, 25.-26.11.2011
28. **2012, Šmíd D.**, Knedlíková E.: Výhody využití vlhké terapie v praxi. X. celostátní kongres ČSLR. Pardubice, 26. – 27.1.2012 **Práce oceněna prvním místem.**
29. **2012, Šimánek V.**, Klečka J., Kobr J., Třeška V., Racek J., Hes O., Špidlen V., Vodička J., **Šmíd D.**, Fichtl J., Doležal J., Brůha J.: Radiofrekvenční ablace neresekabilních tumorů plic v experimentu a klinické praxi. Setkání hrudních chirurgů, Pardubice, 12.-13.4.2012
30. **2012, Šimánek V.**, Klečka J., Kobr J., Třeška V., Racek J., Hes O., Špidlen V., Vodička J., **Šmíd D.**, Fichtl J., Doležal J., Brůha J.: Možnosti ochrany struktur plicního hilu při radiofrekvenční ablací plic. 17. setkání pneumologů a 1. setkání pneumologů a pneumochirurgů, Střížín 7.6.2012
31. **2012, Šmíd D.** Využití vlhké terapie v praxi. Mezioborová konference pro nelékařské zdravotní profese, Stod 20.10.2012
32. **2013, Šmíd D.**, Cingrošová J.: Multioborový přístup v léčbě chronických ran. XI. celostátní kongres ČSLR. Pardubice, 24. – 25.1.2013
33. **2013, Šmíd D.**, Doležal J., Třešková I. Sinus pilonidalis – možnosti chirurgické léčby. Postgraduální lékařské dny 12. – 14.2.2013, Plzeň
34. **2013, Šmíd D.:** Multioborový přístup v léčbě chronických ran. Mezinárodní setkání pracovníků pro léčbu ran. Terchová, SR, 23.3.2013
35. **2013, Šmíd D.**, Geiger J.: Endoskopické řešení pseudocyst pankreatu. XIII. dny mladých chirurgů, Senec, SR 7. – 8.6.2013

36. **2013, Šmíd D.**, Geiger J., Veselý V., Šafránek J. Doležal J., Polák M., Opatrný V., Třeška V.: Karcinom žaludku – naše zkušenosti. 40. česko slovenský chirurgický kongres. 2013, Plzeň 11. – 13.9.2013
37. **2013**, Geiger J., Veselý V., **Šmíd D.**: Vnitřní drenáž pseudocyst pankreatu – jak na to? 40. česko slovenský chirurgický kongres. 2013, Plzeň 11. – 13.9.2013
38. **2013**, Moláček J., Třeška V., Čertík B., Šulc R., Čechura M., Škorpil J., **Šmíd D.**: Simultaneous carotid endarterectomy and CAGB heart surgery: benefit for patient or high risk? XXIII. Mediterranean congress of angiology and vascular surgery, Volos, Řecko, 4.-5.10.2013
39. **2014, Šmíd D.**, Novák P., Auterská L., Winklerová J.: Vlhká terapie v koloproktologii. XII. celostátní kongres s mezinárodní účastí. Mezioborová spolupráce při léčbě ran a kožních defektů. Pardubice 23.1 – 24.1.2014
40. **2014, Šmíd D.**, Novák P., Opatrný V., Fichtl. J., Bludovský D.: Cerebral salt wasting syndrom (CSWS) – nezvyklá kazuistika z chirurgického pracoviště. Postgraduální lékařské dny Plzeň. Plzeň 4.- 6.2.2014
41. **2014, Šmíd D.**, Moláček J., Geiger J., Veselý V., Kulda J.: Management krvácení do zažívacího traktu. XXV Petřivalského-Rapantovi dny. Olomouc 17.-18.4.2014
42. **2014**, Vodička J., Vejvodová Š., **Šmíd D.**, Špidlen V., Hostýnek J.: Mají meteorologické jevy vliv na vznik spontánního pneumotoraxu? I. Podlahovy chirurgické dny, Mikulov, 17.-18.10.2014
43. **2014, Šmíd D.** Novinky v léčbě ran. Odborný seminář chirurgické kliniky FN Plzeň. Plzeň 31.10.2014
44. **2014, Šmíd D.**, Novák P.: Problematika kýl na Chirurgické klinice FN Plzeň. Česká herniologická konference 2014. Olomouc/Prostějov 6.- 7.11.2014
45. **2014, Šmíd D.**, Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Pešta M.: Stanovení genové exprese jako predikce efektu chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku. 13. Gastroenterologické dny. Karlovy Vary 4. – 6.12.2014

46. **2015, Šmíd D.**, Novák P., Slouka D.: Pilonidální sinus a možnosti využití laseru. Mezioborová spolupráce při léčbě ran a kožních defektů. Pardubice 22.1 – 23.1.2015
47. **2015, Šmíd D.**, Pešta M., Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Kulda V., Svoboda T., Kučera R., Daum O.: Personifikovaná léčba nemocných s karcinomem žaludku. Postgraduální lékařské dny Plzeň. Plzeň 10. – 12.2.2015
48. **2015, Šmíd D.**, Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Pešta M., Daum O.: Možnosti využití personifikované onkologické léčby u nemocných s karcinomem žaludku. 55. Studentská vědecká konference – Plzeň 22.4.2015 Práce oceněna 2. místem
49. **2015, Šmíd D.**, Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Pešta M., Daum O.: Využití genové exprese vybraných genů v nádorové tkáni jako prediktivní faktor pro léčebný efekt chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku. XVII. setkání českých a slovenských chirurgů na Moravě - Skalský dvůr 2015
50. **2015, Šmíd D.**, Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Pešta M., Daum O.: Možnosti využití personifikované onkologické léčby u nemocných s karcinomem žaludku. Celorepublikový chirurgický sjezd – Bedrnův den. Hradec Králové 15.-17.4.2015
51. **2015, Šmíd D.**, Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Pešta M., Daum O.: Karcinom žaludku – zkušenosti naší kliniky. Večer Chirurgické kliniky LF UK a FN v Plzni – 13.5.2015 Plzeň
52. **2015, Šmíd D.**, Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Pešta M., Daum O.: Využití genové exprese v tumorózní tkáni jako prediktor pro léčebnou odpověď chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku. Konres mladých chirurgov. 5.-6.6.2015 Bratislava, SR
53. **2015, Šmíd D.**, Pešta M., Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Daum O.: Využití genové exprese vybraných genů v nádorové tkáni jako prediktivní faktor pro léčebný efekt chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku. 7. kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu. Plzeň 15. – 16.6.2015
54. **2015, Šmíd D.**, Koželuhová J., Kubačková D., Skalický A.: Chirurgická léčba vředové choroby gastroduodena. XVII. Pražský podzimní pracovní gastroenterologický den. Praha 1.10.2015

55. **2015, Smid D.**, Pesta M., Skalicky T., Dolezal J., Kubacková D., Daum O.: Use determination of miRNA in tumor tissue like a predictor of therapeutic effect of chemotherapy in patients with gastric cancer. Student meeting of medical faculty of UFPE, Recife, Brasil. Recife, Brasil.
56. **2015, Šmíd D.**, Třeška V.: Léčba chronických ran z pohledu chirurga. Seminář biomedicínského centra LF UK v Plzni. 10.11.2015 Plzeň
57. **2015, Šafránek J.**, Zedníková I, **Šmíd D.**, Fremundová L., Daum O.: Intramurální bronchogenní cysta jícnu – kazuistika. 14. Gastroenterologické dny K. Vary. Karlovy Vary 26.28.2015
58. **2015, Pešta M.**, Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Daum O.: Vy užití stanovení miRNA v nádorové tkáni jako prediktor efektu chemoterapie u nemocných s karcinomem žaludku. 33. Český a Slovenský gastroenterologický kongres. Praha 12. – 14.11.2015
59. **2016, Šmíd D.**, **Novák P.:** Intestinální píštěl v ráně – možnost využití VeraFlo systému. XIV. mezinárodní kongres ČSLR. 21. – 22.1.2016, Pardubice
60. **2016, Šmíd D.**, Novák P., Geiger J., Veselý V., Černý V.: Publikace Miniinvazivní výkony v chirurgii a jejich využití v dnešní době. Postgraduální lékařské dny Plzeň. 9. – 11.2.2016 Plzeň

## 5.2 Publikace

1. Třeška V., Skalický T., Liška V., Mírka H., **Šmíd D.**, Vachtová M.: Pyogenní abscesy jater. Rozhledy v Chirurgii, 2007, 86, č. 6: 284–287.
2. Třeška V., Skalický T., Houdek K., **Šmíd D.:** Diagnosis and treatment of liver injury – the experienc of the University Trauma Center, bratislavské lékařské listy, 2008, č. 109: 10 - 13
3. Třeška V., Houdek K., Vachtová M., **Šmíd D.**, Kormunda S.: Management of the prosthetic vascular graft infections – the influence of predictive factors on treatment results. Bratislavské lékařské listy, 2008, č. 109: 544 - 550

4. Šmíd D., Skalický T., Třeška V.: Přínost ultrasonografie břicha v diagnostice akutní apendicitidy – naše zkušenosti. *Rozhledy v chirurgii*, 2009, 88, č. 8: 466 – 468
5. Sutnar A., Třeška V., Liška V., Šmíd D., Skalický T.: Vývoj laparoskopie v chirurgii jater. *Postgraduální medicína*. 2009, 11, č. 8: 837 – 842
6. Třeška V, Liška V, Skalický T, Sutnar A, Šmíd D, Ňaršanská A, Vachtová M, Třešková I, Brůha J, Vyčítal O. Jaterní metastázy jiného než kolorektálního původu. *Rozhl Chir*. 2010;89(3):202-207
7. Šmíd D., Novák P., Třeška V.: Pilonidální sinus – chirurgická léčba na našem pracovišti. *Rozhl chir*. 2011, , 90(5), s. 301-305
8. Šmíd D., Knedlíková E.: využití vlhké terapie v praxi. *Hojení ran*. 2012, 6(1), 27
9. Veselý V., Třeška V., Moláček J., Šmíd D.: Laparoskopie čistým transgastrickým NOTES přístupem v porovnání s klasickou laparoskopií. *Roz.Chir*. 2012, 92(2): 77-80
10. Šmíd D., Moláček J., Veselý V., Třeška V.: NOTES transgastric approach – animal experiment. *Brat.med.jour*. 2012; 113(8):459-464

**IF 0,472**

11. Šimánek V., Klečka J., Kobr J., Třeška V., Racek J., Hes O., Špidlen V., Vodička J., Šmíd D., Fichtl J., Doležal J., Brůha J.: Možnosti ochrany struktur plicního hilu při radiofrekvenční ablacii plic. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL. Supplementum* 2012; 9: 26
12. Šmíd D., Cingrošová J.: Multioborový přístup v léčbě chronických ran. *Hojení ran*. 2013,7(1);20
13. Šmíd D., Novák P., Winklerová J., Auterská L.: Využití vlhké terapie v koloproktologii. *Hojení ran*. 2014 (8)1; 28
14. Šmíd D., Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Fichtl J., Pešta M., Windrichová J., Svoboda T., Kulda V., Daum O.: Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného. *Practicus*. 2014,13(2);14-17
15. Šmíd D., Novák P., Fichtl J., Bludovský D.: CSWS – nezvyklá kazuistika z chirurgického pracoviště. *Roz.Chir*. 2014, 93(11): 777-82
16. Dubová M., Sedivcová M., Michal M., Kokosková B., Ryska A., Smíd D., Daum O.: Utility of immunohistochemical investigation of SDHB and

molecular genetic analysis of SDH genes in the differential diagnosis of mesenchymal tumors of GIT. *Histol Histopathol.* 2015; 30(2):223-32

**IF 2,281**

17. Svoboda T., Daum O., **Šmíd D.**: Management léčby karcinomu žaludku. *Postgraduální medicína.* 2014,3:28-31

18. Safranek J., Spidlen V., Simanek V., Vodicka J., Siroky J., Dolezal J., **Smid D.**, : Sternal fractures and their surgical treatment. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2015;82(1):769-9

**IF 0,415**

19. **Smid D.**, Skalický T., Fichtl J., Kubackova D., Dolezal J.: Surgical treatment of gastric cancer. *Bratis.Med. Jour.* 2015;116(11):666-670

**IF 0,446**

20. **Šmíd D.**, Novák P., Fichtl J., Slouka D.: Využití vlhké terapie při řešení komplikace kolostómie. *Léčba ran.* 2015;2(4):20-22

21. Slouka D.<sup>1,2</sup>, Poleník P.<sup>2,3</sup>, **Šmíd D.**<sup>4</sup>, Hes O.<sup>2,5</sup>, Boudová L.<sup>2,5</sup>, Erfremová Y.<sup>6</sup>, Kučera R.<sup>7</sup>, Hošek P.<sup>8</sup>, Slípka J.<sup>1,2</sup>: Infračervené lasery versus klasická technika při tonzilektomii. *Otorinolaryng. a Foniatic.* 2015;64(4):196-200

22. Slouka D., Poleník P., Hes O., **Smid D.**, Slama K., Hosek P., Boudova L.: Can we improve clinical results of tonsillectomy using lasers? *Journal of applied biomedicine.* 2016; 14:35-40

**IF 1,302**

23. Vodicka J., Vejvodova S., **Smid D.**, Fichtl J., Spidlen V., Kormunda S., Hostynek J., Molacek J.: Do weather phenomena have any influence on the occurrence of spontaneous pneumothorax? *Arch Bronconeumol.* 2015 Nov 12. pii: S0300-2896(15)003-00318X. doi: 10.1016/j.arbres.2015.07.010

**IF 1,823**

24. **Smid D.**, Kulda V., Srbecka K., Kubackova D., Dolezal J., Daum O., Kucera R., Topolcan O., treska V., Skalický T., Pesta M.: Tissue microRNAs as Predictive Markers for Gastric Cancer Patients Undergoing Palliative Chemotherapy. *Jour Gastroenterol.* – v tisku

**IF 4,523**

25. Kucera R., **Smid D.**, Topolcan O., Karlikova M., Fiala O., Slouka D., Skalický T., Treska V., Pesta M., Kulda V.: Searching of new biomarkers and using of mutivariant analysis in gastric cancer diagnostics. *Anti Cancer Res.* – v tisku

**IF 1,826**

26. **Šmíd D.**, Skalický T., Novák P., Fichtl J., Kubackova D., Dolezal J., Slouka D., Svoboda T.: Vliv chemoterapie na kvalitu života nemocných s karcinomem žaludku. Klinická onkologie – v tisku

## **6. Přílohy**

### **6.1 Seznam obrázků**

Obrázek č.1 – incidence karcinomu žaludku v Praze v letech 1977 – 2011

Obrázek č.2 – rozdělení žaludku do jednotlivých částí dle Japonské klasifikace

Obrázek 3 – histopatologické dělení nádorů žaludku dle Japonské

Obrázek 4 – rozdělení lymfatických uzlin do číselných skupin

Obrázek č.5 – spádové lymfatické uzliny žaludku – kompartment I.

Obrázek č.6 – spádové lymfatické uzliny žaludku – kompartment II. a III.

Obrázek č.7 – schéma distální subtotální gastrektomie

Obrázek č.8 – distální subtotální gastrektomie: rekonstrukce I. typu

Obrázek č.9 – distální subtotální gastrektomie: rekonstrukce II. typu

Obrázek č.10 - schéma proximální subtotální gastrektomie

Obrázek č.11 – proximální subtotální gastrektomie: interpozice jejunu

Obrázek č.12 – proximální subtotální gastrektomie: double tract reconstruction

Obrázek č.13 – proximální subtotální gastrektomie: interpozice jejunálního pouče

Obrázek č. 14 – proximální subtotální gastrektomie: náhrada tubulizovaným žaludkem

Obrázek č.15 – schéma totální gastrektomie

Obrázek č.16 – totální gastrektomie: rekonstrukce II. typu

Obrázek č.17 – totální gastrektomie: rekonstrukce I. typu

Obrázek č.18 – léčebné schéma u nemocných s karcinomem žaludku

Obrázek č. 19 - schéma pooperační chemoterapie dle modré knihy ČOS

Obrázek č.20 – aplikace alkoholu do plexus coeliacus

Obrázek č.21 – prediktivní význam léčebného efektu TS pro platinové deriváty

Obrázek č.22 – prognostický význam ERCC1 RT2: time to progression



Obrázek č.23 – prognostický význam ERCC1 RT2: overall survival  
Obrázek č.24 – prognostický význam miR150: overall survival  
Obrázek č.25 - prognostický význam miR342: overall survival  
Obrázek č.26 – prognostický význam miR224: overall survival  
Obrázek č.27 – prognostický význam miR150: time to progression  
Obrázek č.28 – prognostický význam miR342: time to progression  
Obrázek č.29 - prediktivní význam miR150: overall survival  
Obrázek č.30 - prediktivní význam miR192: overall survival  
Obrázek č.31 - prediktivní význam miR342: overall survival  
Obrázek č.32 - prediktivní význam miR221: overall survival  
Obrázek č.33 - prediktivní význam miR224: overall survival  
Obrázek č.34 - prediktivní význam miR375: overall survival  
Obrázek č.35 - prediktivní význam miR181: time to progression  
Obrázek č.36 - prediktivní význam miR221: time to progression  
Obrázek č.37 - prediktivní význam miR224: time to progression  
Obrázek č.38 - prediktivní význam miR520: time to progression

## **6.2 Seznam tabulek**

Tabulka č.1 - pořadí zemí dle incidence karcinomu žaludku v roce 2011  
Tabulka č.2 – pořadí evropských zemí dle incidence karcinomu žaludku v roce 2011  
Tabulka č.3 – incidence karcinomu žaludku v krajích ČR v letech 1977 – 2011  
Tabulka č.4 – srovnání kategorie T dle TNM klasifikace s Japonskou klasifikací  
Tabulka č.5 - příslušnost číselných skupin do kompartmentů  
Tabulka č.6 – klasifikační schéma dle TNM klasifikace  
Tabulka č.7 – klinická stádia nemoci  
Tabulka č. 8 – seznam stanovovaných mikroRNA  
Tabulka č.9 – statistické zhodnocení prognostického významu některých mikroRNA  
Tabulka č.10 – statistické zhodnocení prediktivního významu některých mikroRNA

Tabulka č. 11 – složení nejčastěji využívaných chemoterapeutických cyklů pro léčbu karcinomu žaludku