

Onkochirurgie II

Orgánová onkochirurgie I

Miloslav Duda

Jan Žaloudík

Miroslav Ryska

Miloslav Duda, Jan Žaloudík, Miroslav Ryska

Onkochirurgie II – orgánová onkochirurgie I

Vydal: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Ruská 85, Praha 10

Technická redakce: Jiří Bohatý

Grafická úprava: Jindřich Studnička

Tisk: TISKÁRNA BÍLÝ SLON s.r.o., Plzeň

První vydání, náklad 500 výtisků

ISBN: 978-80-87023-19-8

Anotace

Ve třech dílech jsou zpracovány základní poznatky, které tvoří náplň nástavbového oboru onkochirurgie. První díl obsahuje historii oboru, teoretické základy onkologie, základní principy protinádorové léčby a organizaci onkologické péče v ČR. V dalších dvou dílech jsou shrnuty základní poznatky speciální onkochirurgie. Druhý díl je členěn do těchto kapitol: Přehled zhoubných nádorů v České republice, Zhoubné nádory horní části gastrointestinálního traktu – koncept „foregut surgery“ zahrnující nádory jícnu a žaludku, dále kapitoly o hepatobiliopankreatické chirurgii, maligním melanomu a sarkomech měkkých tkání. Třetí díl obsahuje základní poznatky z hrudní onkochirurgie, chirurgie prsu, nádorů štítné žlázy a příštítných tělísek a nádorů nadledvinek (adrenalektomie).

Abstrakt

Druhý díl je členěn do těchto kapitol: Přehled zhoubných nádorů v České republice, zhoubné nádory horní části gastrointestinálního traktu zahrnující nádory jícnu a žaludku, dále kapitoly o hepatobiliopankreatické chirurgii, maligním melanomu a sarkomech měkkých tkání. V úvodu jsou uvedena základní epidemiologická data o solidních zhoubných nádorech v České republice a o podílu chirurgie na jejich léčbě. Vysvětlen je koncept tzv. „foregut surgery“, kam se zařazují nádory jícnu a žaludku, a uvedeny jsou základní údaje o diagnostice, léčbě a následném sledování těchto nemocných. V kapitole o hepatobiliopankreatické chirurgii je hlavní důraz položen na léčbu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu a chirurgickou léčbu karcinomu pankreatu. Melanomy a sarkomy dávno nejsou okrajovou problematikou, ale jsou důležitou součástí onkochirurgie. Kožní nádory patří k nejčastějším zhoubným onemocněním a zvláště problematika sarkomů vyžaduje zvýšenou pozornost a soustředění nemocných do specializovaných center, protože jen tam je možno při malé frekvenci jejich výskytu získat dostatek zkušeností a dosáhnout optimálních léčebných výsledků.

Obsah

1 Zhoubné nádory v České republice	9
2 Zhoubné nádory horní části gastrointestinálního traktu – koncept „foregut surgery“	16
3 Nádory jícnu	17
3.1 Benigní nádory	17
3.2 Maligní nádory	18
3.2.1 Klasifikace	18
3.2.2 Etiologie a výskyt	18
3.2.3 Rozdíly mezi spinocelulárním karcinomem a adenokarcinomem jícnu	20
3.2.4 Molekulárně biologická charakteristika	20
3.2.5 Klinický obraz	20
3.2.6 Diagnostika	20
3.2.7 Léčba karcinomu jícnu	24
3.2.8 Doporučení České onkologické společnosti	27
3.2.9 Taktika a technika chirurgické léčby	28
3.2.10 Chirurgická léčba karcinomu jícnu a princip high-volume centers	37
3.2.11 Karcinom jícnu v České republice	38
4 Nádory žaludku	40
4.1 Benigní nádory	40
4.2 Zhoubné nádory	40
4.2.1 Klasifikace	40
4.2.2 Etiologie a výskyt	41
4.2.3 Klinický obraz a diagnostika	42
4.2.4 Léčba	44
4.2.4.1 Chirurgická léčba	44
4.2.4.2 Multimodální léčba	47
5 Hepatobiliopankreatická chirurgie	51
5.1 Léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu	51
5.1.1 Diagnostika	52

5.1.2 Rozhodnutí multioborového týmu o léčbě nemocného na základě personalizovaného přístupu	52
5.1.2.1 Radikální léčba nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu	52
5.1.2.1.1 Primární resekce jaterních metastáz s adjuvantní systémovou terapií	53
5.1.2.1.2 Perioperační systémová terapie s resekcí jater	54
5.1.2.1.3 Konverzní protinádorová terapie s resekcí jaterních metastáz	54
5.1.2.1.4 Etapové výkony, opakované resekční výkony	55
5.1.2.2 Paliativní léčba	55
5.1.3. Dispenzarizace	55
5.1.4. Poznámka k léčbě nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu v České republice	56
5.2 Chirurgická léčba karcinomu pankreatu	56
5.2.1 Incidence, screening a stadium onemocnění	56
5.2.2 Symptomy onemocnění	57
5.2.3 Stanovení stadia onemocnění a indikace k léčbě	58
5.2.4 Terapie	59
5.2.4.1 Radikální resekční výkon	59
5.2.4.1.1 Proximální pankreatoduodenektomie (PDE)	60
5.2.4.1.2 Levostranná pankreatektomie (DPE)	61
5.2.4.1.3 Totální pankreatektomie (TPE)	61
5.2.4.1.4 Radikální rozšířené resekce	61
5.2.4.1.5 Komplikace resekčních výkonů a jejich řešení	62
5.2.4.2 Paliativní léčba	63
5.2.5 Stanovení peroperačního stadiu onemocnění	63
5.2.6 Možnosti tzv. downstagingu – neoadjuvantní léčba	63
5.2.7 Adjuvantní léčba a její indikace	64
5.2.8 Výsledky léčby	64
5.2.9 Faktory ovlivňující přežívání po resekčním výkonu	64
6 Melanomy a sarkomy	67
6.1 Maligní melanom	67
6.1.1 Etiologie	67
6.1.2 Epidemiologie	68
6.1.3 Patologie	68
6.1.4 Diagnostika	70
6.1.5 Chirurgická léčba	70

6.1.6	Adjuvantní léčba	73
6.1.7	Paliativní léčba	73
6.1.8	Závěr a organizační opatření	74
6.2	Sarkomy měkkých tkání	75
6.2.1	Epidemiologie	75
6.2.2	Etiologie	75
6.2.3	Histopatologie a chirurgická patologie	76
6.2.4	Předoperační a chirurgická diagnostika	77
6.2.5	Chirurgická léčba	80
6.2.6	Kombinovaná léčba	83
6.2.7	Dispenzarizace	84
6.2.8	Závěr s důrazem na organizační opatření	85

1 Zhoubné nádory v České republice

(M. Duda, J. Žaloudík)

Česká republika má již od sedmdesátých let minulého století systematicky vedený *Národní onkologický registr* (NOR), ve kterém jsou záznamy asi o 1,5 miliónu onkologických případů. Tyto údaje jsou zpřístupněny pomocí originálního softwarového nástroje SVOD (Systém pro vizualizaci onkologických dat) na internetové adrese www.svod.cz. Údaje o vý-

Tab.1: Primární operační léčba u nově diagnostikovaných zhoubných solidních novotvarů v období 2001–2005 – roční průměr dle odborností

Oblast – dg. podle Mezinárodní klasifikace nemocí	Počet pacientů ročně celkem % ze všech nádorů	Počet pacientů ročně primárně operovaných % operabilita	Radikální operace ročně	Jiné operace ročně
Neurochirurgie C70-C72	780 – 1,27 %	505 – 64,74 %	375 – 48,08 %	130 – 16,67 %
Chirurgie hlavy a krku C00-C14, C32	1712 – 2,79 %	1317 – 76,92 %	883 – 51,58 %	434 – 25,35 %
Gynekologie C53-C56	4019 – 6,56 %	3354 – 83,45 %	2753 – 68,50 %	601 – 14,95 %
Urologie C61-C62, C64, C67	9246 – 15,11 %	6566 – 71,01 %	4863 – 52,60 %	1703 – 18,41 %
Chirurgie C15-C16, C18-C25, C47, C49-C50, C73 a ostatní	22958 – 37,52 %	15800 – 68,82 %	12575 – 54,77 %	3225 – 14,04 %
Hrudní chirurgie C33-C34	6146 – 10,09 %	960 – 15,61 %	689 – 11,21 %	271 – 4,41 %
Kožní nádory C43-C44	16312 – 26,66 %	16008 – 98,13 %	15743 – 96,51 %	265 – 1,68 %
CELKEM	61173 – 100 %	44510 – 72,76 %	37881 – 61,92 %	44510 – 10,83 %

Tab.2: Primární operační léčba u nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů v období 2001–2005

	Počet pacientů ročně celkem	Všichni primárně operovaní pacienti ročně	Radikální operace* ročně	Jiné operace ročně
dutina ústní a hltan (C00-C14)	1 177	891 (75,7 %)	601 (51,1 %)	290 (24,6 %)
jícen (C15)	454	181 (39,9 %)	89 (19,6 %)	92 (20,3 %)
žaludek (C16)	1 726	1 032 (59,8 %)	686 (39,7 %)	346 (20,0 %)
tlusté střevo a konečník (C18-C21)	8 020	6 602 (82,3 %)	5 574 (69,5 %)	1 028 (12,8 %)
játra a intrahepatální žlučové cesty (C22)	809	108 (13,3 %)	29 (3,6 %)	79 (9,8 %)
žlučník a žlučové cesty (C23,C24)	1 009	455 (45,1 %)	255 (25,3 %)	200 (19,8 %)
slinivka břišní (C25)	1 704	542 (31,8 %)	135 (7,9 %)	407 (23,9 %)
hrtan (C32)	535	426 (79,6 %)	282 (52,7 %)	144 (26,9 %)
průdušnice, průdušky a plíce (C33,C34)	6 146	960 (15,6 %)	689 (11,2 %)	271 (4,4 %)
melanom kůže (C43)	1 653	1 613 (97,6 %)	1 567 (94,8 %)	46 (2,8 %)
jiný kožní nádor (C44)	14 659	14 395 (98,2 %)	14 176 (96,7 %)	219 (1,5 %)
pojivové a měkké tkáně (C47,C49)	261	226 (86,6 %)	194 (74,3 %)	32 (12,3 %)
prs - ženy (C50)	5 600	4 728 (84,4 %)	4 203 (75,1 %)	525 (9,4 %)
hrdlo děložní - cervicis uteri (C53)	1 038	775 (74,7 %)	573 (55,2 %)	202 (19,5 %)
děloha (C54,C55)	1 746	1 570 (89,9 %)	1 439 (82,4 %)	131 (7,5 %)
vaječník (C56)	1 235	1 009 (81,7 %)	741 (60,0 %)	268 (21,7 %)
předstojná žláza - prostata (C61)	3 955	2 252 (56,9 %)	1 098 (27,8 %)	1 154 (29,2 %)
varle (C62)	415	405 (97,6 %)	393 (94,7 %)	12 (2,9 %)
ledvina (C64)	2 613	1 850 (70,8 %)	1 770 (67,7 %)	80 (3,1 %)
močový měchýř (C67)	2 263	2 059 (91,0 %)	1 602 (70,8 %)	457 (20,2 %)
mozek a mícha (C70-C72)	780	505 (64,7 %)	375 (48,1 %)	130 (16,7 %)
štítná žláza (C73)	646	587 (90,9 %)	571 (88,4 %)	16 (2,5 %)
ostatní zhoubné nádory	2 729	1 339 (49,1 %)	839 (30,7 %)	500 (18,3 %)
Celkem	61 173	44 510 (72,8 %)	37 882 (61,9 %)	6 628 (10,8 %)

* za radikální operaci je považována i extirpace nádoru

Tab. 3: Primární operační léčba podle stadia onemocnění u nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů v období 2001-2005

	Stadium 1			Stadium 2		
	N ročně	Všechny operace	Radikální operace*	N ročně	Všechny operace	Radikální operace*
dutina ústní a hltan (C00-C14)	190	96,30 %	90,50 %	129	89,90 %	76,00 %
jícen (C15)	17	70,60 %	58,80 %	71	62,00 %	49,30 %
žaludek (C16)	248	85,90 %	82,70 %	183	91,30 %	86,30 %
tlusté střevo a konečník (C18-C21)	1 424	93,00 %	90,20 %	2 020	96,40 %	91,60 %
játra a intrahepatální žlučové cesty (C22)	16	37,50 %	18,80 %	21	38,10 %	23,80 %
žlučník a žlučové cesty (C23,C24)	68	85,30 %	80,90 %	84	88,10 %	81,00 %
slinivka břišní (C25)	63	63,50 %	46,00 %	83	66,30 %	42,20 %
hrtan (C32)	139	87,80 %	66,20 %	72	86,10 %	58,30 %
průdušnice, průdušky a plíce (C33,C34)	522	61,10 %	58,80 %	402	40,30 %	36,60 %
melanom kůže (C43)	955	99,80 %	99,00 %	315	100,00 %	99,00 %
jiný kožní nádor (C44)	13 448	98,70 %	97,40 %	918	96,60 %	93,50 %
pojivové a měkké tkáně (C47,C49)	69	98,60 %	94,20 %	45	97,80 %	91,10 %
prs - ženy (C50)	1 857	98,00 %	86,00 %	2 094	95,20 %	88,60 %
hrdlo děložní - cervicis uteri (C53)	463	96,10 %	89,40 %	157	66,20 %	34,40 %
děloha (C54,C55)	1 021	97,50 %	93,60 %	132	94,70 %	87,90 %
vaječník (C56)	289	99,00 %	97,60 %	80	96,30 %	87,50 %
předstojná žláza - prostata (C61)	431	68,70 %	39,40 %	1 433	65,30 %	38,50 %
varle (C62)	249	99,60 %	98,00 %	68	98,50 %	95,60 %
ledvina (C64)	919	93,10 %	91,50 %	391	94,60 %	94,10 %
močový měchýř (C67)	1 159	98,10 %	78,70 %	342	97,70 %	80,70 %
štítná žláza (C73)	285	98,20 %	97,90 %	139	97,80 %	97,10 %
ostatní zhoubné nádory	282	92,60 %	84,80 %	193	92,70 %	81,90 %
Celkem	24 114	96,20 %	92,10 %	9 372	87,50 %	77,90 %

* za radikální operaci je považována i extirpace nádoru

ZHOUBNÉ NÁDORY V ČESKÉ REPUBLICE

	Stadium 3			Stadium 4		
	N ročně	Všechny operace	Radikální operace*	N ročně	Všechny operace	Radikální operace*
dutina ústní a hltan (C00-C14)	182	83,50 %	58,20 %	484	73,80 %	37,40 %
jícen (C15)	95	58,90 %	30,50 %	120	34,20 %	8,30 %
žaludek (C16)	222	86,00 %	70,30 %	578	58,50 %	18,90 %
tlusté střevo a konečník (C18-C21)	1 517	96,20 %	88,70 %	1 785	78,70 %	45,20 %
játra a intrahepatální žlučové cesty (C22)	63	33,30 %	15,90 %	240	17,10 %	2,10 %
žlučník a žlučové cesty (C23,C24)	69	72,50 %	55,10 %	383	48,00 %	14,60 %
slinivka břišní (C25)	115	65,20 %	31,30 %	742	35,00 %	2,80 %
hrtan (C32)	102	87,30 %	64,70 %	156	82,10 %	45,50 %
průdušnice, průdušky a plíce (C33,C34)	1 408	14,30 %	9,30 %	2 258	8,70 %	2,50 %
melanom kůže (C43)	169	99,40 %	96,40 %	85	88,20 %	63,50 %
jiný kožní nádor (C44)	50	92,00 %	76,00 %	12	91,70 %	66,70 %
pojivové a měkké tkáně (C47,C49)	19	89,50 %	68,40 %	40	80,00 %	55,00 %
prs - ženy (C50)	625	77,80 %	70,40 %	473	44,40 %	29,40 %
hrdlo děložní - cervicis uteri (C53)	194	63,40 %	33,50 %	87	42,50 %	11,50 %
děloha (C54,C55)	131	90,80 %	80,20 %	80	65,00 %	38,80 %
vaječník (C56)	322	94,70 %	67,10 %	321	74,10 %	33,30 %
předstojná žláza - prostata (C61)	394	68,50 %	37,80 %	661	52,50 %	13,80 %
varle (C62)	65	95,40 %	89,20 %	-	-	-
ledvina (C64)	269	92,20 %	90,00 %	494	48,20 %	38,90 %
močový měchýř (C67)	138	89,90 %	68,80 %	140	76,40 %	45,70 %
štítná žláza (C73)	66	97,00 %	92,40 %	53	77,40 %	60,40 %
ostatní zhoubné nádory	167	85,60 %	69,50 %	1 022	43,20 %	14,70 %
Celkem	6 382	70,00 %	57,60 %	10 214	46,80 %	21,70 %

* za radikální operaci je považována i extirpace nádoru

Tab. 4: Index růstu počtu primárních operací zhoubných novotvarů mezi obdobími 1996-2000 a obdobími 2001-2005

	Všechny operace	Radikální operace*	Jiné operace
dutina ústní a hltan (C00-C14)	8,60 %	10,80 %	4,40 %
jícen (C15)	0,20 %	4,90 %	-4,00 %
žaludek (C16)	-11,60 %	-9,30 %	-15,90 %
tlusté střevo a konečník (C18-C21)	10,60 %	15,30 %	-9,20 %
játra a intrahepatální žlučové cesty (C22)	-5,60 %	-7,00 %	-5,00 %
žlučník a žlučové cesty (C23,C24)	-11,50 %	2,10 %	-24,30 %
slinivka břišní (C25)	-10,70 %	22,20 %	-18,10 %
hrtan (C32)	2,00 %	-1,30 %	9,10 %
průdušnice, průdušky a plíce (C33,C34)	16,60 %	17,70 %	13,90 %
melanom kůže (C43)	27,80 %	28,40 %	8,60 %
jiný kožní nádor (C44)	29,90 %	29,70 %	48,60 %
pojivové a měkké tkáně (C47,C49)	13,30 %	14,40 %	6,80 %
prs - ženy (C50)	21,00 %	15,50 %	95,10 %
hrdlo děložní - cervicis uteri (C53)	0,20 %	1,00 %	-1,90 %
děloha (C54,C55)	8,10 %	9,60 %	-5,70 %
vaječník (C56)	1,00 %	3,10 %	-4,40 %
předstojná žláza - prostata (C61)	36,30 %	78,20 %	11,30 %
varle (C62)	11,70 %	12,10 %	0 %
ledvina (C64)	15,20 %	15,90 %	1,50 %
močový měchýř (C67)	18,60 %	36,50 %	-18,60 %
mozek a mícha (C70-C72)	17,30 %	18,40 %	14,20 %
štítná žláza (C73)	39,00 %	41,70 %	-16,30 %
ostatní zhoubné nádory	3,50 %	7,50 %	-2,60 %
Celkem	17,80 %	21,40 %	0,70 %

* za radikální operaci je považována i extirpace nádoru

Tab. 5: Primární operační léčba v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami u nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů v období 2001–2005

	Počet pacientů ročně celkem	Všichni operovaní	Pouze operace	Operace v kombinaci s jinou léčbou
dutina ústní a hltan (C00-C14)	1 177	75,70 %	24,50 %	51,20 %
jícen (C15)	454	39,90 %	20,30 %	19,60 %
žaludek (C16)	1 726	59,80 %	42,90 %	16,90 %
tlusté střevo a konečník (C18-C21)	8 020	82,30 %	44,20 %	38,10 %
játra a intrahepatální žlučové cesty (C22)	809	13,40 %	9,30 %	4,10 %
žlučník a žlučové cesty (C23,C24)	1 009	45,10 %	34,90 %	10,20 %
slinivka břišní (C25)	1 704	31,80 %	20,10 %	11,70 %
hrtan (C32)	535	79,70 %	27,00 %	52,70 %
průdušnice, průdušky a plíce (C33,C34)	6 146	15,60 %	8,60 %	7,00 %
melanom kůže (C43)	1 653	97,60 %	85,90 %	11,70 %
jiný kožní nádor (C44)	14 659	98,20 %	96,30 %	1,90 %
pojivové a měkké tkáně (C47,C49)	261	86,60 %	46,90 %	39,70 %
prs - ženy (C50)	5 600	84,40 %	10,50 %	73,90 %
hrdlo děložní - cervicis uteri (C53)	1 038	74,60 %	35,90 %	38,80 %
děloha (C54,C55)	1 746	89,90 %	39,90 %	50,00 %
vaječník (C56)	1 235	81,70 %	22,50 %	59,20 %
předstojná žláza - prostata (C61)	3 955	56,90 %	28,60 %	28,40 %
varle (C62)	415	97,60 %	18,00 %	79,60 %
ledvina (C64)	2 613	70,80 %	62,70 %	8,20 %
močový měchýř (C67)	2 263	91,00 %	75,40 %	15,60 %
mozek a mícha (C70-C72)	780	64,80 %	24,80 %	39,90 %
štítná žláza (C73)	646	90,80 %	37,60 %	53,30 %
ostatní zhoubné nádory	2 729	49,10 %	29,70 %	19,40 %
Celkem	61 173	72,80 %	48,20 %	24,50 %

skytu zhoubných nádorů jsou důležitým podkladem pro studium celé této problematiky. Sleduje se jednak počet zemřelých na zhoubné nádory na 100 000 obyvatel, tj. *mortalita*, a dále procentuální podíl zemřelých na zhoubné nádory ze všech úmrtí v populaci. Důležitým údajem je sledování *incidence*, tj. počtu nových onemocnění zhoubnými nádory na 100 000 obyvatel za rok. Zajímavé je i sledování podílu jednotlivých primárních lokalizací vzhledem k celkovému výskytu zhoubných nádorů, rozdíly ve výskytu mezi pohlavími, rasami a v jednotlivých oblastech země. Některé konkrétní statistické údaje jsou uvedeny v grafech 1 a 2 v barevné příloze.

Počet operovaných pro nově diagnostikované solidní zhoubné nádory má trvale vzestupný trend (graf 3 v barevné příloze). Roste především počet radikálních operací. Zatímco v roce 1977 bylo v České republice operováno kolem 20 000 nemocných pro nově diagnostikované zhoubné solidní nádory, dosáhl tento počet v roce 2005 více než 44 000 nemocných. Na chirurgické léčbě solidních nádorů se podle jejich lokalizace podílejí různé odbornosti (tab. 1, 2). Jak vyplývá z tabulky 1, operace největšího počtu solidních nádorů spadá do oblasti všeobecné chirurgie – 15 800 operovaných, což představuje 35,49 % ze všech operovaných nádorů. Tyto operace zajišťují oddělení všeobecné chirurgie. Dalších 960 operací spadá do specializace hrudní chirurgie (2,15 % ze všech operovaných), která se v České republice provozuje spolu se všeobecnou chirurgií na vybraných větších pracovištích. Celkem 16 008 pacientů (35,96 %) bylo operováno pro kožní nádory a tyto operace zajišťují převážně rovněž chirurgové, z větší části však v ambulantní sféře. Celkem se tak chirurgové podílejí na operacích 32 760 pacientů, což je 73,6 % ze všech nově diagnostikovaných zhoubných solidních nádorů (údaje jsou propočítány jako průměr na jeden rok z období 2001 až 2005). Tabulka 2 pak uvádí primární operační léčbu podle jednotlivých diagnóz a tabulka 3 podle stadií onemocnění u nově diagnostikovaných solidních zhoubných novotvarů rovněž v období 2001 až 2005 v průměru v jednom roce.

Onkochirurgické operace se v různém rozsahu provádějí prakticky na všech chirurgických lůžkových pracovištích v ČR, kterých je podle adresáře České chirurgické společnosti celkem 157 (rok 2009). Trvalý růst počtu všech provedených operací solidních nádorů vyplývá z grafu 3, index růstu počtu primárních operací zhoubných novotvarů podle jednotlivých diagnóz mezi obdobími 1996 až 2000 a obdobími 2001 až 2005 je uveden v tab. 4. Pro převážnou část těchto nádorů je předpokladem vyléčení jejich operativní odstranění. Na druhé straně je interdisciplinární přístup s užitím radioterapie a chemoterapie v některých případech významným přínosem pro nemocné. V tabulce 5 je znázorněn procentuální podíl nemocných, u nichž byla provedena pouze chirurgická léčba, a podíl případů, kdy byla primární operační léčba kombinována s dalšími léčebnými postupy u nově diagnostikovaných solidních zhoubných novotvarů (průměrné počty za jeden rok z období 2001 až 2005). Jen tato nová kvalita interdisciplinární spolupráce a komunikace může vést k dalšímu pokroku v boji se zhoubnými nádory.

2 Zhoubné nádory horní části gastrointestinálního traktu – koncept „foregut surgery“

Vzhledem ke společným diagnostickým postupům, provázanosti chirurgické léčby a potenciální možnosti společného screeningu, uplatňuje se u onemocnění jícnu a žaludku zejména v USA, ale i v některých západoevropských zemích již řadu let koncept tzv. foregut surgery, tj. chirurgie horní části zažívací trubice, a to zejména u malignit. Pro propojení této tematiky v rovině odborné i organizační existuje celá řada logických argumentů. Podle statistických údajů českého NOR do této kategorie spadá ročně průměrně 2180 nově diagnostikovaných nádorů, což je druhý největší počet solidních zhoubných tumorů GIT po kolorektálních nádorech. Pokud jde o roční primární diagnostiku všech solidních nádorů, které jsou léčeny chirurgy, pak jsou nádory „foregutů“ na čtvrtém místě po nádorech kolorektálních, nádorech prsu a nádorech plic. Jde-li však o počet operovaných, pak jsou na třetím místě. Nádorů plic se operuje ročně 960 a jícnu a žaludku 1213. Není bez zajímavosti, že pro nádory cervixu uteri, kterých je ročně diagnostikováno 1038 a operováno 775, je organizován celonárodní screening, zatím co u nádorů „foregutů“ se o tom ani neuvažuje, přestože rizikové faktory jsou dnes již také známy. Nepochybně si tato problematika ve srovnání s ostatními nádory zaslouhuje větší pozornost.

3 Nádory jícnu

(M. Duda)

3.1 Benigní nádory

V klinické praxi se setkáváme hlavně s maligními nádory jícnu. Nezhoubné nádory jícnu patří ke vzácným nálezům. Jejich klasifikace a možné druhy vyplývají z tab. 6. Asi 75 % benigních nádorů jsou *leiomyomy*, ostatní patří k raritám.

Tab. 6: Benigní nádory jícnu a stavy napodobující nádor

<p>Epiteliální adenom, skvamózní papilom, hyperplastický polyp, retenční cysta, akantosis migrant, lymfoepiteliální cysta, cysta jícnu</p>
<p>Neepiteliální leiomyom, lipom, hemangiom, lymfangiom, rhabdomyom, osteochondrom, neurogenní nádor, xanthom, zánětlivý fibroidní polyp, fibrovaskulární polyp, pyogenní granulom</p>

Nezhoubné nádory jsou většinou náhodným nálezem a nedělají obtíže. Pouze při větších rozměrech mohou tlakem působit dysfagii. Intraluminální slizniční nádory mohou být příčinou krvácení.

Diagnóza: stanovíme ji na základě rentgenového a endoskopického vyšetření. Indikací k operaci jsou obtíže nemocného nebo nemožnost jednoznačně vyloučit maligní onemocnění. U intramurálních nádorů, jako je leiomyom, se nedoporučuje endoskopický odběr biopsie, protože se tím vytvoří jizevnaté změny mezi sliznicí a nádorem, což pak ztěžuje bezproblémovou enukleaci nádoru při thorakoskopickém přístupu.

Terapie: intraluminální tumory lze zpravidla odstranit endoskopicky. U intramurálních nádorů je většinou možná enukleace bez narušení sliznice. Méně často je nutná klínovitá resekce stěny jícnu s otevřením sliznice. Tyto výkony se prováděly z thorakotomie a v dnešní době převážně thorakoskopicky, což je pro nemocného méně zatěžující.

3.2 Maligní nádory

3.2.1 Klasifikace

Maligní nádory jícnu lze dělit z několika hledisek. Histologicky jsou nejčastější spinoceulární karcinom a adenokarcinom vyskytující se především v terminálním jícnu a oblasti

Tab. 7: Některé vzácné maligní nádory jícnu

Neepiteliální leiomyosarkom, liposarkom, angiogenní sarkom, fibrosarkom, rhabdomyosarkom, gastrointestinální stromální tumor (gist), extramedulární plasmocytom, kaposiho sarkom
Karcinosarkom
Malígní melanom
Metastatické nádory (karcinom prsu, plic)

gastroezofageálního přechodu. Zatímco dříve ve statistikách převažoval spinocelulární karcinom v 80–95 %, v posledních desetiletích se tato situace mění, přibývá adenokarcinomu a jejich poměr se prakticky vyrovnává. V jícnu se může vzácně vyskytovat velká řada dalších histologických typů nádorů, vesměs jde o velmi vzácné nálezy (tab. 7). V časných stádiích roste nádor jícnu polyploidně, brzy cirkulárně zužuje jícen a dalším charakteristickým znakem je podélná submukózní tumorózní infiltrace jícnu. Časté je i prorůstání do okolí a metastazování do regionálních paraezofageálních a infradiafragmatických uzlin. Vzdálené metastazování je nejčastější do jater, plic, kostí a mozku.

Z hlediska léčebné taktiky je důležitá topograficko-anatomická klasifikace lokalizace nádoru. Umístění nádoru na jícnu se definuje vzdáleností od řezáků k hornímu okraji nádoru při endoskopickém vyšetření. Rozlišujeme jícen krční od hypofaryngu po horní hrudní aperturu, hrudní jícen se dělí na horní třetinu do úrovně v. azygos, střední třetinu do úrovně dolní plicní vény a dolní třetinu do vstupu jícnu do dutiny břišní v úrovni hiátu a zbylou část ezofagu do ezofagogastrické junkce je abdominální jícen. Různě udávané údaje ve výskytu nádorů v dolní třetině jícnu vyplývají z toho, které nádory gastroezofageálního přechodu zařadíme k nádorům jícnu a kardie.

Často je v rámci diagnostické klasifikace obtížné odlišit adenokarcinom distálního jícnu od karcinomu kardie. Za adenokarcinom jícnu se obvykle považuje ten tumor, kdy se více než 80 % nádoru nachází v tabulárním jícnu. Většina adenokarcinomů jícnu se vyvíjí na podkladě Barrettova jícnu. Dalším kritériem přesné klasifikace adenokarcinomu gastroezofageálního přechodu je určení centra tumoru, a tedy předpokládaného počátku zhoubného bujení. V praxi je často přesná klasifikace nádoru gastroezofageálního spojení obtížná (obr. 1 barevné přílohy).

3.2.2 Etiologie a výskyt

Z hlediska epidemiologie, etiopatogeneze a lokalizace nádorů ezofagu je důležité rozlišovat mezi spinocelulárním karcinomem a adenokarcinomem jícnu. Oficiální statistická data však zpravidla uvádějí celkový výskyt a mortalitu karcinomu jícnu a jen zřídka se přesně rozlišují histologické subtypy. Největší výskyt je uváděn ve střední Asii a Jižní Americe a u Američanů afrického původu.

Mimořádně vysoká incidence je v určitých oblastech Číny, v Japonsku, Indii a Brazílii. Z evropských zemí pak ve Velké Británii, Irsku a Holandsku. Výskyt spinocelulárního karcinomu v posledních desetiletích stagnuje, zatímco je zřetelný nárůst výskytu adenokarcinomu, zejména u bělošské populace ve vyspělých západních zemích Evropy a v Americe. Zřetelná je i souvislost s výskytem Barrettova jícnu. V oficiálních světových i našich statistikách o karcinomu jícnu se však většinou spinocelulární karcinom a adenokarcinom nerozlišuje. Z řady epidemiologických studií bylo prokázáno, že kouření a požívání alkoholu má i v našich podmínkách významný vliv na vznik karcinomu jícnu. Významným rizikovým faktorem pro vznik adenokarcinomu dolního jícnu je pak gastroezofageální reflux s následným Barrettovým jícnem. Za rizikový faktor adenokarcinomu je považována i obezita, achalázie, striktury po poleptání jícnu, infekce *Helicobacter pylori* a papilomatózním virem, stejně jako příslušnost k nižším sociálně ekonomickým vrstvám. Typickou lokalizací pro spinocelulární karcinom je hrudní jícen, zatímco adenokarcinom se až na výjimky vyskytuje v dolní třetině jícnu, zpravidla v souvislosti s Barrettovým jícnem. Údaje o léčení nemocných se solidními nádory v České republice jsou shromažďovány v Národním onkologickém registru (NOR). Data jsou uložena v elektronické podobě a pomocí originálního softwaru, nazvaného Systém pro vizualizaci onkologických dat (SVOD) je možné přehledné grafické zpracování různých kombinací uložených parametrů (www.cba.muni.cz/svod). Zde uvedená statistická analýza údajů o zhoubných nádorech jícnu v České republice byla provedena z této databáze NOR.

Zhoubné nádory (ZN) jícnu představují v ČR jen něco méně než 1 % ze všech solidních maligních nádorů a incidencí 4,9 onemocnění na 100 000 obyvatel patříme mezi země se středním výskytem tohoto onemocnění. Zatímco u mužů je incidence 8,4 na 100 000 obyvatel, u žen je podstatně nižší – jen 1,7. Rozdíl je i incidence v jednotlivých regionech České republiky. Nakolik se na těchto rozdílech podílí obecně známé rizikové faktory, jako je konzumace alkoholu, kouření a socioekonomická úroveň regionu, lze

Tab. 8: Celková epidemiologická situace ZN jícnu (C15) v ČR v roce 2008

	Muži	Ženy	Celkem
Incidence (rok 2008)			
absolutní počet	468	93	561
počet na 100 000 osob	9,1	1,7	5,4
Mortalita (rok 2008)			
absolutní počet	368	84	452
počet na 100 000 osob	7,2	1,6	4,3
Prevalence (k 31. 12. 2008)			
absolutní počet	657	134	791
počet na 100 000 osob	12,8	2,5	7,6

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

jen spekulovat. I když frekvence výskytu karcinomu jícnu je v České republice ve srovnání s ostatními solidními nádory malá, má prevalence ZN jícnu v průběhu let vzestupnou tendenci a v absolutních číslech se nejedná o nijak zanedbatelný počet nemocných, kteří s touto diagnózou vyžadují naši pozornost. Celkovou epidemiologickou situaci zhoubných nádorů jícnu v roce 2008 shrnuje tab. 8.

3.2.3 Rozdíly mezi spinocelulárním karcinomem a adenokarcinomem jícnu

V etiologii koreluje výskyt adenokarcinomu s kouřením méně výrazně než u spinocelulárního karcinomu, zato je u něj výrazná souvislost s výskytem refluxních obtíží a Barretovým jícnem. To se odráží i v anamnéze a klinické symptomatologii, kdy u spinocelulárního karcinomu dominuje dysfagie a úbytek hmotnosti, u adenokarcinomu se častěji jedná o mladší jedince s refluxními obtížemi a méně častější je konzumace nikotinu a alkoholu. Pokud se týká metastazování a prognózy, nebyly v retrospektivních studiích shledány žádné signifikantní rozdíly. Je samozřejmé, že se liší frekvence metastazování do uzlin jednotlivých kompartmentů podle jeho lokalizace na oblast krčního, hrudního a abdominálního jícnu. Nádory dolního jícnu metastazují převážně do mediastina a abdominálně, nádory horní části jícnu do mediastina a do krčních uzlin a nádory ve střední třetině do všech těchto oblastí.

3.2.4 Molekulárně biologická charakteristika

Výzkum v oblasti molekulární biologie popisuje četné molekulárně biologické markery v nádorové tkáni tumoru jícnu (EGFR – epidermal growth factor receptor, VEGF – vascular endothelial growth factor, supresorové geny – P53 gen, onkogeny – cyklin D1 atd.). Byl zejména zkoumán jejich význam jako nezávislých prognostických faktorů. Názory na jejich význam se však přes rozsáhlý výzkum zatím různí a celkově neposkytují spolehlivou prognostickou odpověď ve srovnání s klasicky ověřenými prognostickými faktory.

3.2.5 Klinický obraz

Nejčastějšími klinickými příznaky karcinomu jícnu jsou dysfagie, úbytek tělesné hmotnosti a retrosternální bolest. Dysfagie je bohužel příznakem pozdním, kdy jsou již tumorem infiltrovány nejméně dvě třetiny obvodu jícnu. Časné klinické příznaky, které by byly specifické pro maligní nádor jícnu, bohužel nejsou. Epidemiologické studie o karcinomu jícnu ukazují, že vyšší výskyt je u mužů než u žen. Průměrný věk při stanovení diagnózy je u mužů 62 a u žen 68 let.

3.2.6 Diagnostika

Ke klasické diagnostice nádorů jícnu dlouhodobě patřila kontrastní pasáž jícnem a žaludkem, jejíž význam dnes ustupuje do pozadí. V diagnostice zhoubných nádorů jícnu má dnes rozhodující význam endoskopie s biopsií. Určí lokalizaci nádoru a histologické vyšetření

Tab. 9: TNM klasifikace nádorů jícnu

Primární nádor - T		Regionální uzliny - N		Vzdálené metastázy - M	
TX	primární nádor nelze hodnotit	NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit	MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru	N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy	M0	nejsou vzdálené metastázy
Tis	karcinom in situ	N1 N2 N3	metastázy v 1-2 regionálních mízních uzlinách metastázy ve 3-6 regionálních mízních uzlinách metastázy v 7 a více regionálních mízních uzlinách	M1	vzdálené metastázy
T1	nádor postihuje lamina propria (T1a) nebo submukózu (T1b)				<i>nádory dolního hrudního jícnu</i> M1a – metastáza(y) v celiakálních mízních uzlinách M1b – jiné vzdálené metastázy <i>nádory horního hrudního jícnu</i> M1a – metastáza(y) v krčních mízních uzlinách M1b – jiné vzdálené metastázy <i>nádory středního hrudního jícnu</i> M1a – nepoužitelná M1b – metastázy v mízních uzlinách jiných než regionálních nebo jiné vzdálené metastázy
T2	nádor infiltruje muscularis propria				
T3	nádor postihuje adventicii				
T4	nádor postihuje pleuru, perikard, bránici (T4a), aortu, tělo obratle, tracheu (T4b)				

Pozn.: Regionální lymfatické uzliny jsou: krční jícen – krční uzliny včetně supraklavikulárních, hrudní jícen – mediastinální a perigastrické lymfatické uzliny, ne celiakální lymfatické uzliny

pak přesný typ nádoru, stupeň malignity (grading) a u časných nádorů i stupeň infiltrace stěny. Ke zpřesnění stadia onemocnění je pak k dispozici celá škála zobrazovacích metod. Nezbytným vyšetřením je výpočetní tomografie hrudníku a břicha (spirální CT) a endosonografie. V jednotlivých případech jsou tato vyšetření doplněna ORL vyšetřením, bronchoskopií, perkutánní sonografií a případně diagnostickou laparoskopií. Cílem diagnostického postupu je stanovit přesné stadium onemocnění, což má význam pro stanovení prognózy a správnou strategii léčby. Všechna užívaná klasifikační schémata – Union Internationale Contre le Cancer (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC) TMN classification a Japanese Classification of Esophageal Cancer – se zakládají na stanovení hloubky nádorové infiltrace ve stěně jícnu, postižení uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz. U nás je užívaná TMN klasifikace a zařazení nádorů do jednotlivých klinických stadií I – IV. V současnosti je k dispozici 7. vydání klasifikace nádorů AJCC z r. 2010 (tab. 9 a 10).

V diagnostice karcinomu jícnu je dnes základem endoskopie s biopsií. Pro předoperační staging má rozhodující význam CT vyšetření a endosonografie. Umožňuje posoudit velikost a lokalizaci tumoru, jeho šíření do okolí, postižení mediastinálních a břišních uzlin a pří-

Tab.10: Klasifikace karcinomu jícnu podle 7. vydání AJCC 2010

Stadium	T	N	M	Grading	Lokalizace na jícnu
0	Tis	0	0	1	všechny
IA	1	0	0	1	všechny
IB	1	0	0	2-3	všechny
	2-3	0	0	1	dolní
IIA	2-3	0	0	1	horní, střední
	2-3	0	0	2-3	dolní
IIB	2-3	0	0	2-3	horní střední
	1-2	1	0	všechny	všechny
IIIA	1-2	2	0	všechny	všechny
	3	1	0	všechny	všechny
	4a	0	0	všechny	všechny
IIIB	3	2	0	všechny	všechny
IIIC	4a	1-2	0	všechny	všechny
	4b	všechna	0	všechny	všechny
	všechna	N3	0	všechny	všechny
IV	všechna	všechna	1	všechny	všechny

Tis – high grade dysplasia

tomnost vzdálených metastáz. Lokoregionálnímu stagingu slouží jak CT, tak endoskopická sonografie. Její dostupnost u nás je zpravidla ve srovnání s CT menší, ale kombinace obou vyšetření je žádoucí zejména v případech sporného nálezu lokoregionálního šíření podle CT vyšetření. Konvenční radiologické vyšetření hraje již jen sekundární roli. Perkutánní sonografie má význam jen při posouzení krčních uzlin u karcinomu v této lokalizaci. Pro staging karcinomu jícnu je dnes na některých pracovištích používána i magnetická rezonance (MRI). V současnosti však nepřináší využití této metody přínos CT a není standardně zařazována do diagnostického schématu.

V současnosti roste význam využití pozitronové emisní tomografie (PET), zpravidla v kombinaci s CT (PET/CT) v předoperační diagnostice karcinomu jícnu. V předoperačním stagingu je předností této metody detekce generalizace, posouzení efektu neadjuvantní léčby a nezastupitelný význam má PET/CT při diagnostice recidivy a generalizace karcinomu jícnu v pooperačním sledování. Byla provedena celá řada srovnávacích studií s dalšími zobrazovacími metodami, zejména CT a endoskopickou sonografií, aniž bylo dosaženo jednoznačné shody o výhodnosti a spolehlivosti té či oné metody. Většinou je doporučována kombinace vyšetření k dosažení co nejpřesnějšího diagnostického závěru. Převážná část ZN jícnu je u nás odhalena až v pokročilém stadiu, když se onemocnění projeví poruchou polykání a často jde již o generalizaci.

Lze shrnout, že v současnosti je k dispozici velký počet zobrazovacích metod k posouzení stadia karcinomu jícnu. Obecně je doporučován multimodální přístup s využitím CT, endoskopické ultrasonografie a PET/CT vyšetření, což vede k maximálnímu zpřesnění stagingu. Naproti tomu konvenční radiologie, perkutánní ultrasonografie (s výjimkou karcinomu krčního jícnu) a MRI nejsou v současnosti rutinně zařazovány do diagnostického schématu.

Časná diagnostika a screening: časná diagnostika je možná jen endoskopicky. Příznivých léčebných výsledků lze dosáhnout jen u nižších stadií onemocnění, a na místě je proto snaha o aktivní vyhledávání těchto nemocných v rizikových skupinách v rámci preventivních programů. Teoreticky by to znamenalo pravidelné preventivní vyšetřování rizikových skupin (např. mužů, kuřáků, alkoholiků nad 50 roků), což se v praxi zatím nepodařilo uskutečnit.

Pouze v centrálních oblastech Číny s vysokou incidencí spinocelulárního karcinomu jícnu byl tamní vládou organizován screeningový program užívající cytologický odběr z jícnu balónkovým katetrem. Program byl úspěšný v odhalení časných asymptomatických stadií tumoru. Nebyl však prokázán vliv screeningového programu na snížení mortality.

V USA ani v západní Evropě není zatím screening pro spinocelulární karcinom jícnu doporučován. Naproti tomu u Barrettova jícnu, kde je prokázán zvýšený riziko vzniku karcinomu, je na místě pravidelné endoskopické sledování s odběrem biopsií. Počáteční stadium karcinomu jícnu nemá žádné specifické příznaky a diagnóza časného tumoru může být stanovena pouze v rámci pravidelného programu endoskopického sledování nebo jako náhodný nález. Program endoskopického sledování je u této rizikové skupiny nutný.

Pravidelné sledování těchto nemocných vedlo k podstatnému zvýšení podílu operovaných pro časný adenokarcinom v sestavě chirurgické kliniky v Mnichově v průběhu let 1982 až 2003 z 13,2 % na 49,2 % ze všech operovaných pro karcinom jícnu. Zvýšené riziko výskytu karcinomu jícnu a vhodnost endoskopického sledování se uvádí i u nemocných po delší době (10–20 let) od poleptání jícnu a s pokročilou ezofagokardiální achalázií.

Stanovení léčebného plánu a prognóza: na základě předoperačního vyšetření lze asi s 80–90% spolehlivostí stanovit rozsah nádoru a stadium onemocnění, optimální léčebný postup a prognózu onemocnění. Přihlédnout je nutno i k celkovému stavu nemocného, věku a dalším doprovodným onemocněním. Potom je nutné stanovit léčebný plán. Rozhodujeme se mezi radikální operací, paliativními výkony a radio- a chemoterapií. Chirurgickou léčbu je nutno začlenit do multimodálního léčebného postupu. Z tabulky 5, kap. 1, je patrné, že multimodální léčba byla v ČR u karcinomu jícnu u uplynulých letech provedena u necelých 20 % léčených pacientů.

Nádory umístěné orálně od bifurkace trachey mají obecně horší prognózu vzhledem k jejich častému prorůstání do okolních struktur. Poměrně nejlepší prognózu má diferencovaný spinocelulární karcinom. *Nejdůležitějším prognostickým faktorem je pokročilost onemocnění.* Z nemocných, u kterých byl zjištěn nádor jícnu, lze operovat jen menší část. Jak vyplývá z údajů v tab. 2, kap. 1, z celkového počtu diagnostikovaných nádorů jícnu byla možná operace jen asi ve 40 % a radikálně bylo operováno jen necelých 20 %.

3.2.7 Léčba karcinomu jícnu

Léčebná strategie karcinomu jícnu vychází ze snahy o provedení R0 resekce, což je základní předpoklad dosažení dlouhodobějšího či trvalého léčebného efektu. Základními body při posuzování indikace k léčbě jsou lokalizace primárního tumoru, hloubka invaze nádoru a postižení uzlin. Pro naše rozhodování má také zásadní význam celkový stav nemocného, který může limitovat jak chirurgickou, tak multimodální léčbu.

Dalšími léčebnými možnostmi jsou chemoterapie a radioterapie. Spinocelulární karcinom je chemo- a radiosenzitivnější než adenokarcinom, ale v dlouhodobějším sledování nejsou mezi oběma histologickými typy výraznější rozdíly v léčebných výsledcích. Ke standardně podávaným cytostatikům patří 5-fluorouracil a cisplatin. Ozáření se provádí megavoltážními zdroji frakcionovaně do celkové dávky 50–60 Gy. Před samostatnou chemo- a radioterapií se dnes dává přednost kombinaci lokálního a systémového přístupu a chemoterapie se podává současně se zářením. Tento moderní přístup se označuje jako konkomitantní chemoradioterapie. Rozšíření této metody umožnilo zavedení méně toxických cytostatik, která navíc zvyšují senzitivitu na ozáření. Přesto je však stále třeba počítat s možností vedlejších toxických účinků, ke kterým patří zvracení, průjemy, vznik enteritidy apod. Neodjuvantní chemoradioterapie rovněž negativně ovlivňuje operační morbiditu a mortalitu. V léčebné strategii u spinocelulárního karcinomu v horní a střední třetině jícnu je konkomitantní

chemoradioterapie považována některými onkology za alternativu ezofagektomie se srovnatelnými výsledky léčby.

Neoperativní léčení se volí zejména u spinocelulárního karcinomu krčního jícnu. Nádor v této lokalizaci je poměrně vzácný a vyskytuje se jen asi v 5–15 % všech zhoubných nádorů jícnu. Prognóza je špatná pro obvykle vysokou lokální agresivitu nádoru, pozdní stanovení diagnózy a dosud nejednotný názor na optimální léčbu. Publikované studie zahrnují malý počet často různorodých pacientů. Často se pojednává společně o hypofaryngálním karcinomu, jehož prognóza je významně lepší než u karcinomu krčního jícnu. Z chirurgického hlediska u operabilních stavů přichází v úvahu totální nebo krční ezofagektomie, ale i faryngo-laryngo-ezofagektomie a rekonstrukce žaludečním tubusem, či volně přenesenou jejunální kličkou. Tyto technicky náročné výkony vyžadující i speciální kombinovaný přístup sestávají obvykle z vysoké thorakotomie ve třetím mezižebří, laparotomie a širokého kolárního řezu na krku. Morbidita po těchto náročných výkonech je uváděna v rozmezí 30–70 % a mortalita do 10 %.

Předoperační aktinoterapie (neoadjuvantní) má za cíl především zlepšení operability spinocelulárního karcinomu (obvykle krátkodobé ozáření během 1–2 týdnů do dávky 15 až 30 Gy). Operační výkon pak následuje po 4–6 týdnech. **Pooperační aktinoterapie (adjuvantní)** má za cíl likvidaci reziduálních nádorových buněk, především u resekcí R1 a u postižení uzlin. U inoperabilních nádorů vede aktinoterapie ke zmenšení tumorózní masy a zlepšení dysfagie. Plná terapeutická dávka (40–60 Gy) se obvykle aplikuje během 4–6 týdnů. Metoda **intraluminálního ozáření – afterloading** je vhodná zvláště pro exofyticky, do lumen rostoucí nádory. Výhodou je přímá lokální aplikace vysoké dávky záření bez škodlivého působení na okolní zdravé tkáň (3–6 aplikací 7 Gy ze vzdálenosti 1 cm). Mnohé naděje vkládané do chemoterapie, která se dnes užívá většinou v kombinaci s dalšími léčebnými postupy, nepřinesly zatím prokazatelné výsledky. O neoadjuvantním či adjuvantním léčebném režimu v kombinaci s chirurgickou léčbou je pojednáno dále.

Časný (povrchní) karcinom jícnu (T1) je definován jako nádor neprorůstající do submukózy. Hloubku invaze časného nádoru podle japonské klasifikace nádorů jícnu ukazuje obr. 2 barevné přílohy.

Frekvence časného karcinomu je v Japonsku udávána mezi 15 a 30 %. V západních zemích je tato incidence mnohem nižší, protože na rozdíl od Japonska zde neexistuje žádný screeningový program pro tumory v horní části zažívacího traktu – foregut carcinoma. Pro léčebnou strategii těchto nádorů je důležitá otázka možného lymfatického metastazování. Zatímco tumory klasifikace T1M1–M2 (viz obr. 2) nedosahují do oblasti lymfatických cév a není u nich riziko metastazování do lymfatických uzlin, tumory stadia T1M3 již mají lymfatickou drenáž a frekvence metastazování do lymfatických uzlin je udávána až v 16 %. Nádory s větší hloubkou prorůstání T1SM2–3 mají riziko lymfatického metastazování přesahující 70 %. Z těchto zjištění vyplývá závěr, že endoskopická resekce nádoru (endosko-

pická mukosektomie) je oprávněná jen u stadia T1M1-M2 japonské klasifikace, kde není riziko lymfatického metastazování. S endoskopickou mukosektomií, tj. odstraněním nádoru s okolní zdravou sliznicí a submukózou, byly velmi dobré dlouhodobé výsledky získány zejména v Japonsku. U nás, kde diagnostika těchto raných stadií je zatím bohužel výjimkou, dostatečné zkušenosti chybějí. U vyšších stadií japonské klasifikace (T1M3 a hlubší prorůstání) je pak indikována chirurgická resekce jícnu s lymfadenektomií jako standardní postup. Neoadjuvantní léčba časného karcinomu jícnu je stále předmětem diskuse a je v některých centrech používána, i když její jednoznačný přínos není dosud na základě kritérií evidence based medicine prokázán.

Pokročilý karcinom

Stadium T2–T3

Léčba pokročilého karcinomu jícnu spočívá buď v samostatném chirurgickém léčení, nebo ve spojení s multimodální léčbou spočívající v neoadjuvantní terapii předcházející chirurgickou resekci či v léčbě adjuvantní po provedené operaci. O neoadjuvantní a adjuvantní léčbě je blíže pojednáno dále.

Stadium T4

U většiny nemocných v tomto stadiu je indikována definitivní radiochemoterapie pro nemožnost provedení resekce buď pro lokální inoperabilitu, či vzhledem k celkovému stavu nemocného. Indikace k chirurgické terapii v tomto stadiu je závislá na možnosti provedení R0 resekce. Ve stadiu T4a při prorůstání tumoru do pleury, perikardu nebo bránice je možné provést radikální resekci nebo se pokusit o zlepšení operability (downstaging) neoadjuvantní chemoradioterapií. Při invazi nádoru do vitálních struktur (T4b), jako jsou velké cévy, trachea a podobně, je obvykle indikována definitivní chemoradioterapie, po jejímž ukončení a kontrole ústupu nálezu pomocí vyšetření výpočetní tomografií (CT) je někdy možno ještě při dobrém stavu pacienta přistoupit k operaci, označované v odborné literatuře jako salvage surgery. Nakolik je tento postup pro nemocného přínosem, není zatím ověřeno.

Neoadjuvantní chemoradioterapie

Přínos a rizika neoadjuvantní chemoradioterapie byly v posledních desetiletích předmětem velké řady retrospektivních i randomizovaných klinických studií. Tak například metaanalýza z r. 2009 hodnotí 1308 nemocných z 11 randomizovaných klinických studií z let 1980–2008. Poslední souborná práce italských autorů z r. 2012 analyzuje výsledky dalších několika desítek studií o neoadjuvanci karcinomu jícnu. Z hodnocení tohoto velkého souboru prací vyplývá, že přes veškeré vynaložené úsilí je otázka neoadjuvance a optimální strategie léčby karcinomu jícnu stále kontroverzním problémem bez jednoznačného závěru. Neoadjuvantní chemoradioterapie je akceptována především pod tlakem onkologů ve stále větším měřítku. Její aplikace zlepšuje počet možných R0 resekcí a je tedy cestou ke zlepšení výsledku léčby.

Jak však ukazuje nedávná práce, celkové přežívání po této neoadjuvanci po 2 letech bylo pouze 13 %. Tento poměrně malý přínos je nutno pečlivě korelovat s možnými vedlejšími a toxickými účinky této léčby a s její finanční náročností. Takřka každá z těchto studií končí výzvou, že je třeba dalších dobře plánovaných a statisticky vyhodnocených randomizovaných klinických studií, aby mohlo být lépe posouzeno, nakolik je tento postup přínosem. Tato situace je stále znovu se opakujícím problémem v průběhu posledních nejméně čtyř dekád. Není proto divu, že řada chirurgů zabývajících se dlouhodobě touto problematikou, neodjuvantní léčbu u primárně R0 resekovatelného karcinomu jícnu neindikuje a využívá ji pouze u pokročilejších nádorů ke zlepšení operability (downstaging).

Adjuvantní terapie

Obdobně jako u neadjuvantní léčby není význam pooperační (adjuvantní) radioterapie a/nebo chemoterapie jednoznačný. Po R0 resekci u spinocelulárního karcinomu pravděpodobně snižuje podle některých studií lokoregionální recidivu, ale nezlepšuje dobu přežití. Po ezofagektomii lze předpokládat přínos chemoradioterapie u R1 resekcí a pozitivitě resekcíních okrajů a u adenokarcinomů s pozitivními lymfatickými uzlinami. Je možné se takto snažit ovlivnit lokoregionální progresi.

3.2.8 Doporučení České onkologické společnosti

Jediné oficiální doporučení v České republice, které se týká léčby zhoubných nádorů jícnu, vydává každoročně již 15 let Česká onkologická společnost v tzv. Modré knize České onkologické společnosti. Tato publikace obsahuje doporučené farmakoterapeutické postupy v klinické onkologii u solidních zhoubných nádorů. V kapitole Zhoubný novotvar jícnu, na jejímž sestavování se nepodílejí onkochirurgové, je uvedeno :

Lokoregionální onemocnění (stadia I–III)

Primární léčebné možnosti lokálně pokročilého resekalbilního onemocnění (T2 nebo vyšší, jakéhokoliv N) jsou: předoperační chemoradioterapie, definitivní chemoradioterapie (zejména v případě krční lokalizace), předoperační chemoterapie nebo ezofagektomie. Preferovanou léčebnou metodou lokálně pokročilých resekalbilních adenokarcinomů distálního jícnu a gastroezofageální junkce je předoperační chemoradioterapie. Kurativní chemoradioterapie je akceptovatelná léčba spinocelulárních karcinomů; jedinou kurativní léčbou adenokarcinomů je radikální resekce. Režimy založené na 5-FU nebo taxanech jsou vhodné do konkomitance s radioterapií neoadjuvantní, definitivní, a také v případě neresekalbilního lokálně pokročilého onemocnění nebo u pacientů nevhodných pro chirurgické řešení z důvodů komorbidit. Výběr chemoterapeutického režimu závisí na celkovém stavu pacienta (performance status), komorbiditách, toxickém profilu léčby a HER2-neu expresi (pouze u pokročilých a metastatických adenokarcinomů EGJ). Pooperační léčba závisí na histologickém typu nádoru, resekcíním okrajích, pozitivitě lymfatických uzlin.

T1N0M0

Radikální chirurgický výkon bez pooperační léčby. Chemoradioterapie je preferována v případech krční lokalizace karcinomu jícnu, který je technicky neoperabilní.

T2 a vyšší N jakékoli M0

a) Radikální chirurgický výkon. Bez pooperační léčby u dlaždicobuněčného karcinomu. Chemoradioterapie na bázi 5-FU po ezofagektomii v případě R1 nebo R2 resekce (alternativou při makroskopickém reziduálním onemocnění je paliativní chemoterapie). V případě adenokarcinomu distálního jícnu a gastroezofageální junkce se doporučuje adjuvantní chemoradioterapie u high risk T2N0, T3N0 (G3, lymfovaskulární invaze, neurovaskulární invaze, mladý věk), jakékoli N pozitivní adenokarcinomy nebo perioperační chemoterapie ECF (3 cykly před operací, 3 cykly po operaci).

b) Definitivní chemoradioterapie je preferována v případech krční lokalizace karcinomu jícnu, který je technicky neoperabilní. Je založena na bázi fluoropyrimidinu a cisplatině. Výsledky studie f. III PRODIGE 5/ACCORD 17 prokázaly režim s oxaliplatinou jako stejně afektivní.

c) Ve vybraných případech operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině a 5-FU.

Stadium IV

Indikována je paliativní chemoterapie založená na cisplatině a fluropyrimidinu. Léčba dalších linií, individualizované paliativní chemoterapie je založená na cisplatině a 5-FU; cytostatika s prokázanou aktivitou, převážně studiemi f.II: docetaxel, paklitaxel, irinotekan, oxaliplatin.

Doporučení uváděná v Modré knize jsou neobyčejně důležitá a užitečná pro orientaci v této složité problematice. Je třeba si však uvědomit, že uváděná doporučení pro léčbu lokálně pokročilého resekabilního karcinomu jícnu (stadium T2 a vyšší a jakékoliv N) jsou pouze léčebné možnosti. Přínos doporučované neoadjuvantní léčby pro nemocného není podle publikací s vyšším stupněm síly doporučení podle EBM, uvedené v předchozích subkapitolách, vždy jednoznačný. Je proto nutné u každého pacienta stanovovat léčebný plán v interdisciplinárním týmu, individuálně s přihlédnutím k reálně předpokládanému profitu různých léčebných modalit pro jeho další osud.

3.2.9 Taktika a technika chirurgické léčby

Radikální chirurgická terapie

U raných stadií karcinomu jícnu (TisT1) může být dostatečným výkonem pouhá resekce sliznice – endoskopická mukosektomie, jak je o tom pojednáno v části o časném karcinomu jícnu.

V oblasti gastroezofageálního přechodu se klasické resekcční postupy liší podle lokalizace nádoru. U adenokarcinomu gastroezofageálního přechodu typu II a III (obr. 2), které se klasifikačně zařazují ke karcinomu žaludku a kardie, je radikálním řešením totální gastrektomie s resekci terminálního jícnu a rekonstrukce pasáže některou z variant Rouxovy kličky. Operačním přístupem je laparotomie (horní střední laparotomie či příčná v nadbřišku) a kdysi často užívaná levostranná thorakofrenolaparotomie se dnes již pro svou přílišnou extenzitu jeví jako zbytečně zatěžující. Z obdobného přístupu nebo z levostranné thorakotomie a frenotomie lze provést méně radikální resekci kardie (horní polární resekci žaludku) s resekci terminálního jícnu a založit ezofagogastronastomózu end to side. U adenokarcinomu z Barrettova jícnu (adenokarcinom gastroezofageálního přechodu typ I) je pro nebezpečí submukózního šíření nádoru orálním směrem, stejně jako u ostatních nádorů na nitrohrudním jícnu, indikována subtotalní ezofagektomie.

Termínem ezofagektomie rozumíme zpravidla vlastně subtotalní resekci jícnu (subtotalní ezofagektomie), kdy ponecháváme různě dlouhou část krčního jícnu, případně přechod krčního jícnu v hrudní ve vrcholu pleurální dutiny. Totální ezofagektomie je nutná jen v případě karcinomu krčního jícnu. Zde může být alternativou segmentální resekce krčního jícnu s rekonstrukcí pasáže vložení volně transplantované jejunální kličky.

Z hlediska chirurgické taktiky a techniky je možné ezofagektomii provádět různým způsobem, s užitím různých alternativních postupů:

Na prvním místě je zvolení přístupu k jícnu. Transthorakální přístup z pravostranné thorakotomie umožňuje dokonalou lymfadenektomii, je však spojován s větším počtem plicních komplikací. Při transhiatální (transmediastinální) ezofagektomii bez thorakotomie navržené Orringerem je jícen uvolněn „naslepo“ bez kontroly zrakem, rukou přes rozšířený hiatus z břicha. Podle mezinárodního přehledu zpracovaného v roce 2009 dává 52 % chirurgů přednost hrudnímu přístupu a 26 % transhiatálnímu. O specifickém přístupu k tumorům krčního jícnu je pojednáno již na počátku této kapitoly. Další možnosti, jak zmenšit operační zátěž, přináší miniinvazivní chirurgie, jak je o tom pojednáno dále.

Jícnová anastomóza

Další diskutovanou otázkou je, zda je výhodnější *anastomóza na krku* či *v hrudníku*. Obecně tradovanou předností krční anastomózy je, že v případě dehiscence se obvykle zhojí bez větších problémů pouhou drenáží, zatím co dehiscence nitrohrudní anastomózy je i dnes život ohrožující komplikací. Metaanalýza publikovaná v roce 2011, hodnotící dosavadní publikace včetně čtyř randomizovaných studií, uvádí, že krční anastomóza je spojena s častějším výskytem dehiscence a častější parézou zvrátého nervu, zatímco u obou typů anastomózy není rozdíl v mortalitě, plicních komplikacích a vzniku fibrózní striktury v místě spojky. Závěrem této studie je, že v současnosti žádná z obou spojek není signifikantně výhodnější oproti druhé.

Vedle umístění spojky je důležitý způsob založení a šití anastomózy. Podle mezinárodního přehledu z roku 2009 ve specializovaných centrech zakládá krční anastomózu end to side 50 % a hrudní anastomózu 64 % chirurgů. Krční anastomózu šijí chirurgové častěji ručně a hrudní častěji pomocí stapleru. Šití anastomóz srovnávala celá řada studií. Metaanalýza randomizovaných studií z roku 2001 shledala obdobné výsledky u ručně i mechanicky šitých anastomóz, pokud se týká výskytu dehiscence či striktur.

Náhrada jícnu

Možností, jak nahradit resekovaný jícen, je několik. Nejčastěji se více než v 90 % užívá tubulizovaný žaludek. Resekuje se část žaludku podél malého zakřivení a subkardiálně a žaludeční tubus vytvořený podél velkého zakřivení má zachované cévní zásobení z gastroepiploických cév. Není shoda, zda provádět jako doplněk gastroplastiky rutinně pyloroplastiku – činí tak 40 % chirurgů a 38 % tímto výkonem tubulizaci žaludku nedoplňuje nikdy. Autoři metaanalýzy z roku 2002 docházejí na základě publikovaných zkušeností s drenážními operacemi žaludku při ezofagektomii k závěru, že pyloroplastika redukuje časnou poruchu průchodnosti pyloru, ale že má malý vliv na jeho pozdější funkci. Pokud není možno k náhradě jícnu využít žaludek, užívá se nejčastěji k jeho substituci tlusté střevo (koloplastika). Nejčastěji je to v případě, kdy byl žaludek dříve resekován pro vřed nebo nádor. Ke koloplastice se nejčastěji užívá levá část kolon a transversum se zachováním cévního zásobení z a. colica sinistra. Jen výjimečně přichází v úvahu k náhradě jícnu tenká klička. Jejunem v úpravě „Y“ Rouxovy kličky je možno nahradit dolní třetinu jícnu, nebo ji užít jako volný jejunální transplantát s cévním napojením mikrovaskulární technikou při resekci krčního jícnu. Uložení jícnové náhrady je nejvýhodnější v zadním mediastinu v původním lůžku ezofagu. Pokud to není možné, např. pro jizevnaté změny v této oblasti, nejčastěji provádí-li se náhrada až v druhé době v odstupu od ezofagektomie, pak se volí tupě uvolněný retrosternální prostor.

Lymfadenektomie

Důležitou součástí chirurgické léčby je lymfadenektomie. Je prokázáno že metastatické postižení uzlin (N+) významně zhoršuje prognózu onemocnění. Počet postižených uzlin nebo poměr postižených uzlin k počtu všech odstraněných uzlin koreluje se zhoršující se délkou přežívání. Podle nejnovějšího 7. vydání TMN klasifikace je u jícnu stanovena tato N klasifikace N0, N1 (1–2 postižené uzliny), N2 (3–6), N3 (více než 7). Ke správnému stanovení kategorie N a z toho vyplývajícího stanovení prognózy se považuje za nutné vyšetření nejméně 16 uzlin. Výskyt metastatického postižení uzlin koreluje s hloubkou prorůstání tumoru (T klasifikací). Vyskytují se také tzv. skip metastázy, jak se označuje postižení vzdálenějších uzlin bez postižení bezprostředně regionálních uzlin. Souvisí to s lymfatickým řečištěm v submukóze jícnu. Podle konsenzuální konference ISDE (International Society for Diseases of the Esophagus) z roku 1995 byly definovány rozsah a typy lymfadenektomie. Lymfadenektomii lze provádět ve třech oblastech (polích, kompartmentech):

I. Krční

II. Hrudní

- standardní v dolním a středním mediastinu
- rozšířená, navíc horní mediastinum na pravé straně
- totální, navíc horní mediastinum na obou stranách

III. Břišní

Provádí se buď dvou (II.+III.), nebo tříkompartimentová lymfadenektomie. Od dvoukompartimentové lymfadenektomie je třeba odlišit tzv. „en-bloc ezofagektomií“. Tento způsob navržený Loganem byl znovu zaveden a zpopularizován Skinnerem. Cílem tohoto postupu je minimalizovat vznik lokální recidivy. Jícen se přitom odstraňuje en bloc spolu s okolními tkáněmi. Spolu s jícem resekuje laterálně pleuru, ventrálně perikard, tkáň mezi jícem a aortou a páteří a v nejradiálněji variantě včetně ductus thoracicus, v. azygos. Tento výkon je indikován u tumoru v dolní a střední třetině jícnu. V horní třetině nelze resekovat přilehlé životně důležité orgány. Je otázkou, zda je tento výkon v současné době ještě oprávněný, když máme možnost využívat chemoradioterapii, která v kombinaci s ezofagektomií a dvoukompartimentovou lymfadenektomií podstatně snižuje riziko lokální recidivy. Rozšířenou koncepci tříkompartimentové lymfadenektomie navrhli a propagují japonští chirurgové již od osmdesátých let minulého století. Tento koncept vychází ze skutečnosti, že u krčního jícnu dochází často k metastazování do krčních uzlin. Lymfadenektomie v třetím kompartmentu představuje nejen totální odstranění krčních uzlin, ale i řetězců uzlin z krku do mediastina podél zvrátných nervů. Hlavním rizikem toho postupu je vysoký výskyt trvalé parézy zvrátných nervů dosud bez zcela jasného průkazu přínosu pro přežívání operovaných. Pro tumory v dolní a střední třetině jícnu je doporučována dvoukompartimentová lymfadenektomie, tříkompartimentová lymfadenektomie pak přichází v úvahu u tumoru v horní části hrudního a v krčním jícnu, zejména pak při pozitivním nálezu krčních uzlin při sonografickém vyšetření.

Operační postupy

Užívané operační postupy volí mezi různými přístupovými cestami k jícnu. Součástí je vždy i lymfadenektomie.

Transthorakální ezofagektomie s nitrohrudní ezofagogastrickou anastomózou (Ivor-Lewisova ezofagektomie)

Tento postup je poměrně často užíván v západoevropských zemích a v Americe. V první abdominální fázi je dutina břišní otevřena horní střední laparotomií, je mobilizován abdominální jícen a žaludek a vytvořen z něj tubus podél velkého zakřivení, výkon je obvykle doplněn pyloromyotomií. Součástí abdominální fáze je lymfadenektomie z povodí a. coeliaca a okolí břišního jícnu. Ve druhé fázi je z pravostranné posterolaterální thorakotomie izolován

jícen i s tumorem a do dutiny hrudní je vtažen žaludeční tubus. Po resekci jícnu spolu se subkardiální částí žaludku je založena staplerová anastomóza v apexu pravé pleurální dutiny mezi jícnem a žaludečním tubusem. Výkon je obvykle doplňován dvoukompartimentovou rozšířenou lymfadenektomií a je možné provést i en bloc resekci.

Třífázová ezofagektomie

V první fázi operace se z pravostranné thorakotomie provede ezofagektomie a hrudní lymfadenektomie, ve druhé abdominální fázi se obdobně jako při předchozím typu operace připraví žaludeční transponát a provede břišní lymfadenektomie. Ve třetí krční fázi se po protažení žaludečního tubusu založí krční anastomóza. Pokud se provádí současně krční lymfadenektomie, užívá se široký kolární řez, pro založení anastomózy je dostatečný řez podél vnitřního okraje kývače vlevo.

Transhiatální ezofagektomie (Orringerova ezofagektomie bez thorakotomie)

Při tomto postupu je z horní střední laparotomie transhiatálně jícen uvolněn „naslepo“ bez kontroly zrakem, rukou přes rozšířený hiatus z břicha a zbytek jícnu z krční incize zavedenou rukou. Břišní lymfadenektomie se provede standardním způsobem. Přístup je pro pacienta šetrnější a méně narušuje plicní funkce, neumožňuje však dokonalou mediastinální lymfadenektomii. Tyto výhody převažují u tumorů v dolní třetině jícnu. V břiše připravený tubus se pak protáhne do krční incize, kde se založí anastomóza s jícnem.

Srovnání dosažených výsledků při užití transthorakální a transhiatální ezofagektomie byla v minulosti věnována velká pozornost. Úzce to souvisí s hodnocením významu lymfadenektomie pro dlouhodobou prognózu a tato otázka není stále jednoznačně zodpovězena. Nepochybně je pouze prokázáno, že zlepšení prognózy souvisí s menším počtem metastaticky postižených uzlin. V poslední randomizované studii z roku 2007, srovnávající tyto dvě metody u adenokarcinomu jícnu, nebyly shledány rozdíly v morbiditě, mortalitě a celkovém přežívání. Byl však sledovatelný trend k lepšímu pětiletému přežívání u nemocných s transthorakální ezofagektomií. Statisticky signifikantní se jeví zlepšení přežívání u pacientů s menším postižením než v 8 uzlinách, kteří podstoupili transthorakální ezofagektomii. Ke stejným výsledkům dospěla i jiná studie z USA. Tyto výsledky svědčí pro dosažení lepších onkologických výsledků u transthorakální ezofagektomie. Transhiatální ezofagektomie se svou menší zátěží pro pacienta je nadále vhodná pro rizikové nemocné, kterým zaručuje lepší přežívání ve srovnání s paliativní léčbou.

Miniinvazivní ezofagektomie

Koncem osmdesátých let minulého století byla Buessem zavedena periviscerální endoskopická ezofagektomie. Při této metodě se z incize na krku zavádí speciální mediastinoskop, který umožňuje bezpečné miniinvazivní uvolnění jícnu. Zřejmě i z důvodů následného rozvoje thorakoskopické a laparoskopické chirurgie nedoznala tato metoda širšího uplatnění.

První zprávy o možnosti provedení thorakoskopické mobilizace a resekce jícnu a transhiatální laparoskopické mobilizace ezofagu pocházejí již z první poloviny devadesátých let minulého století. Tyto nové metody, stejně jako v jiných oblastech chirurgie, sledují zmenšení operační zátěže u těchto náročných operací. V uplynulých dvou desetiletích byla mnoha týmy prokázána proveditelnost miniinvasivní ezofagektomie a provedeno srovnání s klasickou otevřenou operací. Procento konverzí je závislé na zkušenosti chirurga, miniinvasivní výkon trvá obvykle déle, kratší je ale hospitalizace, procento respiračních komplikací je menší u miniinvasivních operací, v ostatních parametrech, jako je dehiscence anastomózy, onkologické aspekty výkonu či pooperační mortalita, nebyly zaznamenány výraznější rozdíly. Publikované metaanalýzy srovnávající obě metody poukazují na mnoho kontroverzních problémů v hodnocení. Mezi nejdůležitější patří skutečnost, že zatím není, s výjimkou jedné probíhající, žádná randomizovaná klinická studie srovnávající miniinvasivní a otevřenou ezofagektomii. Pacienti indikovaní k miniinvasivní léčbě mají zpravidla méně pokročilé stadium onemocnění a nižší výskyt průvodních onemocnění.

Ezofagektomie má fázi preparační, při které uvolňujeme jícen s nádorem, a rekonstrukční, kdy vytváříme žaludeční tubus, který pak transportujeme do hrudníku či na krk a provádíme gastroezofageální anastomózu. Jsou propracovány a popsány různé varianty miniinvasivních postupů pro obě fáze operace. Výhody miniinvasivního postupu se projeví především ve fázi preparační, kdežto rekonstrukční fázi je výhodné provést buď asistovaně laparoskopicky, nebo výhradně otevřeně. Existují tak v podstatě dva možné postupy:

– thorakoskopická mobilizace jícnu

Pacient je intubován speciální intubační kanylou umožňující separátní ventilaci jedné plicе. V první fázi operace je nemocný uložen na levý bok obdobně jako při thorakotomii a výhodné je jeho částečné natočení směrem na břicho (semipronační poloha). Podle zvyklostí operátora se zavádějí obvykle čtyři porty, z toho tři přibližně v zadní axilární čáře a jeden poněkud ventrálněji. Jeden z portů může být nahrazen přes drobnou incizi zavedeným kardiálním ekarterem, kterým asistent odtahuje plíci. Zkušený miniinvasivní chirurg z tohoto přístupu může dokonale uvolnit celý jícen od bráničního hiátu až vysoko do apexu pleury. V průběhu preparace se protíná v. azygos a je možné provést dokonalou lymfadenektomii. Výkon je ukončen zavedením hrudního drénu incizí po ventrálně uloženém portu a směruje směrem do pleurální kupyly.

V druhé fázi operace je pacient uložen v poloze na zádech a je připraveno jak břišní, tak i krční operační pole. Na krku se využívá obvykle přístupu z operačního řezu na vnitřní straně levého kývače při mírném záklonu a vytočení hlavy doprava. Břišní fáze operace sestává z mobilizace žaludku a břišního jícnu a vytvořením žaludečního tubusu, tak jak to bylo popsáno při otevřené operaci. Operaci je možno provádět buď kompletně, nebo asistovaně laparoskopicky z pětiportového přístupu. Většinou však chirurgové připojují alespoň malou laparotomii, ze které pak vytvářejí vlastní tubus před přední stěnou břišní

a tudý také extrahují celý operační preparát. Podle velikosti preparátu a tumoru je možno jej někdy extrahovat i přes krční incizi. Řada chirurgů provádí břišní fázi klasicky otevřeně z laparotomie. Třetí fáze operace se provádí z krčního řezu otevřeně a protažený tubus se anastomózuje se zbytkem krčního jícnu.

– laparoskopická mobilizace jícnu

Při této operaci je pacient po celou dobu operace v jedné poloze vleže na zádech. Nejprve se z pětiportového laparoskopického přístupu provede transhiatální uvolnění jícnu, což však obvykle není možné výše než do úrovně bifurkace trachey, a proto je tento způsob vhodný převážně pro nádory v dolní třetině ezofagu. Následuje vytvoření žaludečního tubusu opět buď čistě laparoskopicky, nebo častěji po vysunutí žaludku z malé laparotomie před přední stěnu břišní. Krční fáze operace se pak již neliší od předcházejícího popisu.

Zhodnocení technicko-taktických prvků v léčebné strategii

Resekce a náhrada jícnu je velmi náročnou operací a je třeba vždy zvážit její únosnost podle celkového stavu pacienta. V chirurgické onkologii platí nepochybně zásada, že rozhodující význam pro další osud nemocného má biologie nádoru. Na druhém místě je důležitý správný staging onemocnění. Teprve na třetím místě má význam volba operační techniky, kde při dokonalém technicko-taktickém zvládnutí různých alternativních metod jsou dosažovány srovnatelné výsledky. Při užití miniinvazivních technik je možno hlavní přínos spatřovat především ve zmenšení operační zátěže např. tím, že se vyhneme rakotomii, a možnosti dokonalé vizuální kontroly při exstirpaci jícnu a lymfadenektomii ve srovnání s exstirpací jícnu naslepo. Aby tyto výhody nebyly eliminovány neúměrnou, organismus zatěžující délkou operace, je kompromisním řešením provádět miniinvazivně jen exstirpační fázi operace.

Časné výsledky chirurgické léčby a komplikace

Přes zlepšující se chirurgickou techniku a perioperační intenzivní péči je ezofagektomie stále spojena s poměrně vysokou morbiditou a mortalitou. Mortalita v uveřejněných studiích kolísá mezi 2,7–9,8 % a celková morbidita mezi 40–60 %. Nejčastějšími a nejvýznamějšími komplikacemi jsou respirační komplikace v 18–28 % a dehiscence anastomózy v 11–25 %. Mezi před- a perioperační faktory, které jsou významně spojené s vyšší morbiditou a mortalitou, patří vyšší věk, diabetes mellitus, dyspnoe, kouření a požívání alkoholu, nutnost pooperačního podávání transfuzí a pooperační vznik pneumonie. Naproti tomu neadjuvantní chemoradioterapie nevedla ke zvýšení morbidity. Jen v jedné studii nebyla s vyšším rizikem komplikací spojována thorakotomie a rovněž jedna studie neshledala vliv dehiscence anastomózy na vyšší frekvenci komplikací. Nepříznivý vliv na riziko plicních komplikací má podle japonských studií i tříkompartmentová lymfadenektomie, která zvyšuje i riziko poranění zvrtných nervů, což rovněž významně negativně ovlivňuje plicní funkci. Riziko plicních komplikací je po ezofagektomii vyšší než po jiných velkých chirurgických operacích včetně

plicních resekcí a jsou příčinou více než poloviny úmrtí po této operaci. Respirační komplikace se projevují různou škálou patologických stavů, jako pleuritida, atelektázy, pneumonie, a mohou se vystupňovat až v ARDS (akutní respirační dystres syndrom). Významnou roli v prevenci těchto plicních komplikací má preventivní předoperační dechová fyzioterapie. Mezi faktory vedoucí k redukcí plicních komplikací se uvádí speciální protektivní ventilace s využitím PEEP (positive end-expiratory pressure) během separované ventilace jedné plíce, časná extubace a mobilizace pacienta, intenzivní respirační fyzioterapie a bronchoskopická toaleta, adekvátní tlumení bolesti (epidurální katetr) a negativní tekutinová bilance. Operační trauma po ezofagektomii vede v organismu k vyvolání zánětlivé odpovědi, jejímž důsledkem je kumulace tekutin v organismu, obdobnou reakci vyvolává pooperační porucha respirace a následkem je intersticiální plicní edém, který vede ke zvýšenému riziku vzniku plicních a srdečních komplikací. Restrikce přísunu tekutin v průběhu operace a prvních pooperačních dní tak může významně přispět ke snížení rizika pooperačních plicních a kardiálních komplikací.

Pacienti po ezofagektomii byli tradičně ponecháváni na řízené plicní ventilaci přes noc do následujícího rána, kdy byli extubováni. Mechanická ventilace, zvláště po separované ventilaci jedné plíce, je spojená s barotraumatem a může tak paradoxně vést ke zvýšení plicních komplikací. Naopak po časně extubaci na operačním sále je stejná nebo mírně menší pooperační morbidita a mortalita.

Vznik insuficience jícnové anastomózy má multifaktoriální původ. Mezi celkové příčiny ovlivňující vznik této komplikace patří celkový zdravotní stav, porucha kardiorepiračních funkcí, pokročilost nádoru a malnutrice. Z lokálních příčin je to špatné cévní zásobení jícnu a transponátu, mechanické napětí založené spojky, místní infekce a v neposlední řadě technicky špatně provedená sutura anastomózy. Z uvedených důvodů může kolísat frekvence této komplikace v jednotlivých sestavách ve značném rozmezí. Dehiscence spojky může být asymptomatická a je zjištěna při rentgenovém vyšetření, nebo může mít projevy lokální infekce až těžkého septického stavu. Diagnózu ověříme kontrastní rentgenovou pasáží vodním kontrastním roztokem nebo CT vyšetřením. Na řadě pracovišť se rentgenová kontrastní pasáž provádí rutinně před zatížením pacienta stravou mezi 4.–9. pooperačním dnem. Mnoho pacientů s nevelkou, včas diagnostikovanou dehiscencí lze léčit konzervativně vyřazením perorálního příjmu, parenterální výživou či lépe enterální pomocí sondy, dekompresí transponátu sondou, podáním antibiotik a lokální perkutánní drenáží oblasti kolem anastomózy pod kontrolou sonografu či CT. V posledních letech se v léčbě insuficience anastomózy úspěšně využívají samoexpanzibilní kryté stenty. Chirurgická intervence je indikována při selhání konzervativní terapie, nebo primárně při rozsáhlé dehiscenci, projevech těžké mediastinitidy či peritonitidy spolu se sepsí či při nekróze transplantátu. Chirurgická revize umožňuje dokonalejší drenáž, odstranění nekrotického transplantátu, rekonstrukce anastomózy v těchto případech je možná jen výjimečně. Součástí chirurgického výkonu může být i využití samoexpanzibilního stentu či založení krční ezofagostomie.

Fast-track program po ezofagektomii

Cílem tohoto programu je urychlení rekonvalescence po operaci redukcí pooperačního stresu a tím snížení pooperační morbidity, urychlení návratu do stabilizovaného stavu a zkrácení hospitalizace a tím i snížení nákladů. Tento program byl vypracován a je užíván již delší dobu v kolorektální chirurgii a je snaha jej aplikovat i na jiné oblasti chirurgie. Podle dosud publikovaných zkušeností zahrnuje zejména následující opatření: před operací podrobné poučení a dechová cvičení. Pooperační program rozpracovaný na jednotlivé dny zahrnuje bezprostřední intubaci, včasnou rehabilitaci a mobilizaci, udržování negativní tekutinové bilance, urychlenou realimentaci, brzké odstranění drénů, sond a katetru a účinnou analgetizaci. Soubor těchto opatření a jejich algoritmus není dosud obecně stanoven. Z dosavadních zkušeností však vyplývá, že aplikace tohoto programu včetně zkrácení pobytu na JIP a celkové hospitalizace přináší srovnatelné či mírně lepší výsledky v rychlosti zotavení a ve výskytu pooperační morbidity.

Dlouhodobé léčebné výsledky

Skutečností, že u většiny nemocných je nádor odhalen až v pozdním stadiu onemocnění odpovídají i špatné léčebné výsledky. Pětileté přežívání u léčených pacientů s karcinomem jícnu v České republice je 15,5 % a horší výsledky jsou jen u zhoubných nádorů plic, jater a slinivky břišní. Dlouhodobá prognóza karcinomu jícnu je zásadně odvislá od pokročilosti onemocnění. Vyléčení nebo dlouhodobější přežívání lze přes veškeré pokroky multimodální léčby dosáhnout pouze v počátečních stádiích onemocnění. Podle údajů z Národního onkologického registru je významně delší pětileté přežívání u méně pokročilého nádoru v 1. a 2. stadiu onemocnění, kdy bylo v analyzovaném období 2004–2007 30 % a oproti analýze periody let 2000–2003 došlo ke zlepšení o 10 %. Recidiva nádorového onemocnění může být lokoregionální, méně často v anastomóze, častěji v lůžku jícnu a v lokoregionálních uzlinách. Systémová generalizace nejčastěji postihuje játra, plíce, kostní dřeň a mozek. Podle údajů ve světové literatuře je recidiva onemocnění po samotné chirurgické léčbě a po neadjuvantní chemoterapii obdobná a pohybuje se kolem 50 %. Poslední americká studie publikovaná v roce 2010 uvádí snížení rekurence po neadjuvantní terapii na 31,5 %.

Paliativní terapie

Nelze-li nádor pro jeho velikost či celkový stav nemocného radikálně odstranit, je na místě odstranit nebo alespoň zlepšit dysfagii. Založení trvalé gastrostomie je pro nemocného výkonem mutilujícím, značně zhoršujícím kvalitu jeho života. Tato možnost se proto dnes již prakticky nevyužívá. Stejně tak dříve používané založení paliativních bypassů při ponechaném tumoru pomocí žaludku či střeva je pro nemocného neúměrně náročné a rizikové, i když lze takto dosáhnout dobré kvality polykání. Řadu let byla užívána intubace stenózujících tumorů, zvláště dolního jícnu, Häringovou endoprotézou. Výkon byl často sledován

komplikacemi (supurace rány, dislokace tubusu). Pro nemocné je méně zatěžující dilatace nádorových striktur, která má však jen omezené možnosti a krátkodobý efekt. Pokroem je laserová rekanalizace jícnu, vyžadující obvykle několika sezení.

Zatím nejdokonalejším způsobem paliativního řešení dysfagie je užití pletených kovových stentů. Zavádí se pod rentgenovou či endoskopickou kontrolou, výkon nevyžaduje anestezii a lze ho často provést i ambulantně. Stent se na vodiči zavede do striktury a po odstranění obalu se postupně rozvine, roztlačí nádorové zúžení a pevně se zaklíní. Obdukované stenty (kovová síť je potažena neprostupnou blánou) lze užít i k paliativnímu uzávěru ezofagobronchiálních píštělí. Zavedení stentu lze užít i jako provizorní řešení dysfagie během neoadjuvantní terapie před plánovanou radikální operací.

3.2.10 Chirurgická léčba karcinomu jícnu a princip high-volume centers

Chirurgická léčba je vysoce specializovanou činností hrudních chirurgů zaměřených na problematiku jícnu a správná je koncentrace nemocných do center ve smyslu principu high-volume centers (HVC – centra s vysokým počtem operací). Celá řada studií potvrzuje, že při vyšším počtu prováděných operací se zmenšuje pooperační mortalita a morbidita a zlepšují se výsledky léčby. Potřebné počty operací jsou v odborné literatuře uváděny ve velkém rozmezí. Americká studie z roku 2005 uvádí jako nízkovolumová centra (LVC – low volume centers) pracoviště s méně než 7 operacemi za rok, kde pooperační mortalita byla více než 15 %, zatímco u HVC byla mortalita 7,5 %. Švédská studie z téhož roku uvádí u LVC méně než 5 operací za rok při mortalitě 10,4 %, u center střední velikosti s 5–15 operacemi za rok byla pooperační mortalita 6,3 % a u HVC s více než 15 operacemi za rok byla mortalita 3,5 %. V nizozemské studii z roku 2008 je v HVC s průměrným počtem 56 resekcí/rok uváděna mortalita 5 % oproti mortalitě 13 % v LVC s méně než 7 resekce-mi/rok. Na základě srovnání výsledků center s různým počtem operací docházejí autoři metaanalýzy z roku 2004 k závěru, že ke zlepšení pooperační mortality je nutné provést nejméně 20 ezofagektomií za rok. Některé z těchto studií uvádějí i příznivý vliv počtu operovaných na dlouhodobé 3 a 5leté přežívání. Jiní autoři však vliv počtu operovaných na dlouhodobé přežívání neprokázali. Ukazuje se, že počet operací sám o sobě negarantuje vysokou kvalitu chirurgické péče. Úlohu zde hraje nepochybně nejen osobní zkušenost chirurga, ale ve velké míře i zkušenost celého týmu (anesteziologů, intenzivistů, sester a dalšího personálu), na kterém závisí provedení operace, pooperační péče a zvládnání případných komplikací. Definice vysokovolumových center není nikde ve světě jasně dána a jak vyplývá z uvedeného, nemůže být jediným kritériem jen počet provedených operací, ale velkou roli hraje zkušenost celého týmu s ošetřováním závažných a rizikových stavů. Hlavním kritériem opravňujícím provádění ezofagektomií by proto měly být dosažené výsledky daného pracoviště ověřované pravidelným vyhodnocováním kvality chirurgické péče v dané oblasti.

3.2.11 Karcinom jícnu v České republice

Zhoubné nádory jícnu představují 0,7 % ze všech solidních zhoubných nádorů v ČR (1,1 % u mužů a 0,2 % u žen). V rozmezí let 1977 až 2008 vzrostla incidence z 2 případů na 5,4 na 100 000 obyvatel a mortalita z 1,9 na 4,1 případu na 100 000 obyvatel. V absolutních číslech byla v r. 2008 incidence 561 osob (5,4 na 100 000 obyvatel). Mortalita pak byla v absolutním počtu 452 zemřelých (4,3 na 100 000 obyvatel) a prevalence (počet žijících s nádorem nebo s jeho anamnézou) 791 osob (7,6 na 100 000 obyvatel). V mezinárodním srovnání je Česká republika v incidenci na 84. místě ve světě a 17. místě v Evropě (mortalita 85. místo ve světě a 18. místo v Evropě). V České republice je nejvyšší incidence v krajích Moravskoslezském a Zlínském (6,1 na 100 000), nejnižší pak v krajích Plzeňském (4,2) a Vysočina (4,1). Průměrný věk při zjištění diagnózy je u mužů 62 let a u žen 68 let, maximum výskytu mezi 55 a 69 lety u mužů a mezi 58 až 79 lety u žen. V době stanovení diagnózy převažují vyšší stadia onemocnění. V r. 2008 bylo ze zjištěných onemocnění 28 % v I. a II. stadiu, 60 % bylo ve III. a IV. stadiu a u 12 % nebylo stadium určeno. Pětileté přežívání u léčených pacientů z analýzy období 2004 až 2007 bylo celkově 15,5 %. U I. a II. stadia bylo pětileté přežívání 30 %, u III. stadia 12 % a IV. stadia 2 %. Při srovnání analýzy periody 2004 až 2007 s analýzou období 2000 až 2003 došlo u I. a II. stadia ke zlepšení o 10 % a u III. stadia o 4 %. Podle registru hrudních výkonů Sekce hrudní chirurgie z let 2007 až 2010 se hrudní výkony provádějí v České republice na 19 až 22 pracovištích, resekce jícnu pak na 13 až 14 pracovištích, ale jen u 8 až 9 pracovišť je frekvence těchto výkonů 10 a více operací za rok (Schüttzner J. Registr hrudních výkonů v České republice 2007, 2008, 2009 a 2010. Praha: nepublikované sdělení; 2011).

V letech 2001–2005 bylo každoročně v České republice diagnostikováno v průměru 457 nemocných se zhoubným novotvarem jícnu. Primární operační léčba u nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů jícnu byla provedena jen u 181 nemocných, tedy v necelých 40 % zjištěných nádorů, a za radikální byl výkon považován jen u 89 nemocných, tj. v 19,6 % všech diagnostikovaných případů. Primární operační léčba byla v 51 % jediným léčebným postupem a u 49 % operovaných byla chirurgická terapie kombinována s dalšími léčebnými modalitami (chemoterapie, radioterapie).

Literatura

1. Auješký R, Neoral Č, Král V, Vrba R, Vomáčková K. Videoasistovaná resekce jícnu pro karcinom – desetileté zkušenosti. *Rozhl Chir.* 2010;89(12):746–749.
2. Dostalík J, Guňková P, Martínek L, Richter V, Guňka I, Mazur M, et al. Optimální miniinvasivní přístup při náhradě jícnu žaludkem. *Rozhl Chir.* 2009;88(8):422–424.
3. Duda M, Adamčík L, Dušek L, Škrovina M, Jinek T. Zhoubné nádory jícnu v České republice. *Rozhl Chir.* 2012;91(3): 132–140.
4. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. Chirurgická léčba solidních nádorů v České republice. *Rozhl Chir.*2010;89(10):588–93.

5. Duda M, Adamčík L, Czudek S, Škrovina M, Velkoborský M, Čech B, et al. Miniinva-
zivní řešení komplikací v jícnové chirurgii. *Slovenská chirurgia*. 2010;7(1-2):21-24.
6. Duda M, a kol. Jícen ...pohled z mnoha úhlů....v zrcadle zkušeností olomoucké jíc-
nové školy.... 2. vyd. Olomouc:Universita Palackého Olomouc;2012.
7. Dušek L., editor. *Czech cancer care in numbers. 2008-2009*. Praha: Grada Publishing;
2009.
8. Edge SB, Byrth DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th. New Yor-
k:Springer; 2010.
9. Kocáková I, Soumarová R. *Chemoradioterapie karcinomu jícnu*. V: Šlampa P, Souma-
rová R, Kocáková I, editoři. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. Praha:
Galen;2005.
10. Orringer MB, Marschall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagecto-
mies:changing trend, lessons learned. *Ann Surg*. 2007;246:363-372.
11. Pasini F, Fraccon AP, de Manzoni G. Neoadjuvant treatment. In: de Manzoni G, editor.
Treatment of Esophageal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Milan: Springer-
-Ferlag Italia; 2012. p.131-138.
12. Puntambekar S, Cuesta MA. *Atlas of Minimally Invasive Surgery in Esophageal Car-
cinoma*. Heidelberg, London, New York: Springer; 2010.
13. Siewert JR, Stein HJ, Lordick F. Ösophaguskarcinom. In: Siewert JR, Rothmund
M, Schumpelick V, Herausgeber. *Praxis der Visceralchirurgie. Onkologische chirurgie*. 2. Auf-
lage. Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
14. Stein HJ and panel of experts. Esophageal cancer: screening and surveillance. Results
of a consensus conference. *Dis Esoph*. 1996;9(Suppl 1):3-19.
15. Takubo K. *Patology of the Esophagus. An Atlas and Textbook*. 2nd ed. Hong Kong:
Springer; 2010.
16. Ujama I, Giacomuzzi S, Isogaki J, de Manzoni G. In: de Manzoni G, editor.
Treatment of Esophageal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma.
Milan: Springer-Ferlag Italia; 2012. p.257-270.
17. Vomáčková K, Neoral Č, Auješký R, Vrba R, Kysučan J, Mysliveček M, et al. Využití
PET-CT v plánování léčby karcinomu jícnu. *Miniinvazna chirurgia a endoskopia chirurgia
súčasnosti*. 2010;14(4):24-27.
18. Vyzula R, editor. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vydání, Brno: Ma-
sarykův onkologický ústav Brno;2012.

4 Nádory žaludku

(M. Duda)

4.1 Benigní nádory

Podobně jako u jícnu patří nezhoubné nádory žaludku ke vzácným nálezům. Jejich klasifikace a možné druhy jsou obdobné. Rozlišujeme epiteliální tumory, z nich nejvýznamnější jsou žaludeční polypy. Většinou jde o hyperplastické polypy vznikající regenerací žaludeční sliznice a jejich maligní transformace je velmi vzácná. K prekancerózám se počítají adenomatózní polypy, jejichž maligní transformace, zvláště u větších rozměrů (nad 2 cm) se udává až v 75 %. Mezi prekancerózy náleží i chronická atrofická gastritida, morbus Ménétrier, intestinální metaplazie a rovněž stav po předchozí resekci žaludku, kdy v intervalu 15–20 let je registrován častější výskyt karcinomu v pahýlu po resekci. Z neepiteliálních nezhoubných nádorů je nejčastější leiomyom, vzácněji pak neurinom, neurofibrom, lipom atd., propagující se spíše extragastricky.

Tyto nádory jsou většinou náhodným nálezem a nedělají obtíže. Intraluminální slizniční nádory mohou být příčinou krvácení a intramurální větších rozměrů mohou působit obtíže svou expanzí. Při nejisté povaze nádoru je nutné histologické ověření.

4.2 Zhoubné nádory

4.2.1 Klasifikace

Nejčastějším zhoubným nádorem žaludku je adenokarcinom, k vzácnějším patří gastrointestinální stromální tumor (GIST) a gastrointestinální lymfom, ostatní, např. mezenchymální zhoubné nádory, patří k raritám.

Z hlediska lokalizace nádoru je nutno rozlišovat adenokarcinom v oblasti gastroezofageálního přechodu, tzv. karcinom kardie, který se podle Siewerta klasifikuje na: I. karcinom v Barrettově (distálním) jícnu, II. karcinom kardie a III. subkardiální (fundální) karcinom. O problematice nádoru v této lokalizaci je pojednáno v kapitole o karcinomu jícnu. U karcinomu žaludku pak především z hlediska taktiky chirurgického výkonu rozlišujeme karcinom v proximální třetině žaludku – karcinom III. subkardiální (fundální) podle Siewertovy klasifikace, karcinom střední třetiny (těla) žaludku a karcinom v oblasti antra žaludku.

Dalším základním klasifikačním hlediskem je rozdělení na časný karcinom, kde je invaze tumoru omezena na mukózu či submukózu. Přesnější klasifikace s vazbou na pravděpodobnost lymfatického metastazování je obdobná, jak je to popsáno u časného karcinomu

jícnu v předchozí kapitole. Pro pokročilý karcinom žaludku se od roku 1928 používá klasické rozdělení podle Borrmanna na I. až IV. typ (obr. 3 barevné přílohy).

Důležitá je histologická klasifikace, která podle doporučení WHO z roku 2000 rozlišuje tubulární, papilární, mucinózní, andenoskvamózní a dlaždicobuněčný adenokarcinom. Jednotlivým typům buněk podle specifických kritérií odpovídá stupeň malignity (grading G1–3), malobuněčný a nediferencovaný karcinom má klasifikaci G4 a tzv. karcinom z buněk typu pečetního prstence klasifikaci G3. Řadu let je užívána i Laurénova klasifikace, která rozlišuje dva typy nádoru. Intestinální je tvořen cylindrickým epitelem pravidelného uspořádání, nádor je poměrně ohraničený a má lepší prognózu než typ difuzní, který je tvořen nesourodými buňkami, často vzhledu pečetního prstence, je špatně ohraničený a roste infiltrativně. Podle platných klasifikačních schémat (7. vydání klasifikace nádorů AJCC z r. 2010) se karcinom žaludku zařazuje do TNM a klinických stadií (tab. 11, 12).

4.2.2 Etiologie a výskyt

Se vznikem karcinomu žaludku jsou spojovány některé prekancerózy a rizikové stavy. Již byly zmíněny větší adenomatózní polypy, chronická atrofická gastritida, morbus Ménétrier, intestinální metaplasie a rovněž stav po předchozí resekci žaludku. Mezi rizikové faktory ve výživě patří nízký příjem tuků a proteinů, příjem nasoleného a uzeného masa, zvýšený příjem nitrátů a nedostatek vitaminů A a C. Dalšími nepříznivými faktory jsou kouření a špatná kvalita vody. Řadou epidemiologických studií byl prokázán vztah mezi infekcí žaludku *Helicobacter pylori* a vznikem karcinomu žaludku, ale mechanismy, jakými infekce ovlivňuje vznik nádorů, nejsou dosud plně objasněny. Zatím proto neexistují jednoznačná doporučení pro eradikaci *Helicobacter pylori*, z této indikace mnozí vkládají větší naděje do imunizace proti této infekci. Mezi další faktory podílející se na vzniku karcinomu žaludku jsou genetické predispozice. K jeho vzniku dochází kumulací různých genetických poruch, např. aktivací ras onkogenů či nadměrnou expresí genů *c-rbB-2*. Intestinální typ nádoru vzniká na podkladě prekancerózních stavů, vlivů životního prostředí, stravování a způsobů konzervace potravy. Při zlepšování životních podmínek incidence výskytu klesá. Difuzní typ se vyskytuje stejně často v různých zemích, většinou u nositelů krevních skupin A a je pravděpodobně podmíněn genetickou predispozicí.

Karcinom žaludku je jediným nádorem, jehož incidence celosvětově klesá, přesto je v některých zemích, zejména Latinské Ameriky, Asie a východní Evropy a ve skupinách obyvatel s nižší socioekonomickou úrovní stále jedním z nejčastějších nádorů. Zvláštní situace je v Japonsku, kde přes vysoký endemický výskyt karcinomu žaludku dochází k poklesu mortality. Vysvětlením této situace je od 60. let minulého století zavedený endoskopický screening, vedoucí k efektivní léčbě časných stadií nádoru. Celosvětově snižování incidence karcinomu žaludku se však nepříčítá zlepšení léčby, ale lepšímu konzervování potravin a změně stravovacích návyků. Zjistilo se, že riziko vzniku karcinomu zvyšují potraviny

s vysokým obsahem soli a přítomností nitritu a nitrátů, naopak dieta s vysokým obsahem zeleniny a ovoce má protektivní význam.

Epidemiologické údaje týkající se výskytu nádorů žaludku v České republice jsou uvedeny v kapitole 1 Zhoubné nádory v České republice. Základní data o karcinomu žaludku, týkající se roku 2008, jsou v tab. 13.

4.2.3 Klinický obraz a diagnostika

Symptomatologie, zejména časných stadií onemocnění, je značně nespecifická. Vyskytují se necharakteristické obtíže v nadbřišku, bolesti epigastria, nauzea, nechutenství (odpor k masu), slabost, úbytek na váze. Hovoříme o tzv. syndromu malých příznaků. Teprve při pokročilejším onemocnění jsou příznaky nápadnější, bolest je větší, je výraznější úbytek na váze a krvácení do stolice. Tumor v oblasti kardie je spojen s dysfagií a u tumoru v pre-

Tab.11: TNM klasifikace nádorů

Primární nádor - T		Regionální uzliny - N		Vzdálené metastázy - M	
TX	primární nádor nelze hodnotit	NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit	MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru	N0	v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy	M0	nejsou vzdálené metastázy
Tis	karcinom in situ: intraepiteliální	N1	metastázy v 1-2 regionálních mizních uzlinách	M1	vzdálené metastázy
T1	nádor postihuje lamina propria (T1a) nebo submukózu (T1b)	N2	metastázy v 3-6 regionálních mizních uzlinách		
T2	nádor infiltruje muscularis propria nebo subserózu	N3	metastázy v 7-15 (N3a) a ve více než 16 (N3b) regionálních mizních uzlinách		
T3	nádor se šíří do subserózy (viscerální peritoneum), neinfiltruje však sousední struktury				
T4	nádor se šíří na subserózu (T4a) a do okolních struktur (T4b)				

Tab. 12: Klinická stadia karcinomu žaludku

Rozdělení do stadií			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stadium IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0,1	M0
	T4a	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N3	M0
Stadium IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2,3	M0
Stadium IV	každé T	každé N	M1

pylorické oblasti jsou příznaky z poruchy vyprazdňování žaludku, výrazné zvracení a vzednutí nadbříšku.

Rozhodujícím vyšetřením pro stanovení diagnózy je endoskopie s biopsií, která nahradila dříve užívanou kontrastní pasáž horní části zažívacího traktu baryovou suspenzí. Laboratorní vyšetření má při stanovení diagnózy jen omezený význam, nexistuje žádný specifický onkomarker pro karcinom žaludku. Pro stanovení pokročilosti onemocnění a přesného stadia choroby mají rozhodující význam zobrazovací metody, a to především endosonografie a CT vyšetření. Výpočetní tomografie umožňuje dobré posouzení perigastrické tkáně a stěny žaludku, spolehlivě zobrazuje vzdálené metastazování do jater a plic. V hodnocení vlastní stěny žaludku hraje rozhodující roli endosonografie, která umožňuje daleko lépe klasifikaci nádoru podle hloubky postižení stěny a zobrazení petriogastrických uzlin (I. kompartment) než CT. Endosonografie je zejména přínosná u scirhotické formy karcinomu, který postihuje hlavně submukózu, a nádor může být přehlédnut i při endoskopickém vyšetření. Do předoperačního diagnostického algoritmu, tak jak byl uveden, se dnes stále častěji

zařazuje i PET-CT vyšetření kombinující výhody morfologického zobrazení s detekcí nádorového metabolismu. V předoperačním stagingu detekuje zejména generalizaci, velký význam má v posouzení efektu neoadjuvantní léčby a při diagnostice recidivy a generalizace karcinomu v pooperačním sledování. Diagnostickou laparoskopii indikuje řada chirurgů před každou operací. Někdy se totiž rozpozná generalizace až při laparoskopii, přes předoperační využití neinvazivních metod, a nemocný je tak ušetřen laparotomie.

Pro diagnostiku časného karcinomu je rozhodující endoskopie a posouzení hloubky prorrůstání zkušeným patologem. Bohužel zatím u nás ani v Evropě neexistuje screening karcinomu žaludku, s výjimkou doporučení pro sledování nemocných s Barrettovým jícnem, jak je o tom pojednáno v kapitole o jícnu. Screening karcinomu žaludku je organizován pouze v oblastech s nejvyšším výskytem karcinomu žaludku v populaci. Mezi tyto země patří

Tab. 13: Epidemiologická situace ZN žaludku (C16) v ČR v roce 2008

	Muži	Ženy	Celkem
Incidence (rok 2008)			
absolutní počet	951	692	1 643
počet na 100 000 osob	18,5	13	15,7
Mortalita (rok 2008)			
absolutní počet	686	505	1 191
počet na 100 000 osob	13,4	9,5	11,4
Prevalence (k 31. 12. 2008)			
absolutní počet	2 666	2 179	4 845
počet na 100 000 osob	51,9	40,9	46,3

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

mu žaludku je rozhodující léčebnou modalitou operace, jejímž základním cílem je snaha o radikální R0 resekce, spolu s lymfadenektomií. Jedině operace skýtá nemocnému naději na vyléčení či dlouhodobé přežívání. Přes veškeré pokroky multimodální terapie zůstávají chemoterapie, radioterapie, imunoterapie a biologická léčba metodami, které mohou přežívání jen prodloužit, kurativní efekt však nenabízejí.

4.2.4 Léčba

Se zlepšující se diagnostikou časných stadií nádoru žaludku je obdobně, jak je to popsáno u karcinomu jícnu (viz kap. 3, obr. 2 barevné přílohy), dána možnost provést R0 resekci nádoru omezeného na sliznici endoskopicky. Tento výkon je možno provádět jen u dobře diferencovaných nádorů postihujících pouze sliznice a horní část submukózy (m1–3 japonské klasifikace), kde je takřka nulová pravděpodobnost lymfatického metastazování. Důležitá je úzká spolupráce histopatologa a rovněž chirurga pro možný vznik komplikace v podobě perforace stěny žaludku, která by si vyžádala chirurgické řešení. Endoskopická slizniční resekce (SMR) je vysoce specializovaný výkon terapeutické endoskopie, vyžadující speciální erudici.

4.2.4.1 Chirurgická léčba

Radikální R0 resekce, spolu s lymfadenektomií, je s výjimkou přesně definovaných časných stadií karcinomů vhodných k endoskopické léčbě jedinou kurativní alternativou s naději na dlouhodobý léčebný efekt. Cílem operace je odstranění části žaludku postižené nádorem a spádových lymfatických uzlin, spolehlivě do zdravé tkáně včetně velkého a malého omenta. Duodenum se standardně protíná asi 2 cm pod pylorem a orální resekční

Japonsko a Jižní Korea. Soustavné endoskopické vyšetřování populace v Japonsku vedlo ke zvýšené detekci časných stadií karcinomu žaludku a poklesu mortality na toto onemocnění.

Stanovení léčebného plánu a prognóza

Optimální léčebný plán a stanovení prognózy onemocnění je závislé na přesném předoperačním stanovení stadia onemocnění a o prognóze a výsledku léčby rozhoduje zásadním způsobem pokročilost nádoru. U karcino-

linie se volí podle lokalizace a histologického typu nádoru a v úvahu je třeba brát i věk a především celkový stav nemocného.

Chirurgická taktika a technika nádorů v oblasti kardie byla popsána v kapitole o karcinomu jícnu. Výkony v této oblasti by se měly provádět ve specializovaných centrech odborníky se zkušenostmi v hrudní chirurgii.

Standardními výkony pro karcinom žaludku jsou gastrektomie (ne zcela správně také nazývaná jako totální resekce žaludku) a subtotální resekce, při níž se odstraňují asi 4/5 žaludku. Přesným popisem těchto operací se zde nezabýváme, protože znalost provedení těchto operací je náplní specializace v chirurgii. Subtotální resekce je indikována u časných nádorů v aborální třetině žaludku, bez známek metastazování podél malé křiviny, u intestinálního typu nádoru zpravidla kategorie T1 a T2. Vždy by měl být dodržen bezpečný orální odstup od nádoru asi 6–8 cm. Ve všech ostatních případech je indikována gastrektomie, a to zejména u difuzních forem karcinomu bez ohledu na lokalizaci a velikost. U nádorů lokalizovaných na žaludku se jícen přerušuje asi 1–2 cm nad kardií. U subkardiálního tumoru (typ III Siewertovy klasifikace) a u tumoru kardie (typ II) je indikována rozšířená gastrektomie, kde spolu s odstraněním žaludku je transhiatálně resekován i abdominální jícen. U typu I je pak indikována subtotální ezofagektomie s resekci proximální části žaludku a součástí výkonu je i D2 lymfadenektomie. Bylo popsáno a vyzkoušeno velké množství rekonstrukcí po obou typech operací, nebylo však prokázáno, že by některá z nich byla významně výhodnější z hlediska onkologické radikality, či pozdějších funkčních výsledků. Nejčastěji se volí rekonstrukce s užitím Rouxovy kličky a po totální gastrektomii u mladších jedinců s perspektivou dlouhodobého přežívání poukazují někteří autoři na výhodu vytvoření některého typu rezervoáru.

Důležitou a nezbytnou součástí operace je **lymfadenektomie**. Nezpochybnitelný je její význam pro staging, ale význam extenzity odstranění pro přežívání je stále nezodpovězenou otázkou. Standardně je při subtotální resekci i gastrektomii prováděna lymfadenektomie I. kompartmentu (tzv. D1), což je odstranění uzlin podél velkého i malého zakřivení spolu s velkým a malým omentem. Při D2 lymfadenektomii jsou odstraněny vedle perigastrických uzlin i uzliny II. kompartmentu, které se nalézají v tuku při horním okaji pankreatu od ligamenta hepatoduodenálního přes oblast truncus coeliacus, kde se centrálně při resekci podvazuje a. a v. gastrica sinistra, až do hilu sleziny. D2 lymfadenektomie se standardně provádí v Japonsku a některých dalších asijských zemích. Ve studiích provedených v Evropě byly výsledky často protichůdné a jednoznačný význam D2 lymfadenektomie pro zlepšení onkologických výsledků nebyl zatím prokázán. Přibývá však argumentů, že D2 lymfadenektomie je přínosem oproti limitované D1 lymfadenektomii, za předpokladu, že je prováděna bez nutnosti splenektomie a distální resekce pankreatu s přijatelnou morbiditou a mortalitou. Toho se dosahuje, provádějí-li se tyto výkony ve specializovaných centrech se zkušenostmi s větším počtem pacientů. Jako kompartment III se označují uzliny podél ligamenta hepatoduodenálního až do jaterního hilu, uzliny para-

aortální a retropankreatické. Tato DIII lymfadenektomie je možná jen spolu s levostrannou pankreatektomií a splenektomií a značně rozšiřuje extenzitu výkonu a možné komplikace a dosud nebyl prokázán přínost tohoto výkonu pro dosažení lepších léčebných výsledků. Řada studií se zabývala u karcinomu žaludku i vyšetřením sentinelové uzliny. Vzhledem ke komplikovanosti lymfatické drenáže žaludku má tato metoda v této lokalizaci stále spíše experimentální charakter a na základě tohoto vyšetření nelze ustoupit od provedení lymfadenektomie. Vyšetření tak přispívá pouze ke zpřesnění stadia onemocnění.

Názory na **splenektomii** se oproti minulosti změnily a paušální odstranění sleziny se nedoporučuje. Indikací ke splenektomii je pouze přímé prorůstání tumoru do hilu sleziny či postižení uzlin v této oblasti a dále poranění sleziny při operaci, pokud se nedaří krvácení zastavit. Prevencí krvácení ze sleziny je její podložení rouškami, čímž se uvolní tah v ligamentu gastrolienálním a usnadní se bezpečná skeletizace žaludku v oblasti sleziny. Léčba karcinomu v pahýlu žaludku po předchozí resekci má stejné zásady jako chirurgie primárního karcinomu žaludku.

Je-li již z předoperačního vyšetření zjevné, nebo to zjistíme až při operaci, že není možné provést R0 resekci, je třeba zvážit oprávněnost a potřebu **paliativního výkonu**. Při porušené evakuaci žaludku je indikována gastroenteroanastomóza. Většinou se preferuje zadní retrokolická spojka. Obstrukce v oblasti kardie se dnes řeší stentováním a tento miniinvasivní výkon parakticky zcela nahradil gastrostomii. Rozporuplné jsou názory na paliativní resekci či gastrektomii. Jednoznačně je indikována jen při jinak neztižitelném krvácení z nádoru. Se zlepšujícími se výsledky po resekci žaludku, s poklesem operační morbiditativy a letality se zdá, že riziko těchto paliativních resekcí je srovnatelné s probatorními laparotomiemi a založením gastroenteroanastomózy při dosažení asi dvojnásobné délky přežívání. Toto prodloužení však nebývá větší než 4 až 6 měsíců a jen ojediněle je doba přežívání delší. Rozsáhlejší multiviscerální resekcce jsou výjimečně oprávněné tam, kde tím dosáhneme R0 resekce a výkon je pro nemocného únosný. Ve vybranných centrech, častěji mimo Evropu se užívá při karcinóze peritonea kombinace peritonektomie s intra-peritoneální aplikací cytostatika, zatím však tento výkon nelze doporučit k širšímu využití. Stejně tak resekcce jaterních metastáz u karcinomu žaludku patří zatím spíše k výjimečným výkonům, jejichž přínos pro nemocné čeká na zhodnocení.

Laparoskopie se dnes často využívá ke zpřesnění stagingu. Řada chirurgů zahajuje každou operaci laparoskopií, aby vyloučili generalizaci, zejména karcinózu peritonea, a v případě pozitivního nálezu tak nemocného ušetříme laparotomií. Zkušenými laparoskopickými chirurgy jsou dnes proveditelné jak paliativní, tak radikální operace při karcinomu žaludku, při splnění všech onkologických požadavků, jako u otevřené operace. Výkon je možno provést laparoskopicky celý, či jen jeho určitou fází (laparoskopicky asistovaná operace). Výhodou tohoto postupu jsou obecné přednosti miniinvasivních výkonů (menší bolest, kratší hospitalizace a rekonvalescence atd.). K nevýhodám patří delší operační čas, větší finanční náročnost a nutnost vysokého stupně erudice chirurga v laparoskopii.

Časné výsledky chirurgické léčby a komplikace

Zlepšení operační techniky a taktiky a pooperační péče vedlo v posledních desetiletích k výraznému zlepšení pooperační morbidity a letality. Pooperační úmrtnost je ve specializovaných centrech udávána mezi 2–5 %, a se stoupající extenzitou výkonu vzrůstá. Mezi nejobávanější komplikace patří dehiscence anastomózy – u ezofagojejunální spojky je průměrný výskyt 5–8 %, u gastrojejunálních anastomóz bývá výskyt nižší kolem 2 %. Léčba závisí na rozsahu dehiscence. Základem konzervativní terapie je parenterální výživa, nazogastrická sonda a podání antibiotik. Podobně jak je to popsáno u jícnu, se užívá i miniinvasivních postupů, především samoexpanzibilních krytých stentů. Chirurgická revize je nezbytná při mediastinitidě, peritonitidě a příznakách sepse. Uzávěr dehiscence či založení nové anastomózy nemá vysokou úspěšnost a často je nutné se spokojit jen s drenáží. Letalita této komplikace zůstává stále vysoká, kolem 50 %. Méně častou komplikací je dehiscence duodenálního pahýlu. Názory na léčbu se různí, ale převažuje spíše konzervativní postup se zevní drenáží píštěle a u některých pacientů byl prokázán příznivý účinek podání somatostatinu a jeho derivátů.

Nižší letalitu a pooperační morbiditu vykazují specializovaná centra s vyšším počtem prováděných operací. Princip high volume nepochybně sehrává svou roli i v chirurgii karcinomu žaludku. Frekvenci primárních operací pro karcinom žaludku na chirurgických pracovištích v České republice podle dat z NOR ukazuje graf 4 v barevné příloze. Z toho je patrné, že frekvence těchto operací na většině chirurgických oddělení je velmi malá a alespoň deseti operací ročně dosahují sotva dvě desítky pracovišť. V koncentraci této specializované péče jsou u nás tedy značné rezervy.

Dlouhodobé výsledky

Výsledek léčby je rozhodujícím způsobem ovlivněn pokročilostí nádoru v době stanovení diagnózy a zahájení léčby. Celosvětově udávané výsledky léčby se neliší od údajů v ČR, získaných z databáze NOR. Ze srovnání období let 2000 až 2003 a let 2004 až 2007 je patrné, že k významnějšímu zlepšení léčebných výsledků došlo pouze u 1. stadia onemocnění (graf 5 v barevné příloze).

4.2.4.2 Multimodální léčba

Jedinou kurativní léčbou karcinomu žaludku je chirurgická resekce. Bohužel i po R0 resekci dochází ve vysokém procentu k lokální recidivě či generalizaci. Dále je velký počet nemocných diagnostikován až v pokročilém stadiu, kdy je předpoklad radikální resekce malý, či je předem vyloučen. Multimodální terapie zahrnuje kromě operace chemoterapii, radioterapii, imunoterapii a biologickou léčbu. Tyto léčebné postupy, i když nemají kurativní efekt, mohou zlepšit operabilitu, délku přežívání a kvalitu života.

V poslední době přibývá dat z randomizovaných studií využívajících různé multimodální léčebné postupy. V praxi je často obtížné určit, pro které pacienty bude multimodál-

ní léčba přínosem. Obecně lze uvést, že přibývá dat podporujících volbu neoadjuvantní chemoterapie u lokálně pokročilého karcinomu žaludku a dat podporujících prospěšnost adjuvantní chemoradioterapie u pokročilých nádorů, kde nebylo dosaženo optimální operační radikality. Česká onkologická společnost vydává každoročně inovované doporučené farmakoterapeutické postupy pro léčbu solidních zhoubných nádorů. Pro novotvary žaludku (C16) jsou v 15. vydání Modré knihy České onkologické společnosti (2012) uvedena tato doporučení:

Tis, T1a, T1b, N0, M0

Primární léčba je chirurgická, následně sledování.

T2-4 nebo N+ M0, potenciálně resekabilní karcinom žaludku a gastroezofageální junkce

- Perioperativní chemoterapie nebo primárně chirurgická léčba. Cílem je R0 resekce. Perioperativní chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací. Efektivitu neadjuvantní chemoterapie na bázi 5-FU8/ cisplatina prokazují výsledky tří randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD). Standardem je nyní režim ECF perioperačně (3 cykly před a 3 cykly po operaci nebo ECX).

- Nádory TN0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím 5-FU a leukovorinu nebo ECR v případě perioperační chemoterapie. Bez přítomnosti rizikových faktorů dále sledování.

- T3, T4 nebo N+: po radikální operaci chemoradioterapie s využitím 5-FU a leukovorinu (studie Intergroup trial INT0116 update po 10 letech, ASCO 2009, prokázala zlepšení OS (HR = 1,32) a DFS (HR = 1,51), nebo ECR v případě perioperační chemoterapie).

- Adjuvantní chemoradioterapie – studie f. III ARTIST – subanalýza pacientů s N+, ale po D2 lymfadenektomií!!!, prokázala, že adjuvantní CHT/RT (kapecitabin + cDDP plus RT), signifikantně prodlužuje 3leté DFS srovnání s CHT.

- Po radikální resekci, včetně D2 lymfadenektomie, adjuvantní chemoterapie oxaliplatin + kapecitabin (XELPX) 8 cyklů.

- Léčebnou alternativou lokálně pokročilých adenokarcinomů distálního jícnu a gastroezofageální junkce je předoperační chemoradioterapie. Sekvenční předoperační terapie = indukční chemoterapie, následována chemoradioterapií a poté chirurgie: CHT + CHT/RT u karcinomů GEJ a distálního jícnu, viz výsledky studie fáze III Stah et al a výsledky studie RTOG 9904. Sekvenční léčbou dosažen vyšší počet R0 resekcí.

Stadium IV (T1-4 N0-3 M1)

Paliativní chemoterapie zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s BSC. Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferuje se kombinovaná léčba na bázi fluorouracilu a cisplatinu. Z dalších cytostatik je možno použít epirubicin, docetaxel, etoposid, irinotekan. Preferuje se účast v klinické studii. Neexistuje standardní chemoterapie 2. linie.

Chemoterapie 1. linie

Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na flurouracilu a cisplatině, trojkombinace je rezervována pro pacienty v dobrém fyzickém stavu. Kapecitabin – efektivita a dobrá tolerance byl prokázána ve studiích fáze III (REAL-2 A ml 17032). Recentní metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuální 5-FU, Ve studii REAL-2 byla prokázána také srovnatelná účinnost režimů ECF, ECX, EOX, EOF. Kombinace s oxaliplatinou EOX vs ECF prokázala prodloužení OS (11,2 vs 9,9 měs., HR 0,80, 95% CI 0,66–0,97, $p=0,02$), substituce oxaliplatinou vedla ke snížení počtu tromboembolických příhod. Kombinace FLO vs FLP neprokázala prodloužení OS, ale signifikantně nižší toxicitu a ve skupině pacientů nad 65 let vyšší RR, PFS a prodloužení OS.

Cílená biologická léčba 1. linie

Trastuzumab v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

Trastuzumab by měl být podáván pouze pacientům s metastazujícím zhoubným onemocněním žaludku, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2. Všichni pacienti musejí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ a/nebo IHC2+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Trastuzumab byl u této podskupiny pacientů zaregistrován na základě výsledků klinické studie ToGA. Trastuzumab je indikován v nasycovací dávce 8 mg/kg a pokračující 6 mg/kg v případě tří denního podání, a v dávce 6 mg/kg, a pokračující dávce 4 mg/kg v případě 2týdenní aplikace. V případě průkazu amplifikace a nepředléčenosti trastuzumabem v 1. linii je možné ho použít v linii druhé.

Chemoterapie 2. linie

Režimy na bázi irinotekanu možno použít u pacientů s prokázanou chemorezistencí či intolerancí platinového derivátu. Studie fáze III prokázala efektivitu irinotekanu a/nebo paklitaxelu u pokročilého onemocnění refrakterního ke kombinaci fluorouracilu s cisplatinou.

Paliativní biologická léčba ascitu

Katumaxomab (REMOVAB) je trojfunkční hybridní monoklonální protilátka, která je specificky zaměřena proti adhezivní molekule epitelových buněk (EpCAM) a antigenu CD3.

REMOVAB je indikován k intraperitoneální léčbě maligního ascitu u pacientů s EpCAM pozitivními karcinomy, kde není k dispozici standardní terapie nebo již není dále použitelná.

Literatura

1. Allum W, Garofalo A, Degiuli M, Schuhmacher CH. The first European Union Network of Excellence for Gastric Cancer conference, Rome, Italy, April 2008. *Gastric Cancer*. 2009;12: 56–65.
2. de Manzoni G, Roviello F, Siquini W, editors. *Surgery in the Multimodal Management of Gastric Cancer*. Milan: Springer; 2012.
3. Gatěk J, Petruželka L. Současný pohled na diagnostiku a léčbu karcinomu žaludku. *Praktický lékař*. 2009;89(4): 178–184.
4. Lordick F, Siewert JR. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*. 2005;8:78–85.
5. Meyer HJ, Buhr HJ, Wilke H. *Management des Ösophagus- und Magen karzinoms*. Berlin Heidelberg: Springer; 2004.
6. Ninger V. Laparoskopické operace pro karcinomu žaludku. *Rozhl Chir*. 2012;91(8):454–456.
7. Peters JH, DeMeester TR, editors. *Minimally invasive surgery of the foregut*. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc.; 1995.
8. Sedláčková M a kol. *Infekce Helicobacter pylori*. Praha: Maxdorf; 1996.
9. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, editors. *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische chirurgie*. Heidelberg: Springer; 2006.
10. Šimša J. *Karcinom žaludku. Lymfadenektomie a detekce sentinelové uzliny*. Praha: Maxdorf; 2006.
11. Šimša J, Šmejkal P. Chirurgická léčba karcinomu žaludku. *Rozhl Chir*. 2012;91(8):446–448.
12. Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I, editoři. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. Praha: Galén; 2005.
13. Šmejkal P, Šimša J. Chirurgická léčba nádorů gastroezofageální junktce. *Rozhl Chir*. 2012;91(8):449–453.
14. Urban O. Endoskopická léčba časného karcinomu žaludku. *Rozhl Chir*. 2012;91(8):442–445.
15. Vyzula R, editor. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vydání, Brno: Masarykův onkologický ústav Brno; 2012.

5 Hepatobiliopankreatická chirurgie

(M. Ryska)

Hepatobiliopankreatická oblast (HPB) patří z hlediska abdominální onkochirurgie pro chirurga k nejsložitější, a to z hlediska nároků na znalosti anatomické a patofyziologické a také z hlediska operační techniky. Podmínkou současné poměrně nízké časné mortality operačních výkonů je úzká spolupráce s anesteziology a z hlediska komplexní léčby spolupráce v rámci multioborových týmů s onkology, gastroenterology, radiology a patology. Funkční multioborový tým je jednoznačnou podmínkou dobrých výsledků a cost/benefit léčby. HPB chirurg se v České republice setkává především s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu a s pacienty s nádorovým postižením pankreatu, především adenokarcinomem. Méně často operuje nemocné s primárním nádorem jater, většinou s hepatocelulárním, méně často s cholangiocelulárním karcinomem. S dalšími indikacemi, jako např. se stenózujícími maligními tumory extrahepatických žlučových cest a s některými malignitami pankreatu indikovanými k operační léčbě, se setkává vzácněji.

Vzhledem ke složitosti problematiky, vysokým nárokům na specializaci zdravotnického personálu, poměrně vysokým nákladům na léčbu a častému výskytu pooperačních komplikací je vhodné tyto nemocné ošetřovat v centrech, která jsou schopna léčit pacienta komplexně, a to včetně adekvátního ošetření vzniklých komplikací. Tato pracoviště se starají o pacienta i po ukončení léčby v rámci speciálních dispensářů. V této kapitole pojednáme o léčbě nejčastěji se vyskytujícími malignit této oblasti – jaterních sekundarit kolorektálního karcinomu a karcinomu slinivky.

5.1 Léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

Současná efektivní léčba nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu je komplexní a zahrnuje:

- diagnostiku se stanovením rozsahu postižení (zobrazovací vyšetření tumorózní markery, genetické vyšetření aj.),
- rozhodnutí multioborového týmu o léčbě nemocného na základě personalizovaného přístupu a její realizace (klinická onkologie, onkochirurgie, invazivní radiologie, anestezie a intenzivní péče, patologie aj.),

– dispenzarizaci nemocných. Další vedení nemocného multioborovým týmem v rámci dispenzáře umožňuje včas reagovat na eventuální vznik recidiv nádoru jak v játrech, tak extrahepatálně. V této dlouhodobé péči je podstatná i psychologická podpora pacienta ze strany týmu, vědomí nemocného, že je o něj kvalitně postaráno.

5.1.1 Diagnostika

V rámci stanovení stagingu primárního onemocnění KRK je prováděno obvykle US vyšetření jater a rentgenové vyšetření plic. Pacient po ošetření primárního ložiska KRK má být zařazen do dispenzáře s protokolem detekce jaterních metastáz (CEA, US). V případě nálezu synchronních či metachronních metastáz je v současné době doporučeno skupinou EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastase) provést vysoce kvalitní kontrastní CT (MR) vyšetření, které umožňuje nejen s více než 90% senzitivitou a specificitou detekovat jaterní metastázy, jejich lokalizaci a velikost, ale také zobrazit struktury jaterního hilu a jater (arteriální a venózní přítok, venózní odtok a průběh žlučovodů).

Navíc lze provést CT volumetrii pro kvalifikovaný odhad předpokládaného objemu ponechaného jaterního parenchymu. PET/CT je indikováno selektivně [1]. Intraoperační US (lépe CE-US) je standardním vyšetřením, které může výrazně pomoci provedení operačního stagingu jaterního postižení.

5.1.2 Rozhodnutí multioborového týmu o léčbě nemocného na základě personalizovaného přístupu

Léčebné možnosti se odvíjejí od léčebného záměru. S kurativním cílem lze primárně postupovat u přibližně 20 % nemocných, a to v případě limitovaného metastatického postižení omezeného na játra nebo plíce. U těchto nemocných je nejefektivnějším postupem radikální resekce metastáz (obr. 4–6 barevné přílohy) v kombinaci s perioperační nebo adjuvantní protinádorovou léčbou. U nemocných primárně neresekabilních je třeba zvážit možnost konverze podáním systémové protinádorové terapie s cílem dosažení resekability ve více než 25 %. Tento postup hodnotíme jako potenciálně kurabilní. U nemocných s rozsáhlejším víceorgánovým metastatickým neresekabilním postižením nebo tam, kde se konverze nezdařila, je cílem léčby zlepšení kvality života a prodloužení doby přežití při minimu nežádoucích účinků.

5.1.2.1 Radikální léčba nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu

KRK se nejčastěji šíří do paraaortálních uzlin, diseminuje do jater a u části nemocných do plic. Uvádí se, že cca 25 % nemocných s KRK má v době stanovení diagnózy primárního nádoru již jaterní metastázy (synchronní), u dalších 30–35 % se vyvinou, většinou v průběhu následujících 12–24 měsíců, metastázy metachronní [2].

Aktivní přístup a resekce jater pro metastázy KRK se provádějí celosvětově více než pět desetiletí, na našich pracovištích více než 30 let. Posun v posledních dvou desetiletích lze charakterizovat tendencí k multioborovému přístupu s pozitivním dopadem na efektivitu léčby a bezpečnost pacienta.

5.1.2.1.1 Primární resekce jaterních metastáz s adjuvantní systémovou terapií

Přibližně u 20 % nemocných s jaterními metastázami KRK lze provést jaterní resekci primárně. Současná perioperační mortalita těchto výkonů se pohybuje mezi 1–2 % s pěti-letým přežíváním dosahujícím 50 % [3]. Tyto výsledky jsou dány zlepšenou onkologickou radikálností operačního výkonu a kvalitní perioperační péčí. Cílem současné jaterní chirurgie je provést resekci jaterních metastáz R0, tj. odstranit veškerou nádorem postiženou tkáň, a provést adekvátní lymfadenektomii v průběhu jaterního pediklu.

Standard jaterní resekce v současné době neexistuje, nicméně z technického hlediska je nutné dodržet následující konsensuálně přijatá pravidla:

A – ponechaná část jater, tzv. RLV (remnant liver volume), nesmí klesnout pod 20 % původního objemu (obr. 4 barevné přílohy), při chronickém jaterním onemocnění nebo předcházející neadjuvantní (bio)chemoterapii pod 40 % (obr. 7 barevné přílohy),

B – v průběhu resekce je nutné ponechat jaterní pedikl a jaterní žílu na straně ponechaného jaterního laloku, tj. zajistit funkční krevní oběh (a. hepatica, v. portae a v. hepatica) a biliární drenáž (obr. 8 barevné přílohy).

V současné době se nepovažuje za absolutní kontraindikaci k výkonu mnohočetnost ložisek či jejich bilobární lokalizace. Také přítomnost resekovatelných plicních metastáz, které se vyskytují u 8 % nemocných s JMKRK, není absolutní kontraindikací resekce jater. Během operačního výkonu je vhodné omezit na minimum jak ischemicko-reperfuční poškození jater, tak i krevní ztrátu. Perioperačně podávaná krevní transfuze je nezávislým negativním faktorem dlouhodobého přežívání.

Po samostatném resekcčním výkonu se u 55–65 % objeví recidiva. Je proto žádoucí doplnit chirurgický výkon léčbou farmakologickou. V multicentrické analýze bylo prokázáno, že CHMT, aplikovaná před nebo pooperačně, významně prodlužuje přežití bez recidivy onemocnění (relaps-free survival, RFS) a zvyšuje pětileté přežívání až k 60 % [4].

V posledním období nachází své příznivce postup, kdy u nemocného s jaterními metastázami KRK bez známek krvácení či stenózy, která by vyvolala příznaky subileózního až ileózního stavu, se nejprve provede resekce jater a teprve v druhé době resekce střeva či konečníku pro KRK [5]. Předběžné výsledky tohoto postupu jsou slibné. Autoři vidí výhodu v tom, že jaterní parenchym není před resekcí tangován chemoterapií, která je podávána v rámci adjuvance až po provedeném jaterním výkonu. Dobrým důvodem pro tento postup může být skutečnost, že postižená jaterní tkáň metastatickým procesem ohrožuje pacienta více než tumor primární.

5.1.2.1.2 Perioperační systémová terapie s resekcí jater

Studie EORTC Intergroup trial 40983 prokázala přínos neoadjuvantní chemoterapie před resekcí u nemocných s resekabilním JMKRK ve srovnání s pouhou resekcí z hlediska tříletého hodnocení tzv. progression free survival, PFS [6]. Nicméně v pětiletém horizontu již významný rozdíl zaznamenán nebyl. Některé další studie tyto závěry potvrdily.

Při podávání perioperační CHMT je třeba zvažovat nežádoucí projevy hepatotoxicity, které podávání předoperační systémové léčby limitují. Režimy s oxaliplatinou jsou spojeny s vyšší četností veno-okluzivního onemocnění s projevy hemoragických nekrotů a vznikem degenerativní nodulární hyperplazie (tzv. „blue liver“). I když tyto změny zásadně neovlivňují perioperační mortalitu, mohou vést k většímu pooperačnímu krvácení. Podávání irinotekanu je spojeno s vyšší četností výskytu steatózy a steatohepatitidy a může již pooperační mortalitu negativně ovlivnit. Přidání cíleně působících monoklonálních protilátek (bevacizumab, cetuximab) významně nežádoucí účinky předoperační léčby neovlivní. Nicméně bevacizumab ovlivňující angiogenezi vede ke zvýšené krvácivosti při výkonu a může i narušit jak regenerační procesy v ponechaném jaterním parenchymu, tak i procesy hojení operační rány. Je proto doporučováno dodržet minimálně 5týdenní interval mezi ukončením podávání bevacizumabu a resekčním výkonem.

Je prokázáno, že podávání 9 a více cyklů CHMT vede k vyššímu výskytu sinusoidálního poškození (steatohepatitida) ve srovnání s menším počtem cyklů (26 % vs. 42 %). Obdobný byl i výskyt jaterní insuficience (4 % vs. 11 %). Prodloužená doba chemoterapie je nezávislým prediktorem rizika pooperační jaterní insuficience. Rozhodnutí o indikaci perioperační systémové léčby u primárně resekabilních jaterních metastáz je tak stále kontroverzní.

5.1.2.1.3 Konverzní protinádorová terapie s resekcí jaterních metastáz

Primárně 80 % nemocných s jaterními metastázami KRK je neresekabilních. Část nemocných je však po neoadjuvantní přípravě potenciálně konvertibilní a resekční jaterní výkon je možné provést. Zbýlá část nemocných, přibližně 50 % z celkového počtu nemocných s JMKRK, je nekonvertibilních. U nich je indikována léčba paliativní s cílem prodloužení doby do progresse onemocnění za přijatelné kvality života. U potenciálně konvertibilního pacienta je cílem dosáhnout downsizingu patologického nálezu na játrech a umožnit tak „kurabilitu“, tj. pomocí indukční systémové terapie dosáhnout resekability. Možnost konverze iniciálně neresekabilního onemocnění byla poprvé studována H. Bismuthem již v devadesátých letech minulého století, později jeho žákem R. Adamem [7]. Nyní se uvádí, že až u 25–33 % nemocných s iniciálně neresekabilním metastatickým procesem je možné následně provést kompletní resekci. Na základě analýz klinických studií kombinujících chemoterapii s cílenou biologickou léčbu se ukazuje tento postup jako více účinný. Není nutné vyčkávat na nejlepší objektivní léčebnou odpověď. Chirurgický výkon by měl být indikován ihned, jakmile je stav posouzen jako chirurgicky řešitelný. Kompletní regrese činí chirurgický výkon z topografického hlediska složitějším, ne-li neproveditelným. Při-

tom vymizení metastázy zjištěné při zobrazovacím vyšetření, tzv. DLM (disappeared liver metastases), není totožné s vymizením patologického ložiska. Proto u těchto nemocných, kteří nepodstoupí resekční výkon, je vysoké riziko rekurence. Někteří proto doporučují častěji pacienta kontrolovat pomocí zobrazovacích metod a trendu tumorózních markerů, či aplikovat lokoregionální protinádorovou léčbu. Na druhé straně prodloužení doby podávání (B)CHMT může vést k toxickému poškození jaterního parenchymu. Typ (B)CHMT má větší vliv na dosažení objektivní léčebné odpovědi než celková doba podávání.

5.1.2.1.4 Etapové výkony, opakované resekční výkony

U nemocných s lokalizací metastatického ložiska v pravém laloku jaterním, u kterého je resekce jater kontraindikována pro nedodržení dostatečného FLR, lze zvažovat v první fázi provedení portální venózní embolizace (PVE). Po kontrolní CT volumetrii, která prokáže následnou dostatečnou hypertrofi levého jaterního laloku, lze indikovat resekční výkon [8]. Standardně je doporučováno zachovat interval 4 týdny. V případě, že se prokáže, že játra regenerují rychleji než zjistitelně hypertrofují, lze uvažovat o intervalu významně kratším (obr. 9 a,b barevné přílohy).

Vedle PVE lze v případě potřeby kombinovat resekční výkon s ablativním výkonem, většinou radiofrekvenčním (RFA – radiofrekvenční ablace), při kterém lze doplnitelně destruovat buď tumorózní tkáň v oblasti resekční plochy, nebo v ponechaném jaterním parenchymu.

U více než poloviny nemocných lze v průběhu pooperačního dispenzáře pozorovat rekurenci v ponechané části jaterního parenchymu. V těchto případech je neefektivnější léčebnou metodou opakovaná resekce s výsledkem, který se z hlediska přežívání příliš neliší od primárního resekčního výkonu.

5.1.2.2 Paliativní léčba

U nemocných, u kterých nelze provést primární resekci jater, nebo u primárně neresekabilních nemocných, u kterých nedošlo ke konverzi po podání systémové (bio)chemoterapie – většinou do 6 měsíců –, je indikována paliativní léčba. Karnofskyho index by neměl být nižší než 60 %. Tito pacienti by neměli být vyřazováni z dispenzáře a měla by být zajištěna symptomatická terapie.

Podávání paliativní systémové terapie se řídí protokoly uvedenými v pravidelně aktualizovaných „Zásadách cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění“ tzv. Modré knize České onkologické společnosti (www.linkos.cz).

5.1.3. Dispenzarizace

Dispenzarizace nemocných znamená pro pacienta po ošetření KRK či jaterních či extrahepatických sekundarit kontroly v pravidelných intervalech stanovených dispenzarizačním protokolem (kontrola hladin tu markerů, US jater, RTG plic, koloskopie).

5.1.4. Poznámka k léčbě nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu v České republice

Nejefektivnější léčbou u nemocného s jaterními metastázami KRK je provedení radikální resekce metastáz s podáním systémové protinádorové terapie. Retrospektivní studie [9] na velkém souboru nemocných prokázala, že pětiletého přežití se po resekčním výkonu dožilo 55,2 % pacientů v porovnání s 19,5 %, kteří operaci neprodělali. Operabilita se proto jeví jako zásadní prognostický faktor dlouhodobého přežívání.

Nicméně v současné době není v naší republice mnohdy chirurgický výkon zvažován a pacient dostává systémovou léčbu primárně již jako paliativní. Svědčí pro to výsledky opakovaných dotazníkových akcí z let 2000 a 2008: chirurgická intervence byla provedena u méně než 50 % nemocných indikovaných primárně k radikální jaterní resekci. Je proto velmi pravděpodobné, že v léčbě u více než poloviny těchto nemocných se v České republice v současné době nepostupuje v souladu se současnými poznatky lékařské vědy [10]. Pomocí může být klinický standard pro diagnostiku a léčbu nemocných se sekundárním zhoubným onemocněním jater, především KRK z roku 2011 [11].

5.2 Chirurgická léčba karcinomu pankreatu

Adenokarcinom pankreatu (CP) tvoří 90 % malignit tohoto orgánu. Zbytek připadá na vzácné primární tumory, malignizované cystické tumory pankreatu, neuroendokrinní tumory a sekundární metastatická postižení. V širším klinickém pohledu lze mezi malignity hlavy pankreatu počítat i karcinom distálního žlučového a maligní ampulom. Neboť ač jsou jiného tkáňového původu, vyžadují shodnou chirurgickou terapii a přístup. Ampulom má oproti CP a karcinomu žlučových cest výrazně lepší prognózu.

Nepříznivým faktem zůstává, že resekabilních je jen asi 20 % nemocných s CP. I u těchto pacientů se doba přežití pohybuje jen mezi 11 a 18 měsíci. U neoperovaných je to asi třetina této doby. Jedním z možných vysvětlení je, že karcinom, který se vyvíjí pomalu v průběhu deseti let, léčíme až v jeho terminální fázi, kdy je třeba toto onemocnění chápat jako systémové, nikoli pouze jako onemocnění lokoregionální.

5.2.1 Incidence, screening a stadium onemocnění

Česká republika se ve výskytu CP nachází na 6. místě v Evropě. Absolutní počet nemocných neustále narůstá. Ročně je u nás v posledních letech zaznamenáno 1700–1750 nových případů, poměr mužů a žen je 2:1, průměrný věk je 60 let (podle údajů NOR ČR z roku 2007 – www.svod.cz).

Vzhledem k tomu, že doposud nebyly stanoveny vhodné markery onemocnění, screening časných stadií CP nelze provádět. U části nemocných lze zaznamenat předcházející nově vzniklý diabetes a zvýšení sérových hodnot Ca 19-9. Diagnostický přínos ale hodnota Ca 19-9 nemá, neboť zvýšené hladiny nacházíme i u jiných, zčásti i benigních onemocnění. Pozdní diagnózu potvrzuje i zastoupení jednotlivých klinických stadií, kdy převažuje

IV. stadium (70 %) s rostoucím meziročním trendem a malé počty ostatních stadií se stabilními počty.

Resekabilní jsou vždy tumory ve stadiu I. a II., resekalita ve III. stadiu je určena typem vaskulární invaze. Obecně je akceptováno, že angioinvaze nádoru do portomezenterického konfluens není kontraindikací k resekcí a odstranění tohoto segmentu nebo části žilní stěny přináší stejné výsledky jako resekcí provedené u tumorů bez angioinvaze. Oproti tomu angioinvaze do arteria hepatica communis, truncus coeliacus či do arteria mesenterica superior je chápána jako znak lokální pokročilosti onemocnění a resekcí výkony u takových tumorů většinou nepřinášejí očekávané výsledky.

5.2.2 Symptomy onemocnění

CP je v 80–90 % lokalizován v hlavě. Tato lokalizace je spojena s obstrukčním ikterem a s nálezem dilatace extrahepatálních a později i intrahepatálních žlučových cest. Omezení odtoku žluči vede také k bezbolestnému zvětšení žlučníku, který může být i v podobě hydrospu hmatný – Courvoisierovo znamení. Často nalézáme u operovaných pacientů známky chronické cholecystitidy. Někdy může být prvním projevem akutní cholangitida s Charcotovou triádou (febrilie, ikterus, třesavka) a sepsí. Analogií uzávěru žlučových cest je uzávěr pankreatického vývodu, jenž může vyústit i v akutní pankreatitidu obstruktivní etiologie. Je proto vždy nutné uvažovat o takové příčině v diferenciální rozvaze etiologie pankreatitidy. Zejména pak u starších nemocných bez anamnézy abúzu nebo etylického excessu a bez průkazu cholelitiázy. Ostatní nespecifické příznaky jako bolesti v zádech, horní dyspepsie, nechutenství a váhová redukce, přivádějí pacienta k lékaři zpravidla ve stadiu lokálně pokročilého onemocnění, nebo dokonce generalizace. To je důvodem, proč většina nemocných s CP těla a kaudy pankreatu jsou neresekalibilní. Růst tumoru relativně vzdáleného od intrapancreatické části žlučového nevede dlouho nebo vůbec k obstrukci žlučovodů a bolest s dyspepsií tak zůstávají jedinými symptomy.

V poslední době je diskutována problematika vztahu CP a nově vzniklého diabetu. Je zjevné, že u významné skupiny nemocných (cca 60 %) se několik měsíců až let před manifestací tumoru nově objeví porucha glukózové tolerance, respektive diabetes mellitus, který je z patofyziologického hlediska průnikem diabetu 1. a 2. typu. Diabetes figuruje jako příznak poruchy funkce ještě předtím, než dojde k manifestaci strukturální. Využití tohoto zjištění pro screening CP komplikuje skutečnost, že jen malá část nově vzniklých diabetiků onemocní CP. Jde tedy o příznak s velmi nízkou specifičtostí a bez určení charakteristické podskupiny vhodné pro screening CP nemá zatím větší diagnostický přínos.

Pro obtížně diagnostikovatelná raná stadia svědčí i to, že více než dvě třetiny nemocných mají v době stanovení diagnózy postiženy regionální uzliny, třetina má metastatické postižení jater, u poloviny nemocných je diagnostikována angioinvaze. Každý desátý nemocný má diseminaci nádoru po peritoneu [12].

Nízké zastoupení I. a II. stadia v důsledku nespecifických a pozdních příznaků je příčinou toho, že ve vyspělých zemích je možné provést radikální resekci pouze u 20 % těchto nemocných. Zbylým 80 % pacientů je možné poskytnout paliativní léčbu v podobě definitivní drenáže žlučového (metalický stent) v případě obstrukce, a to většinou endoskopicky nebo transhepatálně s menším komfortem pro pacienta. Ve specifických případech je možné provést derivaci žlučových cest chirurgicky. Zvážit možnost podání paliativní chemoterapie a poskytnout účinnou analgetickou léčbu. V případě silných bolestí je možné provedení neurolyzy nebo paliativní analgetické radioterapie.

5.2.3 Stanovení stadia onemocnění a indikace k léčbě

Časná stadia jsou vesměs diagnostikována náhodně, incidentálně u asymptomatických nemocných. Rutinně užívaná abdominální ultrasonografie, která může takovou patologii odhalit, přesnější zobrazení se stanovením stagingu neumožňuje.

Klíčové pro zhodnocení lokálního nálezu a resekability je CT vyšetření provedené podle standardního protokolu (max. 1 mm řezy, 3 kontrastní fáze: parenchymatózní, arteriální, portální) bez použití orálně podané kontrastní látky. Nesplňuje-li primární CT vyšetření provedené v rámci stanovení základní diagnózy tato kritéria, pak je nutné je ke správnému stanovení stagingu opakovat. Kromě vyhodnocení lokálních charakteristik tumoru (velikost, lokalizace, vztah k tepnám a žilám) nám přináší informaci o přítomnosti sekundarit, volné tekutiny v dutině břišní, nebo ložiskovém poškození peritonea, o známkách generalizace nemoci a neresekabilitě (obr. 10–12 barevné přílohy). Podobné možnosti má i vyšetření MR.

Druhým zásadním vyšetřením stagingu je endosonografie (EUS) doplněná o tenkojehlovou aspirační biopsii (FNAB). Kromě lokalizace a velikosti tumoru je endosonografie přínosná v hodnocení žilní a tepenné angioinvasi, zvláště je-li použito dopplerovské mapování krevního toku. FNAB může potvrdit suspekci na malignitu (obr. 13–15 barevné přílohy). Není však podmínkou indikace k operačnímu řešení. Naopak podstatná je histologická verifikace u neresekabilních tumorů, která podmiňuje podání paliativní chemoterapie. CT a EUS tvoří základní rámec hodnocení stadia onemocnění a resekability. CT a MR jsou vzájemně zastupitelná a není nutné je provádět obě současně.

Endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografii (ERCP) nelze v současné době považovat za diagnostický prostředek. Nepodává informaci o velikosti tumoru nebo angioinvasi, nicméně umožňuje ošetřit obstrukci žlučových cest zavedením duodeno-biliární drenáže. Přítomnost ikteru však nezvyšuje operační riziko. Navíc pacient se zavedeným stentem je více pooperačně ohrožen komplikacemi. Proto některá pracoviště ustupují od předoperační derivace žlučových cest (není-li přítomna cholangioitida). Podmínkou takového postupu je krátká čekací doba na operaci.

Pozitronová emisní tomografie (PET) může být přínosná s cílem detekce diseminace onemocnění, nicméně v současné době není uváděna v rámci standardního vyšetřování.

U všech nemocných s CP je nutné před zahájením léčby provést v rámci multioborového týmu staging, který je u větší části nemocných, u kterých není indikována chirurgická léčba, de facto definitivní, u menší části předoperační.

Celé období vyšetřování nemocného s podezřením a následně prokázáním diagnózy CP se stanovením léčebného postupu je nutné provést co nejrychleji, nemělo by být v průměru delší než 2–3 týdny. Skutečnost, že někteří nemocní jsou pro podezření na CP v ČR vyšetřováni řadu měsíců, nesvědčí o dobré organizaci zdravotní péče o tyto nemocné.

K radikální resekcí indikujeme nemocné s předoperačním stagingem T1-3, N0-1, M0. Zjištěnou angioinvasí do mezenterikoportálního segmentu nepovažujeme za kontraindikaci k výkonu. Angioinvasí do jaterní tepny, truncus coeliacus či do horní mezenterické tepny svědčí o výrazné lokální pokročilosti onemocnění. I když je technicky u části těchto nemocných resekční výkon proveditelný, v současné době není prokázán jeho jednoznačný vliv na prodloužení života či DFS (disease free survival) [13] – viz níže.

Při podezření na přítomnost jaterních metastáz či diseminace v dutině břišní je vhodné zahájit operaci laparoskopicky a v pozitivním případě ušetřit pacienta zbytečné laparotomie.

Při pokročilém nálezu, kdy pacient přesahuje velikostí tumoru staging T1-3, N0-1 a M0, indikujeme u některých mladých nemocných či starších nemocných v dobrém biologickém stavu paliativní resekci, a to především z psychologického hlediska. Plánované provedení biliodigestivní anastomózy indikuje většinou gastroenterolog při obtížích s výměnou stentu při relativně delší prospekci života nemocného. Gastroenteroanastomóza je u těchto nemocných indikována ojediněle, a to v případě obstrukce duodena tumorem. Její průchodnost pooperačně však nemusí znamenat obnovu pasáže. Důvodem přetrvávajících obstrukčních obtíží je porucha motility žaludku a tenkého střeva způsobená základním onemocněním. Alternativou k provedení bypassové operace na horním traktu je zavedení duodenálního stentu. Jeho největší nevýhodou je vysoká cena.

5.2.4 Terapie

5.2.4.1 Radikální resekční výkon

Podle lokalizace je v případě duktálního adenokarcinomu indikována proximální pankreatoduodenektomie, levostranná pankreatektomie či zřídka totální pankreatektomie. Centrální segmentální pankreatektomie není u duktálního adenokarcinomu doporučována.

Lymfadenektomie

Infiltrace regionálních lymfatických uzlin nádorem je přítomna až u 70 % resekovaných tumorů a je jedním z hlavních prognostických faktorů. Stav lymfatických uzlin je hlavním prediktorem nepříznivé prognózy. U pacientů s více než 2 pozitivními uzlinami je medián přežití 17 měsíců. Oproti tomu negativní uzlinové postižení vede k přežití 5 let

až u 38 %. Rozsah dostatečné a pro pacienta bezpečné lymfadenektomie je stále diskutován. Teoreticky by radikálnější lymfadenektomie, která odstraní všechny infiltrované uzliny, měla přinést delší „disease free interval“. Výsledky jsou ale přinejmenším kontroverzní. Metodika lymfadenektomie spojené s resekci hlavy pankreatu je založena na faktu, že klasická Whippleho operace vedla k časnějším rekurencím onemocnění. V roce 1973 byla poprvé Fortnerem popsána PDE s lymfadenektomií, která klade větší nároky na chirurgickou dovednost. Tato technika byla akceptována zejména v Japonsku, kde v 80. a 90. letech zavedli koncept tzv. radikální rozšířené lymfadenektomie. Evropský standard spočívá v odstranění LU 1-2.

Zhodnocení přínosu standardní a radikální lymfadenektomie se věnovala řada chirurgických pracovišť [14]. V současném pojetí chirurgické terapie CP není rozšířená radikální resekce (tj. s rozšířenou lymfadenektomií) doporučována, protože nevede k významnému prodloužení přežití pacientů, má vyšší frekvenci komplikací a vede ke snížení kvality života nemocných. Nicméně počet získaných uzlin při standardní radikální resekci by neměl být menší než 10. Toto kritérium nemá terapeutický význam, má však význam prognostický.

5.2.4.1.1 Proximální pankreatoduodenektomie (PDE)

Je indikována při lokalizaci CP v oblasti hlavy nebo krčku pankreatu. Na většině pracovišť se dává přednost modifikaci podle Traverso-Longmire se zachováním pyloru s vědomím, že je prokázána stejná onkologická radikalita jako při původní operaci podle Whipple s resekci distální třetiny žaludku [15].

Standardní resekce představuje vyjmutí žlučníku, ductus choledochus, duodena od linie cca 5 cm aborálně od pyloru a hlavy pankreatu (event. s oblastí krčku – přesahuje-li CP z hlavy do oblasti krčku). Resekční plocha pankreatu se odesílá k peroperačnímu bioptickému vyšetření k ověření R0 resekce.

Za adekvátní lymfadenektomii se v současné době považuje odstranění pojivové tkáně od jaterního hilu podél lig. hepatoduodenale a vpravo od v. portae, v. mesenterica sup. a a. mesenterica sup. Dále je nutné odstranit tkáň podél a. hepatica communis až k truncus coeliacus (obr. 16 barevné přílohy). Na některých pracovištích se resekční výkon zahajuje provedením tzv. kocherizace duodena a preparací podél pravé strany a. mesenterica sup. – tzv. artery first approach. K bioptickému vyšetření se odebírá vzorek tkáně z retroperitonea z oblasti mezi v. cava inf. a aortou na úrovni hlavy pankreatu. Pokud patolog najde ve vzorku maligní tkáň, resekční výkon neprovádíme nebo v přísně selektovaných případech (většinou u mladého nemocného) v podobě resekce paliativní. Další modalitou je tzv. mezopankreatický přístup, který umožňuje se nedotýkat tumoru (no touch technique). Resekce je zahájena preparací v. mesenterica sup. a jejích přítoků zepředu s umožněním přetěti krčku pankreatu v první fázi operace.

Po dokončení PDE s lymfadenektomií nastupuje fáze rekonstrukční. Existuje mnoho popsanych způsobů, jak rekonstruovat trávicí trakt, žlučové cesty a vyústění slinivky.

Bez ohledu na způsob konstrukce je třeba provést pankreatojuno/gastroanastomózu (PJA, PGA), hepaticojunoanastomózu (HJA) a duodenojejunoanastomózu (DJA) či gastrojejunoanastomózu (GJA). Typ zvolené rekonstrukce nemá vliv na prognózu pacienta.

Zavedení nazojejunální sondy protažením distálně od anastomózy trávicí trubice k bezprostřednímu podávání enterální výživy považujeme za obligátní. Způsob pojistného drénování dutiny břišní závisí na konkrétním pracovišti.

5.2.4.1.2 Levostranná pankreatektomie (DPE)

Při lokalizaci CP v těle či kaudě pankreatu je indikována levostranná radikální pankreatektomie, dříve označovaná jako distální (obr. 17 barevné přílohy).

Výkon je ve srovnání s PDE technicky jednodušší, indikovaných nemocných s CP v těle a kaudě pankreatu je zřetelně méně. Žláza se při radikální levostranné resekcí protíná v oblasti krčku. Pokud je CP lokalizován v těle a nemáme průkaz poškození uzlin v oblasti hilu sleziny, můžeme provést resekcí se zachováním sleziny.

Lymfadenektomie zahrnuje odstranění uzlin N1-2, resekcí plochu analogicky vyšetřujeme peroperačním bioptickým vyšetřením. Při dostatečné zkušenosti lze DPE provést u většiny nemocných laparoskopicky. Na resekcí ploše ponechané hlavy pankreatu je nutné uzavřít zejíci ductus pancreaticus a resekcí plochu ošetřit v prevenci pooperačního krvácení. Podobně jako u PDE je pankreatická píštěl hlavní komplikací tohoto výkonu. Bezpečná technika ošetření pankreatického pahýlu dosud neexistuje.

5.2.4.1.3 Totální pankreatektomie (TPE)

Po počátečním nadšení se od provádění TPE ustoupilo vzhledem k vysokému výskytu pozdních komplikací, především rozvoji diabetu. V posledních letech někteří chirurgové revokují tento postup s tvrzením, že mortalita a morbidita TPE je srovnatelná se segmentárními resekcími výkony. Výhodu TPE spatřují především ve vyšší potencionální onkologické radikalitě při častém multifokálním výskytu CP v pankreatu a vyloučení rizika vzniku pankreatické píštěle.

V současné době je TPE vhodná při zjištěné pozitivitě tkáně odebrané peroperačně z resekcí plochy či při operační příhodě, která si provedení TPE vynucuje. Elektivní TPE není doporučována.

Součástí komplexní péče u nemocných po radikální resekcí pankreatu pro CP je podávání adjuvantní chemoterapie [16].

5.2.4.1.4 Radikální rozšířené resekcce

R0 resekcce portomezenterického segmentu při adhezenci či prorůstání karcinomu do cévní stěny nevede ke zkrácení celkové doby přežívání. Podmínkou je udržení srovnatelné nízké peroperační mortality (obr. 18 a,b barevné přílohy). Poškození žilní stěny tumorem

cirkulárně je považováno nejen za nepříznivý prognostický příznak, ale může být důvodem neresekovat.

Na rozdíl od resekce portální žíly je arteriální resekce považována za výkon neobvyklý. Často je angioinvasze karcinomu do a. mesenterica sup. považována za kontraindikaci k resekcímu výkonu. Adherence nebo prorůstání karcinomu do truncus coeliacus nemusí být považováno jednoznačně za projev neresekability. Celý truncus coeliacus může být odstraněn jako součást výkonu při PDE i DPE s rekonstrukcí pomocí a. hepatica. Disekci a. lienalis a a. gastrica sin. není třeba nahrazovat, je většinou nutné připojit splenektomií. Kontrolu perfuze jater je vhodné provést ještě v průběhu operace.

Přínos arteriálních resekcí pro nemocného s CP hodnotit nelze, literárně uvedené malé sestavy to neumožňují. Výhodou agresivního resekcího přístupu je skutečnost, že zvýšíme procento resekcíbilních nemocných. Cenou tohoto rozhodnutí může být vyšší počet komplikací ve srovnání s výkonem standardním a nižší kvalita života pacienta po operaci při docílení srovnatelné doby přežití po standardní resekcí [17].

Pokud CP adhezuje či zasahuje do sousedních orgánů (např. žaludek, transversum), lze uvažovat o provedení multiviscerální resekce. Výsledky těchto operací jsou překvapivé a dobře srovnatelné s resekcíím výkonem pouze na slinivce. Podmínkou je dosažení R0 resekce [18].

Zhodnotit přínos rozšířených resekcí s rozsáhle prováděnou lymfadenektomií je v současné době velmi obtížné až nemožné. Velmi závisí na zkušenosti a odpovědnosti chirurga, který se touto problematikou dlouhodobě zabývá a je schopen posoudit reálný přínos pro pacienta s pokročilým CP.

5.2.4.1.5 Komplikace resekcíích výkonů a jejich řešení

Ačkoliv se časná mortalita resekce pankreatu v posledních 25 letech výrazně snížila a nepřevyšuje 3–5 %, morbidita zůstává vysoká a dosahuje v některých sestavách až 60 % [19]. Vysoké procento morbidity je způsobeno značným rozsahem operačního výkonu a velkým množstvím potenciálních komplikací. Nejzávažnější jsou dehiscence PJA, které vedou ke vzniku pankreatické a často i enterální píštěle, krvácení a nitrobřišní infekci. Rizikovým faktorem vzniku dehiscence pankreatické anastomózy je především přítomnost měkké pankreatické tkáně (na rozdíl od fibroticky změněného parenchymu slinivky při chronické pankreatitidě).

Únik pankreatické šťávy (leak) se vyskytuje v 6–24 % a je příčinou nejen zvýšení morbidity, ale i mortality u nemocných po PDE. U části nemocných znamená časnou reoperaci s dlouhodobou pooperační hospitalizací.

Také pooperační pankreatitida představuje jednu z nejzávažnějších komplikací s vysokou mortalitou dosahující až 80 %. Prevencí této komplikace je šetrná operační technika a vyloučení pooperační teplé ischemie pankreatu. Krvácení do GIT nebo do volné dutiny břišní se vyskytuje v 5–16 % po pankreatoduodenektomií nebo paliativní biliodigestivní

spojce. Příčinou krvácení bývá peptická ulcerace, krvácení z anastomóz, arodovaný arteriální pahýl s rupturou do tenkého střeva či natrávená stěna cévy pankreatickou štávou.

Protrahované poruchy vyprazdňování žaludku můžeme sledovat u 25–70 % nemocných po PDE. Není rozdíl, zda se jedná o klasický či pylorus šetřící výkon. I když tato častá komplikace není spojena s vyšší mortalitou, je příčinou prodloužené hospitalizace a tím i nákladů na léčbu. Časná enterální výživa se ukazuje jako vhodná prevence této komplikace.

5.2.4.2 Paliativní léčba

Význam paliativní péče u nemocného s CP spočívá v ošetření stenózy žlučových cest, stenózy duodena, provedení paliativní resekce pankreatu či podání systémové protinádorové léčby. Smyslem je zlepšit kvalitu života nemocného a snaha o jeho prodloužení. I když je u podávání paliativní protinádorové terapie prokázáno prodloužení života, jedná se v průměru o (řádově) týdny. Biologická léčba zůstává očekávanému výraznému terapeutickému efektu dlužna. V paliativní (symptomatické) terapii nelze zapomenout na účinné tlumení bolesti.

5.2.5 Stanovení peroperačního stagingu onemocnění

V průběhu operace porovnáváme rozsah patologického nálezu s předoperačním stagingem a stanovíme staging peroperační. Hodnocení resekability během operačního výkonu znamená vyloučení metastatického rozsevu, vyloučení arteriální angioin vazy do AMS, TC a vyloučení prorůstání do okolních orgánů. Posouzením lokálního nálezu preparací v klíčových místech by měl být operační výkon zahájen. Operační nález se může lišit od předoperačního až u třetiny nemocných. V některých případech se jedná o staging vyšší. V této skupině nemocných tak můžeme očekávat neplánované explorační či provedení paliativního výkonu, zejména biliodigestivní anastomózy. V souladu se současnou strategií je vhodné biliodigestivní anastomózu provést u nemocných s odhadem delšího přežívání. V opačném případě ponecháváme již endoskopicky zavedený stent a omezíme se na explorační s transduodenálním odběrem bioptických vzorků Tru-cut jehlou, nebyla-li malignita ověřena FNAB. Pokud nenacházíme příznaky významné stenózy duodena, gastrojejunoanastomózu preventivně u nemocných s lokálně pokročilým CP neprovádíme. Odstranění jaterních metastáz u nemocných s CP není v rámci standardní terapie indikováno.

5.2.6 Možnosti tzv. downstagingu – neoadjuvantní léčba

Nízká operabilita nemocných s CP a skutečnost, že předoperační staging nevystihuje pokročilost onemocnění u značné části nemocných, vedou k úvaze o zhodnocení možnosti neoadjuvantní chemoterapie. Nicméně klinické studie věnované zhodnocení přínosu neoadjuvantní chemoterapie či chemoradioterapie doposud neprokázaly významné možnosti, jak u podstatné části nemocných s lokálně pokročilým CP dosáhnout resekability [20]. Proto se aplikace neoadjuvantní chemoterapie realizuje spíše v rámci klinických studií.

5.2.7 Adjuvantní léčba a její indikace

Byť je přínos pooperační chemoterapie, intraoperační nebo pooperační radioterapie, hormonální terapie nebo imunoterapie v současné době limitován, dokončené randomizované studie (CONKO-001, ESPAC-3) prokazují její signifikantní přínos u nemocných po radikální resekci [21]. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi podáním 5FU/FA a gemcitabinem, gemcitabin je však významně lépe pacientem snášen. Nebyl prokázán signifikantní přínos adjuvantní chemoradioterapie ve studii ESPAC-1.

5.2.8 Výsledky léčby

Průměrné přežití u neoperovaného nemocného či po paliativním operačním výkonu je uváděno v rozmezí 4–6 měsíců, po resekcím výkonu 11–18 měsíců s mediánem rekurence 8–9 měsíců. Pětileté přežití u nemocných s CP po radikální resekci je uváděno v rozmezí 11–28 % s mediánem 12–18 měsíců [22, 23].

Porovnání mediánu přežívání u neresekovaných a radikálně resekováných nemocných s CP jednoznačně hovoří ve prospěch radikálně resekováných.

Peroperační mortalita v současné době na specializovaných pracovištích nepřesahuje 3–5 %, morbidita je udávána v rozmezí 30–60 %.

Adjuvantní chemoterapie signifikantně prodlužuje přežívání u radikálně operovaných. Proto by měla být podávána u všech nemocných po provedené radikální resekci, v ČR v souladu se „Zásadami cytostatické terapie maligních onkologických onemocnění“ (t. č. 11. vydání).

5.2.9 Faktory ovlivňující přežívání po resekcím výkonu

Z hlediska dlouhodobého přežití existuje vedle stadia onemocnění řada signifikantně významných prognostických faktorů. Negativní vliv na dlouhodobé přežívání signifikantně nemá ani ikterus (bilirubin > 100 $\mu\text{mol/l}$), ani ztráta na váze převyšující 10 kg, ale lokalizace nádoru, jeho velikost ($T > 2$ cm), přítomnost N2–3 uzlin a angioinvasivita. Horší prognóza u nemocných s karcinomem v oblasti processus uncinatus je způsobena pozdními klinickými příznaky. Negativními faktory jsou grading nádoru (nízce diferencovaný karcinom) a pozitivita resekcí plochy. Perineurální šíření nádoru patří jednoznačně k velmi nepříznivým faktorům u duktálního karcinomu pankreatu. Negativní roli hraje také peroperační převod krve.

Předoperační zavedení stentu, předoperační ztráta na váze a provedení rozšířeného operačního výkonu nemá signifikantní význam pro dlouhodobé přežívání nemocného.

Nepochybný vliv má biologická povaha nádoru: buněčná diferenciacie a přítomnost mutovaných onkogenů a supresorových genů. Jednoznačný je vztah mezi počtem resekcí výkonů provedených na chirurgickém pracovišti a perioperační mortalitou a morbiditou. Je také argumentem pro centralizaci nemocných s CP do pracovišť, která se této problematice systematicky věnují.

Závěr

Karcinom pankreatu je šestým nejčastějším nádorem. Medián přežívání u pacientů s nere-sekabilním nádorem je 6 měsíců. Jde tedy o velmi agresivní onemocnění s nepříznivou prognózou. V současné době je radikální resekce v podobě PDE, LP, nebo TP jedinou potenciálně kurabilní terapeutickou modalitou u nemocného s karcinomem pankreatu, která ve spojení s adjuvantní chemoterapií signifikantně prodlužuje přežití.

Resekční výkon je proveditelný jen u 20 % pacientů. Zbytek je ve stadiu lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění. Kromě paliativní systémové chemoterapie lze těmto pacientům poskytnout endoskopickou nebo chirurgickou drenáž žlučových cest, eventuálně zajištění průchodnosti trávicího traktu. Samozřejmostí je správně vedená analgetická terapie. K hodnocení stagingu onemocnění je obligátní CT a EUS vyšetření. Pro posouzení resekability je klíčový vztah tumoru k přilehlým tepenným strukturám. Arteriální invaze je obecně považována za kontraindikaci k resekčnímu výkonu. ERCP není v případě CP diagnostickou, ale terapeutickou modalitou. Potřeba derivace žlučových cest před operačním výkonem je sporná. Multioborový indikační tým, který se dlouhodobě problematice věnuje, je podmínkou správného hodnocení a tím snížení počtu explorativních výkonů a zbytečné zátěže nemocného. Poměrně velké nároky, které klade pacient s operabilním karcinomem pankreatu na operační tým, a náklady s výkonem spojené, jsou zárukou, že postupně dochází i u nás ke koncentrování těchto nemocných na specializovaná pracoviště, jež jsou schopna nejen správně indikovat chirurgickou léčbu a provést ji, ale i řešit závažné komplikace spojené s chirurgií pankreatu.

Kapitola byla vypracována s podporou projektů IGA MZ: NT 13660, NT 13263.

Literatura

1. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokude N, Kunstlinger F, et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist*. 2012;17:1225–1239.
2. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995;19:59–71.
3. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;239:818–825.
4. de Jong MC., Pulitano C, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1699 patients. *Ann Surg*. 2009;250:440–448.
5. Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. „Liver first“ approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25:430–435.
6. Nordlinger B, Skrbte H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastase from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1007–1016.

7. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am.* 2004;84:659–671.
8. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta - analysis. *Ann Surg.* 2008;247:49–57.
9. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3677–3683.
10. Ryska M, Pantoflíček J, Dušek L. Léčba jaterních metastáz kolorektálního původu v České republice: současný celostátní survey. *Rozhl Chir.* 2010;89:100–108.
11. Klinický standard č. KKCCS0009 pro diagnostiku a léčbu pacientů se sekundárním zhoubným onemocněním jater, především u KRK. NRC 2011 (www.chirurgie.cz).
12. Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer.* 1995;75:2069–2076.
13. Glanemann M, Shi B, Liang F, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol.* 2008;6:123.
14. Pawlik TM, Abdalla EK, Barnett CC, et al. Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer. *Arch Surg.* 2005;140:584–591.
15. Patel AG, Toyama MK, Kusske AM, et al. Pylorus - preserving Whipple resection for pancreatic cancer. Is it better ? *Arch Surg.* 1995;130:838–843.
16. Heinemann V: Current adjuvant and neoadjuvant treatment concepts in pancreatic cancer. *Eur Surg.* 2009;41:300–307.
17. Schniewind B, Bestmann B, Henne-Bruns D, et al. Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg.* 2006;93:1099–1107.
18. Nikfarjam M, Sehbey M, Kimchi ET et al: Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:915–921.
19. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, et al. Changes in Morbidity After Pancreatic Resection. Toward the End of Completion Pancreatectomy. *Arch Surg.* 2003;138:1210–1314.
20. Heinemann V. Current adjuvant and neoadjuvant treatment concepts in pancreatic cancer. *Eur Surg.* 2009;41:300–307.
21. Neoptolemos JB, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1073–1081.
22. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery.* 2007;141:610–618.
23. Ryska M, Strnad R, Belina F, et al. Radical resection in patients with pancreatic head carcinomas. A retrospective survival analysis in a group of 307 subjects. *Rozhl Chir.* 2007;86:432–439.

6 Melanomy a sarkomy

(J. Žaloudík)

6.1 Maligní melanom

Maligní melanom, označovaný méně správně také melanoblastom, je nejzhoubnější z kožních malignit. Spíše raritně se objevuje také na sliznicích, především dutiny ústní, anorekta či vagíny. Specifickou formou melanomu s původem v oční sítnici je uveální melanom, vznikající především v časném dětském věku. Histogeneticky vychází melanom z melanocytů zakládajících v embryogenezi v neuroektodermální liště a schopných migrace.

6.1.1 Etiologie

Míra kožní pigmentace je podmíněna geneticky rasově, ovšem také individuálně. Proliferaci melanocytů a jejich denzitu indukuje v kůži sluneční záření, a to v různé míře podle genetické dispozice, kterou nazýváme fototypem kůže a která určuje velmi individuální fotosenzitivitu kůže. Pigmentaci kůže může indukovat také její chronická zánětlivá iritace jiná než působená zářením. Na nádorové transformaci a maligní proliferaci melanocytů se významně podílí zátěž kůže ultrafialovou složkou slunečního záření, byť náchylnost k nádorové transformaci je ovlivněna také dědičnými genetickými faktory. Ke vzniku melanomu patrně nejvíce přispívá nadměrná expozice UV záření v dětství, která se pak kumulativně doplňuje až do transformačního zlomu i v průběhu dalšího života. Nepochybně se na maligní transformaci může spolupodílet také chronická traumatizace pigmentovaného névu působící v něm vlastně opakovaný zánět a chronickou iritaci, což jsou v disponovaném či zářením zatíženém terénu faktory s prokancerogenním, respektive promotorovým potenciálem. Vysoce rizikovou skupinou jsou statisticky jedinci s více než padesáti melanocytárními névy na kožním krytu nebo s pěti a více atypickými melanocytárními névy.

Vysoká dědičná predispozice k malignímu melanomu je pak vystupňována především u dědičného syndromu dysplastických névů. U jedinců s predispozicí k familiárnímu malignímu melanomu nalézáme mutace v genu CDKN2, jehož produktem je protein p16, důležitý negativní regulátor buněčného cyklu. Dalším faktorem v patogenezi melanomu je zánik nebo suprese aktivity Langerhansových buněk kůže, které jsou významným činitelem buněčné imunity svou funkcí antigen prezentujících buněk (APC), což může navodit lokální supresi efektů celulární imunity.

Pokud již v embryonálním vývoji vycestují melanocyty z neurální lišty do netypických oblastí například trávicí trubice či mezenchymálních měkkých tkání, mohou během dalšího

života po své transformaci vytvořit ložiska melanomu, která se jeví jako metastatická ložiska bez dohledatelného origa. Metastázy melanomu bez známého primárního ložiska nejsou v praxi nálezem nijak raritním. Mohou být pozůstatkem šíření melanomu, který v primární lokalitě spontánně regredoval, nebo výsledkem popsaného embryonálně založeného mechanismu. Ani spontánní regrese melanomu nejsou vzácné. V mnoha případech jde však spíše o migraci transformovaných melanocytů do hlubších kožní vrstev s tendencí se odtud dále šířit a metastazovat, přičemž zevně na pohled melanotická morfa mizejí. Lokální spontánní regrese či vymizení melanomu tedy nemusí být prognosticky dobrou zprávou.

6.1.2 Epidemiologie

Incidence maligního melanomu u nás vzrostla během třiceti sledovaných let z pěti set případů na počátku osmdesátých let na současných asi dva tisíce případů ročně, tedy čtyřikrát. Mortalita však za tuto dobu vzrostla jen dvojnásobně ze zhruba dvou stovek ročně zemřelých na více než čtyři sta. MI index tak klesl z hodnot 0,4 na 0,2 a letalita maligního melanomu tedy ze 40 % na současných zhruba 20 %. Na tomto relativním úspěchu má i při dramaticky stoupající incidenci melanomu zásluhu především vyšší podíl časně zachycených iniciálních stadií, kdy je počínající onemocnění snadno vyléčitelné prostou lokální excizí melanomové morfy.

Protože kožní melanom je snadno přístupný zevnímu pozorování a dokonce laické diagnostice, je účinnou metodou prevence nejen informovanost veřejnosti o rizicích nadměrného slunění a ochrany kůže, zvláště u disponovaných fototypů, zejména však informovanost o změnách v pigmentovaných kožních znaménkách, které signalizují možné zvrhávání v maligní melanom. V posledních letech jsou nepochybně přínosem také nárazové kampaně tzv. melanomových dnů po období letních dovolených, které přispívají k aktuálnímu záchytu melanomů, ovšem i ke zvyšování povědomí o tomto onemocnění, byť mohou být nesprávně nahlíženy i jako další zátěž zdravotnictví a indukce zbytných excizí dosud benigních pigmentovaných kožních lézí. Nepochybně však v řadě případů nelze jen pohledem diagnózu časného melanomu s jistotou stanovit a rozhodne až mikroskopické vyšetření excidované morfy.

6.1.3 Patologie

Maligní melanom kůže má několik makroskopicky odlišných forem. Jsou to *superficiálně se šířící melanom (SSM)*, který se vyskytuje nejčastěji, zhruba v 60 % všech kožních melanomů, a podíl UV záření na jeho vzniku je zřejmě nejvyšší. Projevuje se jako pomalu rostoucí plochá pigmentovaná skvrna, která ve fázi radiálního horizontálního růstu nemetastazuje a metastatický potenciál se zvyšuje až s tvorbou nodularity v ložisku. Prekurzorem bývají junkční nebo dysplastický névus, může však vzniknout i zcela de novo na normální kůži.

Nodulární maligní melanom (NMM) tvoří asi 20 % všech melanomů. Od počátku roste vertikálně, nezářídka upozorní mokváním či drobným krvácením, má vysoký potenciál metastazovat od samého počátku.

Lentigo maligna melanoma (LMM) představuje asi 10 % melanomů, je naopak z melanomů nejméně agresivní. Jde zpravidla o velmi pomalu a pouze plošně rostoucí pigmentovanou morfu, která se však již mikroskopickou invazí liší od lentigo maligna, tedy intraepidermálního melanomu či melanomu in situ, který je progredientní prekancerózou.

Akrolentiginózní maligní melanom (ALM) je vázán na distální články prstů, obvykle v subunguální lokalizaci, tedy na nehtové lůžko. Nezřídka vede ke zpožděné a chybné diagnostice, protože bývá pokládán za subunguální hematom nebo jeho rezidua. Pravý hematom se však s růstem nehtu rovněž posouvá, subunguální melanom nikoli, případně se zvětšuje. Apigmentované formy ALM mohou být zaměněny za onychomykózu. Akrolentiginózní melanom patří spolu s nodulárním melanomem k agresivnějším typům melanomů a má již od počátku značný metastatický potenciál.

Vzácněji existují také *nezařaditelné typy melanomů* v pigmentovaných i nepigmentovaných variantách a již zmíněné *melanomy slizniční čili mukózní*. I ty patří spíše k agresivnějším a ochotně metastazujícím.

Invaze maligního melanomu se pro klasifikační stanovení stadia i prognózy posuzuje podle dvou kritérií podle Clarka a Breslowa. Invaze podle Clarka stanovuje, které z histologických vrstev kůže jsou nádorem infiltrovány. Hodnocení podle Breslowa udává tloušťku, tedy invazi a šířku nádoru v milimetrech. Podle tloušťky kůže a síly různých jejích vrstev v různých tělních lokalizacích se mohou tato dvě kritéria poněkud lišit. V tenké kůži může být invaze podle Clarka už hodnocena jako velmi pokročilá, zatímco tloušťka melanomu v milimetrech podle Breslowa je zde minimální.

Clarkova klasifikace nabývá hodnot I-V, přičemž Clark I znamená melanom *in situ*. Breslowova hranice měřená v milimetrech pro prekancerózu je stanovena do 0,5 mm. Dále pak stadiím lokální invaze maligního melanomu pT1–4 odpovídají tloušťky nádoru 0,6–1 mm, 1–2 mm, 2–4 mm a nad 4 mm.

Klinická stadia I–II maligního melanomu vyjadřují různé stupně lokální invaze nádoru, stadium III již znamená metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin, stadium IV pak metastázy vzdálené nebo orgánové.

Prognóza onemocnění maligním melanomem je dána hlavně jeho klinickým stadiem. Histopatologický grade se u melanomu nestanovuje. Maligní melanom je ovšem onemocněním prognosticky velmi nevyzpytatelným a variabilním. Jsou známy metachronní metastázy projevující se klinicky i po desítkách let, na druhé straně ovšem také velmi rychlé průběhy nemoci s letálním metastazováním do mozku během několika měsíců od excize primárního ložiska.

Nezřídka vidáme také mnohočetné a velmi rozsáhlé podkožní metastazování, s nímž pacient v dobrém stavu a bez orgánového postižení různě dlouhou dobu koexistuje. Jindy překvapí třeba šíření metastazováním do trávicího traktu, které se projeví enterorhagií nebo poruchami pasáže. Rozvoj častých plicních a zejména mozkových metastáz však vede zpravidla už k rychlému konci nemocného.

6.1.4 Diagnostika

I pro laiky jsou srozumitelná základní diagnostická kritéria podezření na zhoubné zvrhávání znaménka či již existující maligní melanom, která jsou prezentována akronymem jako pravidlo ABCDE: A – asymetrie morfy, B – nepravidelné hranice morfy (borderline), C – nepravidelnosti zbarvení (color), D – průměr nad 5 mm (diameter) a E – proměny morfy v čase (evolving lesion). Tato kritéria mají být základním vodítkem pro sebevyšetřování i časnou lékařskou diagnostiku a indikaci k excizi, nepochybně vždy následované jejím mikroskopickým vyšetřením, které jediné může diagnózu maligního melanomu potvrdit a upřesnit.

Dermatoskopie je sofistikovanějším optickým zařízením užívaným dermatology, nověji již i počítačově vyhodnocovaným, které může odlišit nejisté léze benigní nebo již zhoubně se zvrhávající. Definitivní potvrzení malignity však opět obstará až histologické vyšetření excidované morfy.

Diagnostické mikroexcize z pigmentovaných morf nelze v žádném případě běžně doporučit. Případají v úvahu jen velmi výjimečně u velkoplošných névů s úseky proměn nejasného biologického významu nebo v diagnostice velkých nádorových nodularit či ulcerací na kůži a sliznicích, o jejichž povaze není dosud jasno. Zpravidla jde o diferenciální diagnostiku sarkomů, melanomů, případně dalších kožních nádorů v ulcerovaném či granulujícím terénu.

Součástí diagnostického algoritmu je nezbytně vyšetření regionálních uzlin pohmatem a ultrazvukem. Od dřívější technicky náročnější končetinové lymfografie se s nástupem sonografie již zcela upustilo. Specifický sérový nádorový marker pro maligní melanom neexistuje, u pokročilejších případů s větším objemem nádorové tkáně může být elevován nespecifický marker proliferace tkáňový polypeptid TPA či TPS. Upustilo se již také od monitorování melanogenu v moči pro jejich nízkou senzitivitu. Nutným vyšetřením je standardní rentgenový snímek plic a sonografie jater, snad s výjimkou velmi iniciálních stadií pTis a pT1, kde je orgánové metastazování velmi nepravděpodobné. Velmi senzitivním celotělovým vyšetřením je zvláště u melanomu pozitronová emisní tomografie (PET), která často odhalí podstatně větší rozsah drobnoložiskové diseminace než se předpokládalo, nežádka i po celém organismu. To platí také pro mozek, kam melanom rovněž preferenčně a často metastazuje. PET by již měla být součástí diagnostiky melanomu u všech případů v klinických stadiích III a IV.

6.1.5 Chirurgická léčba

Chirurgické odstranění je základem kurativní a účinné lokální léčby maligního melanomu, a to jak ve stadiích časných, tak i v rámci co neúčinnější paliace ve stadiích pokročilých. Znamená to, že také indikace k metastazektomiím všech druhů a lokalizací, nejde-li o ložiska příliš mnohočetná, jsou u melanomu plně na místě, snad více než u ostatních solidních nádorů. Nevypočitatelnost průběhu onemocnění melanomem je totiž značná a melanom patří k velmi chemorezistentním i radiorezistentním nádorům, což limituje volbu jiné účinné léčby.

Univerzálním chirurgickým řešením maligního melanomu je kompletní excize s dostatečným lemlem zdravé tkáně. V minulosti byla šíře okrajů předmětem několika zahraničních

srovnávacích klinických studií, což vedlo i k poměrně málo etickému dodržování rozsáhlých až pětcentimetrových hranic excize, a to i bez ohledu na fleční rýhy a kosmetický výsledek operace. Honba za takto mechanicky chápanou radikalitou nemohla skončit jinak než závěrem, že adekvátní je taková excize, která zajišťuje úplné odstranění melanomu do šířky i do hloubky, což finálně dokumentuje mikroskopické vyšetření okrajů.

V kosmeticky exponovaných místech zpravidla dostačuje hranice několika milimetrů zdravé tkáně, jinde je třeba volit spolehlivý okraj aspoň jednoho centimetru. Rozsah excize je vždy nutno přizpůsobit typu melanomu a jeho lokalizaci, neboť jiné možnosti skýtá lokalizace na trupu, jiné v obličejí. U akrálních subunguálních melanomů může být jediným adekvátním řešením, zajišťujícím úplné odstranění nádoru, amputace distálního článku prstu.

Uzavření defektu po radikální excizi melanomu lze při dobré posunlivosti kožních okrajů zpravidla řešit lineární suturou. V lokalitách s menší mobilitou kůže nebo při větších defektech po excizi větších a nodulárních melanomů, kdy je vždy nezbytná excize vedená do hloubky až ke svalové fascii, volíme krytí defektu dermoepidermálním štěpem nebo lalokovým posunem.

U zanedbaných nodulárních melanomů se nezdá setkáváme také s výskytem satelitních kožních metastáz v okolí primárního nádoru. V těchto případech jsou pak nezbytné i velmi široké excize za hranice těchto satelitů a do hloubky až na svalovou fascii, a vzniklé rozsáhlé defekty vyžadují krytí štěpem nebo posunem laloku skoro obligátně.

Důležitou součástí primární operace je profylaktické nebo kurativní řešení metastáz v regionálních lymfatických uzlinách. U klinického stadia III, kdy jsou regionální metastázy hmatné nebo zřejmě při sonografickém vyšetření, provádíme automaticky disekci regionálních lymfatických uzlin. Podle lokality jde o disekci krčních uzlin, axily nebo ilioinguiny.

Axilární disekce čili exenterace axily zpravidla nepůsobí chirurgům obtíže, neboť jsou na ni zvyklí z operačního řešení karcinomu prsu. U melanomu je nutno provádět exenteraci axily až do třetí vrcholové etáže, kde poslední apikální uzlina je až na úrovni horního okraje axilární vény. Odstranění celého jehlanu tukově lymfatické tkáně s postiženými uzlinami je třeba provést blokově, aby nedošlo ke kontaminaci operačního pole nádorovými buňkami. Samozřejmostí je zachování n. thoracicus longus při stěně hrudní a thorakodorzálního svazku na spodině preparované axily.

Méně zkušeností bývá na chirurgických pracovištích s disekcí ilioinguinální a nezdá se tato operace nahrazována pouze neadekvátní exspirací hmatných uzlin, která je pak za disekci regionálních uzlin vydávána. Je třeba zdůraznit, že ilioinguinální disekce, která je indikována u melanomů dolní poloviny trupu a dolní končetiny, není nijak malým operačním výkonem a znamená hlubokou exenteraci ilických uzlin extraperitoneálním přístupem až pod bifurkaci aorty jako proximální hranici lymfatické drenáže, distálně pak exenteraci celého trigona femorálního až k jeho apexu na hranici horní třetiny stehna. Nejlépe je tuto operaci provést ze dvou řezů, tedy nad tříselem pro exploraci ilik a z incize pod tříselem nad trigonem femorálním šikmo mediokaudálním směrem. Z řezu vedeného paralelně 5–7 cm nad poupartským vazem pronikáme k fascii, po jejím protěti pak pokračujeme tupým rozhrnutím svalových vrstev

až k peritoneu, které odhrnujeme i s obsahem mediálně a dostáváme se poměrně snadno k ilickým cévám. Řetězec uzlin začínáme odstraňovat až pod úroveň bifurkace a pokračujeme distálně až k lacuna vasorum. Mediálně k uzlinám podél vnitřních ilik již v preparaci nepokračujeme, protože tam již nejde o spádovou oblast drénující kožní kryt, nýbrž viscerální drenáž. Pozornost zaslouží konstantní uzlina uložená mediálně těsně za stydkou kostí blíže k močovému měchýři, která bývá často postižena a kterou je obvykle třeba exstirpovat samostatně. Protože ani větší uzlinové metastázy maligního melanomu obvykle do cév neinvadují a lze je volně ze stěny cév oddělit, nečiní tato poměrně hluboká uzlinová exstirpace zvláštní potíže.

V druhé fázi operace pak pokračujeme v systematické exenteraci tukově-lymfatické tkáně v anatomických hranicích trigona, jejíž součástí je také resekcí proximálního úseku v. saphena s jejím podvazem blízko vstupu do femorální žíly v závěru exenterace. Po správně provedené exenteraci femorálního trigona zůstává na spodině pouze svalová fascie, nikoli však tukově-lymfatická tkáň, neboť lymfatické metastatické šíření se netýká jenom lymfatických uzlin, ale také gracilních lymfatických cév a kolektorů. Při uzávěru rány v trigonu femorálním je třeba dbát na dobrou výživu kožních laloků a dobrou sací drenáž, případně doplněnou fixací laloku ke spodině a lehce kompresivním obvazem, aby v trigonu nepřetrvávala pooperační kavita a obligátní seromová sekrece byla minimalizována.

Také radikální disekce krčních uzlin nepatří k běžným operacím chirurgických pracovišť a provádějí ji pro karcinomy hlavy a krku či štítné žlázy mnohde spíše operující otorinolaryngologové. Disekce krčních uzlin má technicky ustálenou podobu. U metastáz melanomu nebývá nutná resekcí kývače. Operace je při melanomu zpravidla snazší než u metastáz karcinomu, neboť, jak už bylo řečeno, metastázy melanomu bývají lépe ohraničené a dobře oddělitelné od cévních, nervových i svalových struktur.

Disekci regionálních uzlin při hmatných nebo sonograficky pozitivních uzlinách nelze svévolně nahrazovat pouhou exstirpací těch uzlin, které jsou hmatné, nýbrž je nutné standardizované odstranění celé anatomicky definované oblasti tukově lymfatické tkáně, v níž jsou hmatné uzliny zaujaty. Jde zde nepochybně o aplikaci onkochirurgických zásad *no-touch techniky*, protože iatrogenní implantace a recidivy melanomových metastáz brzy po neúplné operaci právě u melanomu velmi hrozí. Svědčí o tom i častý záchyt satelitních ložisek nebo metastáz v tukové tkáni bez souvislosti s uzlinou, jejichž zdrojem jsou melanomové buňky v lymfatických šterbinách a diskretních lymfatických cévách skrytých v tuku.

U primárních melanomů klasifikace pT2–4, tedy s invazí nad 1 mm, kdy nejsou regionální uzliny hmatné ani zvětšené v sonografickém vyšetření, provádíme jako součást primární operace radionavigovanou exstirpaci sentinelové drenážní uzliny. Radionuklid je aplikován do okraje primárního tumoru intradermálně až subdermálně. Přichází-li pacient již po excizi nejisté morfy, kde melanom s hlubší invazí byl ověřen až histologicky, jak se často stává, doplňujeme biopsii sentinelové uzliny dodatečně v druhé době a radionuklid je aplikován do oblasti jizvy blíže ke spádovým uzlinám, aby jizvení nebránilo volné drenáži aplikované látky.

V lokalizacích, kde spádová lymfatická oblast nemusí být jednoznačná, jako je tomu u středových oblastí trupu, je nutno provést lymfoscintigrafii a předoperačně rozhodnout, je-li v daném případě drenáž vedena do axily či ilioinguiny a na které straně. Výjimečně mohou být detekovány i dvě rovnocenné spádové oblasti.

Nález mikrometastáz v sentinelové uzlině je indikací k provedení standardní exenterace všech uzlin ve spádové oblasti, tedy k disekci krčních, axilárních nebo ilioinguinálních uzlin. Diskutuje se dosud, zda exenterace je nutná také u zcela minimálních uzlinových nálezů a při nízkém stupni invaze primárního nádoru, neboť jednotlivé pigmentované či imunohistochemicky zobrazené buňky v uzlinovém sinu nemusejí být nutně interpretovány jako incipientní metastázy s potenciálem klinické progresy. Zásadní pro přijímání závěrů na této indikační hranici je však zkušenost pracoviště, k níž patří také systematická spolupráce a stanovisko kvalifikovaného histopatologa.

U primárních melanomů s minimální invazí klasifikovaných pT1 nebo preinvasivních *in situ* melanomů detekci a exstirpaci sentinelové uzliny neprovádíme a pacienty pouze sledujeme v pravidelných intervalech. Nejen však palpací regionálních uzlin, ale také jejich opakovaným sonografickým vyšetřením.

6.1.6 Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba se provádí pouze ve III. klinickém stadiu po úspěšném odstranění primárního melanomu i metastáz v regionálních uzlinách. Konvenční cytostatika se v adjuvantní léčbě ukázala jako neúčinná. Je používán jen interferon-alfa. Tuto cytokinovou terapii někteří označují za imunoterapii, jakkoli je mechanismus účinku interferonu-alfa komplexnější a nemusí být ani zprostředkovan buněčnými efekty imunity či jejich stimulací. Tato zajišťovací léčba je poměrně náročná pro pacienta i dosti nákladná. Podle přijatého protokolu probíhá subkutánní aplikace interferonu v prvním měsíci pětikrát týdně a poté třikrát týdně po dobu dalších jedenácti měsíců. Pro celkovou náročnost není adjuvantní léčba interferonem-alfa prováděna obligátně a je spíše věcí rozvahy indikační komise, stavu, věku a stanoviska pacienta ve stadiu IIIB s vícečetným uzlinovým postižením. Přínos této léčby pro zvýšení procenta celkového přežití byl v klinických studiích uváděn kolem 15–20 %, v analýze dat našeho populačního onkologického registru je však významně nižší až sporný.

6.1.7 Paliativní léčba

Bylo již řečeno, že recidivuje-li melanom v podobě přístupných a máločetných nebo dokonce solitárních ložisek, má se vždy na prvním místě uvažovat o jejich chirurgickém odstranění, a to i opakovaném, protože je to neúčinnější. Na radioterapii příliš spoléhat nelze a použita může být jen u recidiv neresekabilních a koncentrovaných v jedné anatomické oblasti. Nejspíše přichází v úvahu cílená radioterapie čili radiochirurgie solitárních nebo máločetných mozkových metastáz melanomu Leksellovým gama nožem nebo stereotaktickou radioterapií prováděnou lineárním urychlovačem.

Paliativní chemoterapie není u melanomu nijak zvláště účinná a používá se zejména u metastáz orgánových nebo při mnohočetné diseminaci, jejíž skutečný rozsah nejlépe ukáže až vyšetření PET. Z různých schémat chemoterapie lze uvést vysokodávkovaný dakarbazin (DTIC) v monoterapii, kombinaci DBD – cisplatina, dakarbazin a BCNU, kombinaci BOLD – bleomycin, vinkristin, CCNU a dakarbazin, případně velmi náročný režim podle Leghy – cisplatina, vinblastin, dakarbazin, interferon-alfa a interleukin-2. Nově jsou zkoušeny biopreparáty cílené léčby – protilátka ipilimumab a inhibitor vemurafenib, ten však pouze u části melanomů s prokázanou mutací V600 v genu BRAF.

Regionálně limitovanou paliativní léčbou může být izolovaná hypertermická extrakorporální perfuze končetiny melphalanem nebo TNF při zvýšené teplotě 41 °C, kdy jsou nádorové buňky k chemoterapii citlivější. Indikace k této léčbě jsou spíše sporadické a omezeny jen na mnohočetnou podkožní diseminaci melanomu omezenou na končetinu.

6.1.8 Závěr a organizační opatření

Přestože na časném záchytu maligního melanomu účinně spolupracují praktičtí lékaři a dermatologové, zůstává účinná léčba především na chirurgických pracovištích. Kódy operačních výkonů pro melanom jsou přisouzeny plastickým chirurgům, ačkoli ti provádějí spíše jen excize primárních nádorů, včetně excizi běžných a nenáročných, a exenterace spádových lymfatických oblastí nebo recidiv zůstávají stejně chirurgům. Je vcelku lhostejné, kdo provede kvalifikovanou kompletní excizi, ale výkony na lymfatickém systému by měl provádět jen ten, kdo je obeznámen a vybaven jak pro biopsie sentinelových uzlin, tak pro standardní disekce spádových lymfatických oblastí, případně pro chirurgické řešení metastáz melanomu v různých anatomických lokalitách. Organizační řešení spěje k soustředění chirurgické léčby melanomu do komplexních onkologických center a do rukou chirurgů profilovaných v onkologické chirurgii, a to v operačním modulu mamárním a melanomovém. Samozřejmou metodou práce na těchto onkologických pracovištích má být fungování víceoborové indikační komise. Také v případě melanomu bude třeba do budoucna směřovat úsilí hlavně do osvěty a časného záchytu melanomu v iniciálních stádiích, která jsou z většiny plně kurabilní. V dohledné budoucnosti není jiná cesta ke snížení mortality na maligní melanom než časný záchyt a včasný adekvátní chirurgický výkon.

Literatura

1. Fait V. Maligní melanom. In: Adam Z, et al. Speciální onkologie. Praha: Galén; 2010. s. 109–115.
2. Lotze MT, Dallas RM, Kirkwood JM, Flickinger JC. Cutaneous Melanoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). Cancer – Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 2012–2056.
3. Schlag PM, Kettelback Ch. Maligní melanom. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, Eds. Chirurgická onkologie. Praha: Grada Publishing; 2005. s. 571–595.

6.2 Sarkomy měkkých tkání

Sarkomy měkkých tkání představují velmi heterogenní skupinu nádorů mezenchymálního původu, která je co do anatomického výskytu ubikvitární a vyznačuje se širokým spektrem histotypů a biologických vlastností. Tomu odpovídá i variabilita léčebných postupů a potřeba individualizovaného přístupu.

6.2.1 Epidemiologie

Podle MKN sem spadají zhoubné nádory pojivových a jiných měkkých tkání končetin, trupu, hlavy a krku pod kódem C49 a nádory retroperitonea a dutiny břišní pod kódem C48. Sarkomy měkkých tkání (C49) se v České republice vyskytují každoročně v počtu do 250 případů, ročně na sarkomy měkkých tkání umírá 100–130 nemocných. Poměr zemřelých ku všem případů v daném roce, tedy MI index, který vypovídá o úspěšnosti léčby, případně míře časné diagnostiky v kurabilních stádiích, se pohybuje v rozmezí 0,45–0,60, tj. letalita 45–60 %. Poměr vyléčených a zemřelých je tedy zhruba stejný a sarkomy měkkých tkání tak patří do středního rámce kurability. Sarkomy se vyskytují již v dětství a velmi mladém věku, jejich incidence však s věkem plynule narůstá. Nejvyšší počty léčených sarkomů zaznamenáváme mezi 50–70 lety, ale setkat se s nimi lze v kterémkoli věku.

Sarkomy dutiny břišní a retroperitonea (C48) se každoročně objevují v České republice v počtu asi 100 nových případů, 60–70 nemocných na tuto diagnózu každoročně umírá. MI index se pohybuje v rozmezí 0,6–0,7, tj. letalita 60–70 %, a tyto sarkomy tedy ohrožují život více než předchozí skupina. Z hlediska věkového rozložení je zde celkově posun maxima asi o 10 let k vyšším věkovým skupinám, setkat se však se sarkomem dutiny břišní či retroperitonea lze v jakémkoli věku, počínaje útlým dětstvím a konče seniemi.

Rozložení lokalizací výskytu sarkomů v těle podle anatomického členění nevykazuje žádné zvláštní preference. Mezenchymální pojivové tkáně jsou v organismu ubikvitární a případná kancerogeneze na podkladě zděděných i somatických, zevně indukovaných mutací, nemá tedy žádné predilekční oblasti. V oblasti horních končetin nacházíme 10–15 %, na dolních končetinách 40 %, na trupu 30 % a v oblasti hlavy a krku 10–15 % sarkomů.

6.2.2 Etiologie

Sarkomová maligní transformace může pocházet z fibroblastů a histiocytů vaziva, adipocytů tukové tkáně, myoblastů hladké nebo příčně pruhované svaloviny, synoviálních buněk kloubní výstelky, chondrocytů chrupavek, cévních endotelií, pericytů nebo Schwannových buněk obalujících nervová vlákna. V některých případech velmi nediferencovaných forem sarkomů nelze výchozí tkáň určit.

Z etiologických faktorů dosud umíme pojmenovat pouze některé disponující hereditární syndromy, u nichž se sarkomy vyskytují častěji. Jsou to Li-Fraumeni syndrom s delecí genu p53 a vyšším výskytem nejen sarkomů, ale i jiných malignit, Recklinghausenova neurofibromatóza s výskytem neurofibrosarkomů, případně vznik angiosarkomů u mikroangiopatické hemo-

lytické anémie označované jako Kassabach-Merrittův syndrom. Ze zevních kancerogenních faktorů lze jmenovat záření, neboť v ozařovacích polích po dřívějších formách radioterapie byly nenáhodně pozorovány zejména hemangiosarkomy. Souvislost kontuzního traumatu a následného vývoje sarkomu nebyla spolehlivě prokázána, i když nelze vyloučit, že chronický aseptický zánět může v disponovaném terénu s již založenou nádorovou transformací přispět k mezenchymální proliferaci jako promotorový faktor. Spíše bývá již rostoucí sarkom mylně pokládán po určitou dobu za reziduum kontuzního traumatu a hematomu.

6.2.3 Histopatologie a chirurgická patologie

V histopatologické klasifikaci sarkomů je pojmenováno kolem 40 morfoloických jednotek a v podskupinách jde až o 80 histopatologických entit. K nejčastějším maligním mezenchymálním nádorům patří liposarkom, fibrosarkom a maligní fibrózní histiocyty, leiomyosarkom a jeho molekulárně definovaná viscerální varianta gastrointestinální strimální tumor (GIST s fúzním genem c-kit a expresí CD117), rhabdomyosarkom, synoviální sarkom, maligní schwannom či neurolemmóm, angiosarkomy hemangiosarkom, hemangiopericytom či hemangioendoteliom, epiteloidní sarkom z aponeuróz, alveolární sarkom a nediferencované formy sarkomů.

Sarkomy rostou spíše expanzivně a působí příznaky i problémy útlakem okolních struktur. Výjimku tvoří infiltruující formy fibrosarkomů, epiteloidního sarkomu a maligní fibrózní histiocyty, které mohou od počátku infiltrovat cévy a orgány. Ostatní sarkomy tak činí až v pokročilejších fázích růstu nebo již jako recidivy v operované či ozařované oblasti. Sarkomy metastazují především hematogenní cestou, nejčastěji do plic, případně do jater, lymfogenní metastázy jsou spíše vzácné, do lymfatických uzlin občas metastazuje synoviální sarkom.

Biologickou agresivitu sarkomů zatím nejlépe odlišuje histopatologický grading. Na rozdíl od jiných zhoubných nádorů je dokonce tak významným ukazatelem, že je přímo součástí klasifikace stadia onemocnění. Stratifikace rizika je užitečná pro operátora i následnou konzervativní onkologickou léčbu. Sarkomy s vyšším gradingem G3 a G4 vyžadují nejen vyšší radikalitu operace, ale zpravidla také zajišťovací radioterapii a chemoterapii, riziko lokální recidivy i diseminace je u nich výrazně vyšší. Riziko recidivy se však odvíjí také od anatomické lokalizace nádoru, blízkosti vitálních struktur, možností radikality operace a stavu resekcí okrajů resektátu. Je důležité, aby v parametrickém hodnocení jednotlivých případů sarkomů nechybělo stanovení histopatologického gradingu (G) a potvrzení úplnosti resekce v symbolech R0, R1 či R2. Analýzy obou parametrů, tedy histopatologického gradingu (G) i úplnosti resekce (R), ve vztahu k prognóze také v tuzemské statistice NOR potvrzují zahraniční údaje a jasně dokládají, že histopatologický grade i úplnost resekce patří v péči o nemocné se sarkomy k základním požadavkům na kvalitní diagnostiku a prognostiku.

Jakkoli jsou požadavky na popis gradingu a stavu resekcí okrajů logické a zásadní, často v klinické praxi částečně nebo zcela chybějí, ať už z důvodu objektivních potíží je stanovit, nebo i z důvodu nedůslednosti, neznalosti či ignorace. Histopatologický grade není u nás

podle NOR uváděn až v 60 % případů sarkomů měkkých tkání a až v 70 % případů u sarkomu dutiny břišní a retroperitonea. I při vysoké kvalitaci a odpovědnosti hodnotících patologů mohou být příčiny vskutku objektivní, neboť třeba u rhabdomyosarkomů, angiosarkomů, alveolárních sarkomů a některých dalších spolehlivě stanovit stupeň diferenciacie nádoru na základě pouhé morfologie a mitotické aktivity vlastně nelze. Jak vyplývá i z našich údajů NOR, histopatologický grade velmi dobře stratifikuje prognózu nemocných se sarkomy měkkých tkání. Medián přežití zde činí 164 měsíců pro grade 1, 49 měsíců při grade 2, pouze 24 měsíce při grade 3 a už jen 17 měsíců u grade 4, což jsou v analyzované skupině 2284 sarkomů rozdíly velké statistické významnosti. Podobná je situace v analýze 629 sarkomů dutiny břišní a retroperitonea, kde medián přežití činí 31 měsíců pro grade 1 a 10 měsíců pro grade 2. Grade 3 a 4 u tohoto typu nádorů splývají a medián přežití se u nich pohybuje bez statistické difference mezi 3–7 měsíci.

Jiná je situace při stanovení parametru R čili jistoty o nepřítomnosti nádorového rezidua v resekcích okrajích. Zde jde především o důkladnost resekce, šíři okrajů v kritických oblastech a souhrnu s patologem na bázi konceptu chirurgické onkopatologie, kdy patolog nehodnotí okraje resekatu jen podle své úvahy v odeslaném preparátu *ex situ*, ale především v místech, která již peroperačně určí *in situ* operátér jako kritická a riziková z hlediska možného rezidua. Děje se tak především při intimních vztazích nádoru ke strukturám, které nutno odpreparovat a pro fungování organismu zachovat. Podmínkou je tedy chirurgem označený, prostorově orientovaný a dobře popsany makropreparát. Peroperační histologické vyšetření preparátu na zmrzlo může být u mezenchymálních nádorů svízelné a nejisté, nezdítko je proto při dodatečném histopatologickém nálezu pravděpodobného mikroskopického rezidua s klasifikací okrajů R1 nutno počítat s dodatečnou resekci v druhé době, je-li ovšem bez problémů proveditelná, nebo spíše s následnou cílenou pooperační radioterapií. Vždy je vhodné kritické a rizikové oblasti v lůžku po resekci peroperačně označit kovovými klipy pro snazší cílení pooperační radioterapie, případně další kontrolní vyšetření, což usnadní časnou detekci recidivy v suspektní oblasti.

Resekční okraje nejsou podle NOR popsány až ve 20 % případů sarkomů měkkých tkání a 31 % případů sarkomů dutiny břišní a retroperitonea. Přitom tento údaj velmi dobře ukazuje prognózu onemocnění. V analyzované skupině 914 případů sarkomů měkkých tkání z NOR činil medián přežití při R0 (bez mikrorezidua) 82 měsíců, R1 (s mikroskopickým reziduem) 38 měsíců a R2 (s makroreziduem) 23 měsíců. Podobně parametr R obecně diferencuje výsledky u sarkomů dutiny břišní a retroperitonea na mediány přežití 46 měsíců při R0, 22 měsíců při R1 a jen 15 měsíců po R2 resekci.

6.2.4 Předoperační a chirurgická diagnostika

Růst sarkomů nemá žádné specifické příznaky. Tlakové obtíže, tupá bolestivost nebo hmatná rezistence se projevují různě podle lokalizace nádoru. Velká část sarkomů je diagnostikována až jako objemné ložisko, nezdítko i v řádu kilogramů, a to zejména v retroperitoneu, dutině

břišní, ve svalových skupinách gluteálních či stehenních. Odkládat diagnostiku zobrazovacími metodami a cílenou core biosií při jakékoli hmatné rezistenci či expanzi, která není v přímé souvislosti s traumatem a trvá bez změny déle než tři týdny nebo se dokonce zvětšuje, je neodpovědné a trestuhodné. Stále však přichází řada nemocných k operacím až po několika měsících obtíží či dokonce lékařského sledování.

Při jakémkoli palpačním či jiném podezření na nádorovou expanzi v měkkých tkáních má být nepochybně prvním vyšetřením sonografie. Jde o vyšetření pouze orientační, nicméně velmi cenné, které může také navigovat core cut biosií. K operaci hlouběji než pouze podkožně uložených sarkomů však nelze přistupovat bez důkladného popisu ložiska na CT či MR, prospěšná u hluboko uložených ložisek se složitějšími anatomickými poměry může být i kombinace obou metod. Nejde totiž jen o lokalizaci, velikost a tvar nádoru, ale z hlediska operátora především o podrobný předoperační popis jeho vztahů k okolním strukturám, hlavně k velkým cévám, nervovým svazkům, dutým či parenchymatózním orgánům, případně periostu a kloubním pouzdrům.

Odpovědnému operátorovi nemá v žádném případě postačit jen popis nálezu, ale musí sám ve spolupráce s radiologem projít obrazy všech řezů na CT či MR a již předoperačně odhadnout kritická místa obtížné exstirpace, riziko většího krvácení či poranění okolních orgánů a struktur. S ohledem na variabilitu nálezů sarkomů v různých lokalizacích s různým typem růstu a tedy jedinečnost každého případu nelze spoléhat na schématické postupy ani na domnělou větší zkušenost. Zkušenost operujícího sarkomy je totiž právě v tom, že žádná předchozí zkušenost není dostačující, aby opravňovala k podcenění a nedostatečnému prohlédnutí nálezů každého nového případu jako zcela nového, jedinečného a skrývajících možná překvapení. Současný zlovyk některých operátorů spoléhat se na pouhé přečtení popisů nálezů, nezřídka vágních nebo neúplných, je zejména při operační léčbě sarkomů častým zárodkem peroperačních obtíží, zbytečného ústupu od radikální operace nebo naopak zbytných komplikací, vyššího počtu recidiv a celkově pak horších léčebných výsledků.

Samozřejmý je předoperační snímek plic a vyloučení dalších míst možného metastazování sarkomů podle jejich histotypu. Uplatnit se může i celotělový PET, je však třeba myslet na skutečnost, že diferencované sarkomy s nízkým stupněm proliferace PET nemusí vůbec zobrazit jako patologické ložisko. Naopak přínosem může být PET u nádorů vysoce proliferujících a rychle rostoucích. Angiografie má spíše omezené indikace na oblast končetin, má-li stanovit zásobení nádorů v anatomicky složitějších oblastech nebo je-li součástí léčebné taktiky, která před operací předfazuje regionální intraarteriální aplikaci cytostatik.

Do lymfatických uzlin metastazují sarkomy zřídka, jen v 10–15 % pouze synoviální sarkomy, případně maligní fibrózní histiocytomy. Specifická detekce metastáz sarkomů v uzlinách, tím spíše biopsie sentinelových uzlin tedy u sarkomů indikována v žádném případě není.

Bez ohledu na aktuální CT či MR nálezy je třeba u sarkomů dutiny břišní počítat také s jejich multilokulárním výskytem. Proto i po zjištění jednoho zřejmého nádorového ložiska musí chirurg aktivně peroperačně vyšetřit celou dutinu břišní. Týká se to zejména gastrointestinálních

stromálních tumorů, které někdy narůstají na stěně střeva a peritoneu podobny hroznům či fíkům na větvi i v desítkách drobných ložisek, ale mohou se tak chovat i liposarkomy, skrývající více ložisek v septovaných zákoutích. Nezřídka jde také o abundantní tuk v naznačeně separovaných úsecích jako abdominální lipomatóza, která není chirurgicky řešitelná a lze v ní opakovaně odstraňovat pouze recidivující více či méně diferencované liposarkomy. Setkáváme se jak s pravým nitrodutinovým multicentrickým šířením nádoru *per continuitatem*, tak i s recidivami vzniklými patrně *per implantationem*. Odlišování obou je otázkou spíše jen akademickou, neboť pro chirurga platí zásada odstranit všechna patologická ložiska, která je odstranit možné, aniž by se cítil limitován jako u peritoneální diseminace karcinomů, neboť další léčebné alternativy mimo operace mnoho šancí na úspěch u sarkomů dutiny břišní nenabízejí. Výjimkou je snad pouze velmi specifická, cílená, avšak velmi nákladná léčba imanitib mesylátem u gastrointestinálních stromálních sarkomů, které se vyznačují přítomností fúzního genu c-kit a expresí receptoru CD117.

Histologicky verifikovat diagnózu sarkomu, tedy znát jeho histotyp, případně i histopatologický grade, již před rozhodováním o operaci, jejím rozsahu a poté i celém léčebném postupu, je zcela základní podmínkou kvalifikované péče o nemocné se sarkomy. Předoperační biopsie je základní podmínkou s výjimkou malých a superficiálně uložených ložisek, která lze primárně bezpečně exstirpovat a vyšetřit mikroskopicky až pooperačně. Protože však většina pacientů stále ještě přichází se sarkomy objemnými, hlouběji uloženými a nejasné provenience, je třeba předléčebnou bioptickou verifikaci pokládat za základní podmínku postupu *lege artis*.

Pohledy chirurga a patologa na způsob bioptického odběru se mohou lišit. Pro patologa je samozřejmě optimální mít dostatečně objemný a reprezentativní vzorek, z něhož lze vyčíst všechny potřebné charakteristiky a odhadnout i míru heterogenity fenotypových variací nádoru v ložisku. V chirurgické praxi, ovšem i z hlediska zátěže nemocného, to však zpravidla znamená dvojí operaci v celkové anestezii. U hluboko uložených ložisek je pracný či problémový již samotný přístup k nádorovému ložisku a po zjednání přístupu k němu a reprezentativním odběru, tedy po otevření kapsuly nádoru a exploraci nádorové tkáně, se onkologicky uvažující chirurg často zdráhá ránu ve vrstvách opět uzavřít s perspektivou další operace po jednom až dvou týdnech, kdy bude v zánětlivě prosáklém terénu obtížnější a také s vědomím rizika implantace nádorových buněk v operačním poli. Snáze se chirurg někdy k otevřené biopsii odhodlá u náležů, kdy odhaduje, že nádor je radikálně spíše neresekabilní a že nutná bude nejprve předoperační radioterapie či chemoterapie. Obtížné je také zůstat pouze u otevřené biopsie v situacích, kdy po zjednání přístupu k nádoru by již nádor mohl být odstraněn i celý a jednorázově než operaci v druhé době odloženou až po verifikaci. K rizikům otevřené biopsie patří nejen možné implantační metastázy, ale i parenchymatózní krvácení u velmi prokrvených nádorů, vylučování částých nekróz z centra nádoru ranným kanálem, infekce v patologicky změněném terénu a nepochybně i rizika dvojí narkózy u starších pacientů, případně u nemocných s interkurencemi. Otevřené biopsie sarkomů a ložisek neznámého původu se tedy mají provádět jen výjimečně a zdůvodněně.

V praxi je daleko jednodušší a bezpečnější provést na prvním místě reprezentativní core-cut biopsii silnou jehlou, i vícenásobnou, která poskytuje patologovi dostatek tkáňového materiálu pro učení histotypu, případně gradingu a proliferativní aktivity. Zpravidla ji lze provést i ambulantně, lépe pod ultrazvukovou kontrolou, pacienta nezatěžuje a vyhýbá se zbytečným komplikacím otevřené biopsie i odkladům definitivního radikálního řešení. Jen velmi málo core-cut biopsií je při správném provedení nereprezentativních. Lze je při neúspěchu ještě i opakovat a otevřenou biopsii indikovat až jako druhou v řadě jen jako východisko z nouze.

Předoperační histologická verifikace a charakterizace sarkomu je nicméně nezbytná, protože jinak bude plánována prostá enukleace diferencovaného liposarkomu, jinak radikální operace fibrosarkomu nebo špatně ohraničeného maligního fibrózního histiocytomu, případně extrémně prokrveného angiosarkomu. Pro takovéto rozhodování je obvykle výsledek mikroskopického vyšetření core-cut biopsie plně dostačující. Další detaily stran prognózy, indikace následné radioterapie či chemoterapie přinese až kompletní vyšetření resekátu, kde významným ukazatelem pro léčebný postup i prognózu jsou další nádorové charakteristiky a rovněž vyšetření resekčních okrajů. Řádná předoperační histologická verifikace ložisek s podezřením na mezenchymální nádor má zásadní vliv na adekvátně zvolenou primární léčbu a tedy i na dlouhodobý léčebný výsledek. Lze ji snáze a bez rizik provést core-cut biopsií než biopsií otevřenou, tedy excizí části nádoru. Spolupráce s radiology umožňuje transkutánní jehlové biopsie i v problematických a hluboko uložených lokalitách, kde by dvojitá operace, diagnostická otevřená biopsie teprve následovaná radikálním výkonem, byla zbytečným trápením nemocného, neúměrnou zátěží či dokonce hazardem. Tenkojehlová biopsie, která získá materiál pouze pro cytologické hodnocení, nemá naopak u sarkomů místo. Cytologické vyšetření je pro diagnostiku mezenchymálních tumorů zcela nespolehlivé, nepoužitelné a nepatří do diagnostického repertoáru sarkomů.

6.2.5 Chirurgická léčba

Radikalita chirurgické léčby sarkomů zdaleka nemá jen aspekt anatomický, ale je spjata s celým předléčebným diagnostickým režimem, do něhož patří i víceoborová rozvaha a stanovení celé taktiky léčby daného pacienta. Musí vycházet z důkladné diagnostiky a racionálního algoritmu, který nenarušují nepromyšlené, inkompletní či zkusmé operace, nahodilá, rozptýlená a nekomplexní péče. Realita dosavadní praxe je stále velmi neuspokojivá. Operační léčba sarkomů nezřídka probíhá bez důkladné diagnostiky, předoperační rozvahy a bez zajištění širších terapeutických možností. Lokální recidivy jsou pak skoro pravidlem a na léčbě se obvykle vystřídá několik pracovišť bez vzájemné provázanosti. Nezřídka je dosud diagnóza sarkomu pro operující peroperačním nebo až pooperačním překvapením.

Učebnice chirurgie a onkochirurgie zpravidla člení operace sarkomů na radikální kompartmentové resekce a omezeně radikální exstirpace či excize. Amputace či exartikulace u končetinových sarkomů jsou automaticky pokládány za radikálnější výkony než blokové resekce, ač tomu tak být nemusí. Při neresekabilních nálezech se ještě může uplatnit paliativ-

ní cytoredukce neboli debulking, pokud má nemocnému prospět, vyřešit útlak nádorem či jeho exulcerací. S ohledem na různé lokalizace sarkomů jsou však možnosti lokální radikality vždy dány aktuální anatomickou situací. Schémata pro chirurgickou léčbu sarkomů vlastně neexistují a byla by i škodlivá. Definice kompartmentových resekcí je aplikovatelná pouze u části sarkomů rostoucích ve svalových skupinách s volnými fasciálními septy. Exstirpační nazveme snazší odstranění menších ložisek v měkkých tkáních, ovšem také náročné odstranění nádoru retroperitonea nebo dutiny břišní, které si může vynutit i resekce střev či jiných okolních struktur ať už pro zjednání přístupu, z důvodu nádorové invaze či porušeného cévního zásobení, jak bývá nezřídka u sarkomů zasahujících také do mezenteria. Výjimkou nejsou ani vynucené resekce orgánů, zejména vycházejí-li sarkomy z jejich obalů nebo hilů, zpravidla v oblasti ledvin. Na druhé straně neohraničené infiltrace podkoží a svrchních svalových vrstev, známé třeba u dermatofibrosarkomů, vyžadují mnohdy rozsáhlé plošné excize kůže a podkoží s nutností rekonstrukce lalokovými posuny a krytí defektů z rámce plastické chirurgie. Sarkomy v oblasti hlavy a krku jsou rovněž oborově velmi specifické.

Je proto lépe soustředit se na principy operativy sarkomů než na dlouhý výčet různých konkrétních chirurgických řešení. Trvá organizační problém soustředit co nejvíce případů sarkomů na omezený počet pracovišť pro získání dostatečných zkušeností s mnoha různými situacemi a v zájmu optimalizace individuálně přizpůsobených postupů.

Principiálně jde při operaci vždy o snahu dosáhnout radikality odstranění nádoru s mikroskopickým potvrzením intaktních okrajů resekatu (R0), vyhnout se zbytným mutilacím a také o rekonstrukční myšlení chirurga jak při plánování operace, tak při jejím provádění, které respektuje i funkční a estetická hlediska. Pouze větší počet dokladovaných dobrých výsledků pracoviště, vycházejících ze sjednocení onkochirurgického, onkologického, rekonstrukčního, funkčního a estetického pohledu charakterizuje kompetenci chirurga a operačního týmu, kvalitu jejich práce a předpoklady pro spokojenost nemocných.

Je již nutno odmítnout dříve paušalizovanou indikaci amputačních výkonů u sarkomů končetin. Naopak ve většině případů se lze amputacím vyhnout s pomocí správného předoperačního odhadu hranic nádorové invaze, s využitím regionální chemoterapie, postresekční brachyterapie a telerradioterapie, zajištěnými bedlivou dispenzarizací nemocného na pracovišti, kde byl nemocný operován a dále léčen.

Kdo se chce věnovat operativě a léčbě sarkomů, musí nejen počítat s relativně vysokým počtem lokálních recidiv, ale musí být hlavně připraven na jejich časnou detekci a opakované operace, a to i v obtížném terénu, změněném předchozími intervencemi. Operační odstranění sarkomů i jejich recidiv je totiž stále neefektivnějším léčebným postupem a ostatní konzervativní metody jsou spíše jen pomocné a doplňkové, protože sarkomy patří k nádorům vysoce radiorezistentním i chemorezistentním.

K redukci recidiv nevede primárně hyperradikální přístup přeceňující význam amputací a mutilujících výkonů, neboť uspokojení z lokální radikality se zdůvodněním mutilace takzvanou nutnou daní za vyléčení často brzy povadá při zjištění metachronních plicních nebo jiných

vzdálených metastáz. To platí především pro agresivní formy sarkomů, svádějící k primární zvýšené lokální radikalitě, ač riziko plyne především ze vzdálené diseminace.

Je samozřejmě lépe, pokud je radikální resekce po celou dobu prováděna bez přímého kontaktu s nádorem pouze v bezpečných hranicích zdravé tkáně a při respektování zásad „no-touch“ techniky. Snazší je to u sarkomů ve svalových skupinách končetin a trupu, kde lze volit kompartmentové resekce celých svalových oddílů a preparaci v mezisvalových septech zcela mimo nádor. Často to však není možné, a to zvláště u objemných nádorů dutiny břišní, pánve nebo retroperitonea, případně na přechodu trupu a končetin, kdy jsou v operované oblasti také velké nervosvalové svazky.

Při operaci objemných sarkomů retroperitonea a dutiny břišní lze radit především široký přístup, který umožní mít již od počátku operace pod kontrolou velké cévy, jichž se sarkom dotýká či které obaluje. Jde především o dolní dutou žílu, jejíž natržení nebo poranění jejích lumbálních větví překryté dosud neuvolněným nádorem patří k velmi svízelným situacím ohrožujícím život pacienta velkou krevní ztrátou. Podobně obtížná je preparace sarkomů z oblasti mezenteria, kdy je zároveň nutno bedlivě sledovat cévní zásobení střev a včas předejít úměrnou resekci nepoznaným a ponechaným částem střeva s omezenou výživou a vitalitou. Podobně je nutno dbát na ošetření deserozovaných či poraněných úseků střeva, které ve velkém operačním poli mohou uniknout pozornosti a projeví se až pooperačně peritonitidou či píštělemi. Zvláště náročné jsou reoperace abdominálních sarkomů v terénu plastické peritonitidy po předchozích operacích a při velmi změněných anatomických poměrech. Řez při operaci sarkomu by měl vždy přesahovat průmět jeho hranic, aby k němu byl od počátku přístup z nepostiženého terénu a relativně rychle bylo možno dosáhnout jeho výživné stopky a dorzálních hranic, byť jen tupou manuální preparací.

Podle délky a vedení řezu lze zpravidla i dodatečně dobře odhadnout, zda chirurgovo hodnocení situace jako neresekabilní a ústup od radikální operace bylo vskutku reálným, odpovědným a kvalifikovaným rozhodnutím. Nezřídka jsou za inoperabilní označeny nádory, k nimž nemohl mít operátor s ohledem na délku a umístění řezu dostatečný přístup a nádor o několika kilogramech váhy takto odstranit vskutku nemohl. Reoperace na jiném pracovišti jsou pak zbytečnou zátěží pro nemocného, ostatně i pro zdravotní systém. Dostatečně široký operační přístup k nádoru typu sarkomu je tedy univerzálním nutným požadavkem, což platí pro jakoukoli anatomickou lokalizaci a dvojnásob u nádorů objemných.

Důležitou, ale stále opomíjenou součástí operace má být po odstranění nádoru s nejistými hranicemi vyznačení resekčního lůžka a kritických míst preparace nádoru kovovými klipy, které pomáhají cílení pooperační radioterapie i časné detekci případných recidiv v operované oblasti zobrazovacími metodami.

Někteří mohou být zklamáni, že v tomto výkladu nenalezli schémata či podrobně anatomicky popsané postupy, jak sarkomy operovat, podobně jako je to možné u jiných benigních i nádorových onemocnění orgánů, které běžně nalézají v operačních atlasech. Lze však s mírou nadsázkou říci, že způsobů chirurgického odstranění sarkomů je tolik, kolik je jednotli-

vých případů sarkomů. Je nutno hlavně respektovat již zmíněné principy s využitím vlastních operačních zkušeností v dané anatomické oblasti. Jako u všech chirurgických činností kvalitě prospívá, čím častěji se operatér s problematikou setkává. Zejména je tedy potřebná koncentrace sarkomových onemocnění na menší počet pracovišť, kde by pak tyto poněkud vzácnější nádory byly řešeny alespoň dvakrát do měsíce, lépe i častěji.

6.2.6 Kombinovaná léčba

Kombinace chirurgického odstranění sarkomu s jinými léčebnými modalitami mají smysl tam, kde nemáme jistotu o možném pooperačním nádorovém reziduu, a v případech, kdy prognostické znaky svědčí pro vysoké riziko návratu onemocnění. Vnímání rizika recidivy se může lišit nejen ve světle různých zahraničních studií a vlastních vyhodnocených výsledků, ale i s věkem, stavem nemocného a jeho přáním, které ovlivní rozsah primární operace. Aktuálně zvolený postup je tedy vždy pouze výslednicí obecně doporučeného schématu a individualizované rozvahy více odborníků při respektování přání informovaného pacienta.

Předoperační radioterapie sarkom jen zřídka zmenší, často však vede k jeho ohrazení, snížení kompartmentu proliferujících buněk a zejména k redukci kapilární sítě novotvořených nádorových cév. Zapomíná se totiž, že právě endotelie vycházející z nádorové neoangiogeneze jsou nejvíce proliferující a tudíž velmi radiosenzitivní součástí nádorů. Předoperační ozáření může tedy operaci usnadnit a redukovat krevní ztráty zejména při operacích objemných a silně vaskularizovaných nádorů. Tento efekt radioterapie byl již potvrzen v zahraničních studiích a lze se k němu dobrat i vlastní empirickou zkušeností. Na druhé straně je zbytečné operaci snadno resekovatelného sarkomu radioterapií oddalovat, navíc třeba s možným rizikem ztíženého hojení v postradiačně změněném terénu.

Předoperační intraarteriální či systémová chemoterapie je účelná pouze v případech, kdy se primární operace jeví jako svízelná a hrozí amputace končetiny, kterou by redukce nádoru chemoterapií případně zachránila. Může být užitečná zejména u nádorů rychle rostoucích, nediferencovaných a vysokým proliferčním indexem, které jsou zpravidla k chemoterapii v počátcích dobře citlivé. Intraarteriální chemoterapie je v praxi proveditelná vlastně jen u končetinových sarkomů.

Extrakorporální hypertermická perfuze končetiny se sarkomem cytostatiky (melphalan), případně biopreparáty (TNF) v asi hodinovém mimotělním oběhu je stále spíše výjimečnou procedurou u recidivujících sarkomů končetin, kde připadá v úvahu také jako účinná paliace inoperabilních a exulcerujících nádorů. Kombinovanou radiochemoterapii navrhuje předoperačně všude tam, kde resekovatelnost je nejistá a doufáme vytvořit lepší resekcí podmínky po cytoredukci nádoru. Pro předoperační léčbu radioterapií či chemoterapií jednoznačné schéma neplatí a je tedy vždy a plně věcí týmové rozvahy.

U velké části středně a málo diferencovaných sarkomů, zejména infiltrativně rostoucích, může být pro snížení rizika lokální recidivy prospěšná **postresekcí intersticiální brachy-radioterapie**. Úlohou chirurga a obvykle již také při operaci přítomného radioterapeuta je

bezprostředně po odstranění nádoru instalovat do resekcčního lůžka v pravidelných rozestupech jednoho až dvou centimetrů speciální plastové trubičky pro následnou lokální HDR brachyterapii. Důležitá je zde právě správná geometrie zavedení vodičů v trojrozměrném rozmístění se zohledněním celého prostoru, který bude homogenně prozářen, se zohledněním stavu po uzávěru rány a při pohybech nemocného. Po několikadenní pooperační radioterapii prováděné za hospitalizace ještě v době hojení rány již do týdne po operaci se vodiče odstraňují a následuje pak ještě druhá část zevního ozařování. Postresekcční intersticiální brachyradioterapii lze vpravit přímo do rizikové oblasti v lůžku po resekcii několikanásobně vyšší dávku záření, a to bez zátěže kožního krytu, a lze tak velmi účinně redukovat výskyt lokálních recidiv agresivnějších typů sarkomů.

Pooperační zevní radioterapie a adjuvantní chemoterapie se obligátně provádějí po odstranění sarkomů s prognosticky nepříznivými znaky, zejména u grade 3 a 4, případně při okolnostech vynuceném ponechání mikrorezidua (R1 resekcce) či dokonce makrorezidua (R2 resekcce). Zatímco radioterapie má snížit riziko lokální rekurence, chemoterapie má ničit hypotetické cirkulující nádorové buňky a redukovat výskyt vzdálených metastáz. Problémem je však obligátní vysoká chemorezistence sarkomů, kterou dosud nepřekonala ani nejnovější cytostatika, k nimž patří u sarkomů třeba trabektedin (Yondelis). Standardní chemoterapie sarkomů vychází především z kombinace adriamycinu a ifosfamidů, k dispozici jsou však v dalších liniích volby i některé jiné ověřené režimy chemoterapie, jako adriamycin, ifosfamid a etoposid, gemcitabin s docetaxelem, případně paklitaxel nebo dakarbazin v monoterapii, a nově je zkoušen také kinázový inhibitor pazopanib.

Zvláštní druh chemoterapie je používán u gastrointestinálního stromálního sarkomu (GIST) s prokázanou expresí tyrozinkinázového receptoru CD117, tedy imatinib mesylát a sunitinib malát. Pro jejich aplikace jsou s ohledem na vysoké náklady léčby určena pouze tři vybraná centra.

6.2.7 Dispenzarizace

Celkové výsledky léčby sarkomů měkkých tkání, dutiny břišní i retroperitonea jsou i na specializovaném pracovišti jen tak dobré, jak kvalitní a bedlivé je dlouhodobé sledování nemocných po léčbě. Sarkomy často recidivují z důvodů svých biologických a růstových vlastností, ovšem i často nejisté a nedosažitelné radikality primární léčby. Reoperace časně zachycených recidiv jsou zpravidla při jejich včasném zachycení možné a mohou přinést trvale dobré výsledky. Na druhé straně existují i četné případy opakovaných a mnohočetných operací recidiv v ročních až dvouletých intervalech, které jsou jediným, byť obtížným a málo sofistickým řešením při naprosté neúčinnosti radioterapie i chemoterapie. Typické je to třeba u nitrobřišních recidivujících mnohožlízkových liposarkomů recidivujících na podkladě neodstranitelné excesivní abdominální lipomatózy neoplastického typu. V pomalu rostoucích úsecích lipomatózy viditelných na CT, avšak bez aktivity na PET, se po čase objevuje ložisková PET aktivita a v ní po resekcii pozorujeme již zvrát diferencovaných lipomů v liposarkom různého

stupně dediferenciace. V recidivách sarkomů se někdy objevují i regresivní změny od nektróz až po bizarní kalcifikáty.

Zcela spolehlivá predikce průběhu sarkomového onemocnění je zřídka možná a základem péče o nemocné jsou opakované pravidelné kontroly zobrazovacími metodami po řadu let. Dispenzarizace by měla být vedena na pracovišti, kde byl nemocný operován a onkologicky léčen. Jen tak lze zajistit individualizovaný přístup a časem i lépe rozpoznat dynamiku onemocnění v každém jednotlivém případě, upřesnit prognózu a optimalizovat intervaly dispenzárních kontrol i léčbu případných recidiv. U sarkomů více než jinde platí, že chirurgické a onkologické myšlení nelze v péči o nemocné oddělovat.

6.2.8 Závěr s důrazem na organizační opatření

Nepochybně jsme teprve na počátcích poznání sarkomů jako celé řady patologických entit a prognosticky i léčebně se v nich dosud orientujeme spíše nedostatečně. Jedinou cestou k lepšímu propracování diagnostiko-léčebných postupů je specializace, sdružování a kumulace případů na několik pracovišť připravených tuto problematiku řešit a rozvíjet, včetně zpětných vazeb v hodnocení výsledků. Ve srovnání s běžnými typy orgánových karcinomů se sarkomy vyskytují relativně méně často, a proto mají s jejich diagnostikou i léčbou lékařské týmy méně zkušeností, setkávají se s nimi epizodicky v četných variacích nálezů a situací a je pro ně obtížné jakkoli své postupy standardizovat.

Z hlediska operativy je problematika sarkomů měkkých tkání dávána mnohde do gesce ortopedů, což má snad opodstatnění jen u sarkomů končetinových. Se sarkomy měkkých tkání se nicméně setkáváme prakticky kdekoli v těle i mimo končetiny či pohybový aparát, a navíc nemalou skupinu tvoří sarkomy dutiny břišní, retroperitonea, případně nitrohrudní, spadající již do náplně abdominální a hrudní chirurgie, ovšem také urologie a gynekologie. Zcela zvláštní oblast pak představují sarkomy v dětském věku, tvořící významnou část dětské onkologie.

Zkušenost s léčbou sarkomů jako patologických entit se specifickými biologickými vlastnostmi se u nás dosud příliš anatomizuje, atomizuje a rozměšňuje ve více oborech, stává se kazuistickou a nekomplexní. Výsledkem je, že hloubka poznání této problematiky i výsledky léčby sarkomů v České republice stagnují. Téma sarkomů měkkých tkání je v praxi marginalizováno, byť není několika stovkami případů ročně úplně raritní ani nezávažné. Úspěšnost léčby je zcela nepochybně vázána především na operační obory a kvalitu primárních léčebných postupů, neboť nevládnutá progresse, recidiva či diseminace sarkomu znamená již následně pouze málo účinnou paliaci a symptomatickou péči o stavy nezřídka velmi tristní.

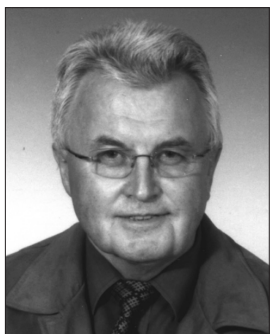
Pokud se tedy pracoviště rozhodlo k systematictější péči o nemocné se sarkomy, rozhodně by mělo mít k dispozici víceoborové chirurgické týmy, patologa dobře znalého diagnostiky sarkomů, jichž není mnoho, všechny dostupné zobrazovací metody, radioterapii včetně brychyradioterapie i kvalifikovanou a vybavenou základnu pro chemoterapii. Nemělo by se pouštět do léčby nádoru bez jeho předchozí histologické verifikace a mělo by celý léčebný

postup posuzovat týmově. Při operacích by mělo počítat také s nezvykle rozsáhlými operacemi, ovšem i s rekonstrukčními onkoplastickými výkony. Mělo by trvale převzít odpovědnost za nemocné také jejich bedlivou dispenzarizací. A v neposlední řadě by mělo být schopno i pravidelně hodnotit své výsledky na principu sebeevaluace komparací v čase i s výsledky jiných center tak, aby šlo postupně k výsledkům lepším. To je zřídka možné při nahodilé a epizodické léčbě případů vnímaných jako raritní. Onkologickému pacientovi se sarkomem více prospěje ten lékař, který ví, kam jej v jeho zájmu odeslat, než ten, který nahodile, byť v dobré víře, improvizuje a experimentuje bez potřebné zkušenosti a komplexního zázemí.

Literatura

1. Brennan MF, Alektiar KM, Maki RG. Soft Tissue Sarcoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (Eds.). *Cancer – Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1841–1883.
2. Schlag PM, Kettelhack Ch. Sarkomy měkkých tkání. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, Eds. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada Publishing; 2005. p. 603–626.
3. Žaloudík J. Sarkomy měkkých tkání. In : Ed. Adam Z et al. *Speciální onkologie*. Praha: Galén; 2010. p. 235–239.

Curriculum vitae



Prof. MUDr. Miloslav Duda, DrSc.

Je absolventem Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Po promoci pracoval nejprve na chirurgickém oddělení ve Šternberku a pak ve Fakultní nemocnici a na Lékařské fakultě UP v Olomouci, nejprve na I. chirurgické klinice, v letech 1985–86 absolvoval dlouhodobější studijní pobyt v USA a od roku 1986 do roku 2006 vedl II. chirurgickou kliniku FN v Olomouci. V současnosti pracuje dále jako profesor na lékařské fakultě v Olomouci. Publikoval více než 290 vědeckých prací, z toho 9krát jako hlavní autor monografii a 13krát jako spoluautor odborných knih a učebnic.

Jeho odborná činnost byla oceněna řadou našich i zahraničních odborných společností. Za publikační činnost zaměřenou převážně na problematiku nádorů a dalších chorob zažívacího traktu a jícnu obdržel 2krát cenu České chirurgické společnosti, cenu prezidia Společnosti J. E. Purkyně a cenu Josefa Hlávky. Od roku 2007 se podílí na onkochirurgickém programu Komplexního onkologického centra a chirurgického oddělení nemocnice v Novém Jičíně především v oblasti hrudní a jícnové chirurgie a od roku 2011 je vedoucím nově vzniklé subkatedry onkochirurgie IPVZ.



Prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Narozen v roce 1954, absolvent brněnské lékařské fakulty, atestovaný chirurg a onkolog. Přes třicet let pracoval v Masarykově onkologickém ústavu v Brně v různých funkcích od sekundárního lékaře přes náměstka pro vědu a vzdělávání až po ředitele. Pracoval několik let také v onkologickém výzkumu ve Velké Británii a v USA. Po dvě funkční období byl v letech 2003–2010 děkanem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. V současné době je senátorem Parlamentu ČR a místopředsdou senátního výboru pro zdravotnictví a sociální politiku. Je členem výborů České chirurgické společnosti, České onkologické společnosti a Společnosti pro gastrointestinální onkologii, působí též jako konzultant pro onkochirurgii KOC v Nemocnici Jihlava a ÚVN Praha, učitel onkochirurgie na LF MU v Brně a je examínátorem atestací z klinické onkologie a nadstavbového oboru onkochirurgie při IPVZ.

**Prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.**

Po ukončení studia v roce 1978 nastoupil na Chirurgickou kliniku Fakultní nemocnice na Vinohradech v Praze jako interní aspirant. Postupně složil atestaci prvního a druhého stupně z chirurgie a v roce 1983 obhájil kandidátskou práci na 2. LF UK (Diagnostika a léčba krvácení do horní části trávicí trubice) a v roce 1992 habilitoval z chirurgie. V roce 1994 přešel do IKEM Praha a zahájil program transplantace jater. O 3 roky později založil v IKEM Klinikou transplantační chirurgie. V roce 2004 byl jmenován profesorem chirurgie a v ÚVN Praha založil Chirurgickou kliniku 2. LF UK a ÚVN Praha. Od roku 2010 je náměstkem ředitele ÚVN pro vědu a vzdělávání a předsedou vědecké rady IGA MZČR. Od roku 2011 je členem Rady vlády pro vědu, výzkum a inovaci. Absolvoval řadu studijních pobytů a přednášel na řadě kongresů doma i v zahraničí (Švédsko, Anglie, USA, Japonsko, Francie, Německo atd.). V roce 2008 byl po dobu 4 měsíců hlavním lékařem české polní nemocnice v Kábulu. V současné době se zabývá onkochirurgií a výzkumem v chirurgii. Je členem řady odborných společností a vědeckých rad, od roku 2004 je předsedou České chirurgické společnosti. Publikoval více než 200 odborných článků v domácích i zahraničních odborných časopisech.