

# **Onkochirurgie III**

orgánová onkochirurgie II

Jiří Klein  
Petr Bachleda  
Vladimír Študent  
Jiří Gatěk

Jiří Klein a kol.

**Onkochirurgie III**

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: 978-80-87023-20-4

## 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

Třetí díl obsahuje základní poznatky z hrudní onkochirurgie, chirurgie prsu, nádorů štítné žlázy, příštítných tělísek a nádorů nadledvinek (adrenalektomie). Nejdůležitější součástí hrudní onkochirurgie je problematika karcinomu plic, stručně je pojednáno i o dalších hrudních malignitách, nádorech pohrudnice, hrudní stěny a o nádorech mediastina. Mimořádně důležitou problematikou onkochirurgie je diagnostika a léčba nádorů prsu, pozornost je věnována nejnovějším poznatkům, jako je nové dělení karcinomu do podskupin a návaznosti chirurgické léčby na moderní multimodální terapii. Nádory štítné žlázy a příštítných tělísek představují jen menší část chirurgicky léčených chorob těchto orgánů. Z malignit jsou nejdůležitější kapitolou diferencované karcinomy, stručně je však pojednáno i o vzácnějších tumorech, ke kterým patří anaplastický a medulární karcinom, lymfom štítné žlázy a karcinom příštítných tělísek. Poslední kapitola pojednává o problematice nádorů nadledvinek. Chirurgické léčbě se věnují jak někteří onkochirurgové, tak i urologové. Popsána je jak klasická operace, tak laparoskopická a robotická adrenalektomie.

## Autorský kolektiv

**Prof. MUDr. Jiří Klein, Ph.D.**

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc  
Chirurgické oddělení KNTB Zlín, a.s.

**Prof. MUDr. Petr Bachleda, CSc.**

II. chirurgická klinika LF UP FN v Olomouci

**Doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.**

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

**MUDr. Jiří Gatěk, Ph.D.**

Chirurgické oddělení Nemocnice Atlas, Zlín  
Univerzita Tomáše Bati, Zlín



# Obsah

<b>1 Hrudní onkochirurgie</b> .....	11
1.1 Nádory plic .....	11
1.1.1 Symptomatologie .....	11
1.1.2 Klinické vyšetření .....	12
1.1.3 Paraklinické postupy .....	12
1.1.4 Bronchoskopie .....	12
1.1.5 Invazivní diagnostické postupy .....	13
1.1.6 Klasifikace .....	13
1.1.6.1 Benigní plicní nádory .....	13
1.1.6.2 Maligní plicní nádory .....	14
1.1.6.3 Sekundární plicní novotvary .....	16
1.1.7 Chirurgická léčba .....	16
1.1.8 Principy plicních operací .....	18
1.2 Nádory pohrudnice .....	21
1.2.1 Maligní mezoteliom .....	21
1.2.2 Solitární fibrózní tumor pleury .....	21
1.2.3 Metastatické nádory pleury .....	22
1.3 Nádory hrudní stěny .....	22
1.3.1 Klasifikace nádorů hrudní stěny .....	22
1.3.2 Operační výkony na hrudní stěně .....	24
1.4 Nádory mediastina .....	25
1.4.1 Symptomatologie .....	25
1.4.1.1 Přední mediastinální syndrom .....	26
1.4.1.2 Střední mediastinální syndrom .....	26
1.4.1.3 Zadní mediastinální syndrom .....	26
1.4.1.4 Difuzní mediastinální syndrom .....	26
1.4.2 Zobrazovací metody .....	26
1.4.3 Invazivní diagnostické postupy .....	27
1.4.4 Klasifikace nádorů mediastina .....	28
1.4.4.1 Nádory neurogenní .....	28
1.4.4.2 Dysembryomy .....	28
1.4.4.3 Nádory thymu .....	30
1.4.4.4 Nádory thyreoidey .....	31
1.4.4.5 Nádory parathyreoidey .....	32

---

1.4.4.6 Karcinom mediastina .....	33
1.4.4.7 Mezenchymální nádory mediastina .....	33
1.4.4.8 Lymfomy mediastina .....	33
1.4.4.9 Nepravé nádory (pseudotumory) mediastina .....	33
1.4.5 Sternotomie, torakotomie .....	34
1.5 Multimodální terapie u hrudních novotvarů .....	34
<b>2 Chirurgie prsu .....</b>	<b>37</b>
2.1 Úvod .....	37
2.2 Epidemiologie karcinomu prsu .....	37
2.3 Anatomie prsu .....	38
2.4 Diferenciální diagnostika .....	39
2.5 Benigní nádory .....	40
2.5.1 Papilomy .....	40
2.5.2 Adenom .....	40
2.5.3 Fibroadenom .....	40
2.5.4 Giant – fibroadenom .....	40
2.5.5 Benigní fylloidní nádor (cystosarkoma phyllodes) .....	40
2.5.6 Hamartom .....	41
2.6 Maligní onemocnění .....	41
2.6.1 Duktální karcinom in situ (DCIS) .....	41
2.6.2 Lobulární karcinom in situ (LCIS) .....	41
2.6.3 Invazivní duktální karcinom (IDC) .....	41
2.6.4 Invazivní lobulární karcinom (ILC) .....	41
2.6.5 Invazivní mucinózní karcinom .....	42
2.6.6 Invazivní medulární karcinom .....	42
2.6.7 Invazivní papilární karcinom .....	42
2.6.8 Tubulární karcinom .....	42
2.6.9 Pagetův karcinom bradavky .....	42
2.6.10 Metaplastické karcinomy .....	43
2.6.11 Ostatní karcinomy .....	43
2.7 Nové dělení karcinomů do podskupin .....	43
2.8 Chirurgické výkony na prsu pro karcinom .....	44
2.8.1 Radikální výkony .....	44
2.8.2 Konzervativní výkony .....	45
2.8.3 Onkoplastické výkony .....	46
2.9 Komplikace výkonů na prsu .....	46
2.10 Chirurgické výkony v axile pro karcinom .....	46
2.10.1 Metastatické šíření nádoru do lymfatických uzlin u karcinomu prsu .....	46



2.10.2 Význam axilární lymfadenektomie I. a II. etáže u karcinomu prsu .....	47
2.10.3 Technika lymfadenektomie axilárních uzlin I. a II. etáže .....	47
2.10.4 Komplikace axilární lymfadenektomie .....	48
2.10.5 Biopsie sentinelové uzliny (SLNB) .....	48
2.10.6 Operační technika axilární sentinelové uzliny .....	50
2.10.7 Parasternální sentinelové uzliny .....	50
2.10.8 Komplikace biopsie sentinelové uzliny .....	51
2.10.9 Kontraindikace použití sentinelové uzliny u karcinomu prsu .....	51
2.11 Duktální karcinom in situ (DCIS) a chirurgie prsu .....	51
2.12 Mužský karcinom prsu .....	52
2.13 Gravidita a karcinom prsu .....	52
2.14 Karcinom prsu u mladých žen .....	53
2.15 Senioři a karcinom prsu .....	53
2.16 Zánětlivý karcinom prsu .....	53
2.17 Multicentrický karcinom .....	54
2.18 Neoadjuvance a chirurgická léčba .....	54
2.19 Prognostické a prediktivní faktory .....	55
2.20 Multimodální léčba .....	56
<b>3 Nádory štítné žlázy .....</b>	<b>59</b>
3.1 Epidemiologie .....	59
3.2 Diferencované karcinomy štítné žlázy .....	59
3.2.1 Papilární karcinom štítné žlázy (PTC) .....	60
3.2.2 Folikulární karcinom štítné žlázy (FTC) .....	61
3.2.3 Diagnostika .....	61
3.2.4 Léčba diferencovaného karcinomu štítné žlázy .....	62
3.2.5 Pooperační monitorace nemocných po léčbě diferencovaného karcinomu .....	65
3.3 Anaplastický (nediferencovaný) karcinom štítné žlázy (ATC) .....	70
3.3.1 Klinický obraz a diagnostika .....	70
3.3.2 Léčba .....	71
3.4 Medulární karcinom štítné žlázy (MTC) .....	73
3.4.1 Charakteristika .....	73
3.4.2 Diagnostika .....	74
3.4.3 Léčba MTC .....	74
3.5 Lymfomy štítné žlázy (+ sarkomy štítné žlázy a metastázy do štítné žlázy) .....	77
3.6 Karcinom příštítných tělísek .....	78
3.6.1 Charakteristika .....	78
3.6.2 Diagnostika .....	78
3.6.3 Léčba .....	78

---

<b>4 Nádory nadledvinek (adrenalektomie)</b> .....	80
4.1 Historie .....	80
4.2 Předoperační příprava .....	81
4.3 Anestezie .....	81
4.4 Klasické operace .....	82
4.4.1 Anatomické poznámky .....	82
4.4.2 Indikace adrenalektomie .....	82
4.4.3 Operační přístupy .....	83
4.4.3.1 Zadní přístup .....	83
4.4.3.2 Modifikovaný zadní přístup .....	83
4.4.3.3 Lumbotomie .....	84
4.4.3.4 Torakoabdominální přístup .....	85
4.4.3.5 Transabdominální přístup .....	85
4.4.4 Komplikace .....	85
4.4.5 Parciální adrenalektomie .....	86
4.5 Laparoskopická adrenalektomie .....	86
4.5.1 Indikace .....	86
4.5.2 Absolutní kontraindikace laparoskopické adrenalektomie .....	87
4.5.3 Relativní kontraindikace laparoskopické adrenalektomie .....	87
4.5.4 Laterální transperitoneální přístup .....	88
4.5.5 Přední transperitoneální přístup .....	88
4.5.6 Příprava k laparoskopické adrenalektomii .....	88
4.5.7 Pravostranná transperitoneální adrenalektomie .....	89
4.5.8 Levostranná transperitoneální adrenalektomie .....	90
4.5.9 Retroperitoneální přístup .....	91
4.5.10 Operační taktika a technika .....	91
4.5.11 Komplikace .....	92
4.6 Roboticky asistovaná laparoskopická adrenalektomie .....	92

# 1 Hrudní onkochirurgie

(J. Klein)

## 1.1 Nádory plic

### 1.1.1 Symptomatologie

Méně než desetina benigních nádorů plic se manifestuje kašlem, recidivujícími infekty či hemoptýzou, v těchto případech je důvodem jejich endobronchiální propagace či zevní útlak průdušky při těsném peribronchiálním růstu (hamartomy, adenomy, papilomy, endobronchiální fibrózní histiocyty). Pokud jsou léze uloženy periferně a extrabronchiálně, je jejich symptomatologie velmi chudá a často jsou pouze náhodným nálezem na rentgenogramu (lipomy, teratomy, fibromy, granulomy). Plicní karcinom je onemocnění typické dlouhým asymptomatickým průběhem. Stanovení diagnózy na podkladě klinických potíží je možné pouze u pozdních, lokálně pokročilých či generalizovaných nádorů. Samotný nádor se může projevovat příznaky z lokálního růstu, symptomy z regionální extenze, symptomatologií metastáz a paraneoplastickými jevy. Základním a nejčastějším projevem (až 70 % případů) lokálního růstu plicního karcinomu je kašel. Přibližně u třetiny nemocných se plicní rakovina může projevit hemoptýzou, čtvrtina až polovina nemocných si stěžuje na bolesti hrudníku dané nádorovou infiltrací pleury, hrudní stěny či mediastina. Příznaky regionální (torakální) jsou více specifické (bolesti na hrudníku, jednostranné parézy bráničního, event. levostranného vratného nervu, dysfagie, Pancoastův syndrom, Hornerova trias), bohužel, svědčí o pokročilém (většinou inoperabilním) nádoru. Extratorakální metastatické projevy jsou většinou pozdními, preterminálními příznaky pokročilých stadií nemoci.

Nejčastějšími cílovými orgány či tkáněmi pro metastatický rozsev plicní rakoviny jsou plíce, nadledviny, játra, CNS a skelet. Paraneoplastické (extratorakální nemetastatické) projevy jsou na plicní karcinom a zejména na jeho malobuněčný subtyp vázány asi ve 20 %. Jde o celou řadu většinou nespecifických projevů vázaných na ektopickou produkci biologicky aktivních peptidů, cytokinů, protilátek a dalších substancí charakteru hormonů. Častá je hyperkalcémie daná sekrecí ektopického parathyroidhormon-related peptidu, hyponatrémie a retence vody z ektopické produkce antiuretického hormonu, Cushingův syndrom z nádorové sekrece corticotropin releasing hormonu, karcinoidní syndrom u karcinoidů a malobuněčných karcinomů a řada dalších endokrinních odchylek. Další paraneoplastické projevy mohou být kožní, muskuloskeletální, neurologické, hematologické a renální.

### 1.1.2 Klinické vyšetření

Pečlivé klinické vyšetření hodnotí z komplexního pohledu všechny důležité, méně důležité i marginální aspekty celkového klinického stavu se zvláštním zaměřením na respirační systém. Oslabené či vymizelé dýchání, zkrácený poklep či trubicové dýchání mohou svědčit pro atelektázu nebo výpotek, jde však o symptomy značně nespecifické. Je nezbytné vyšetřit uzliny nadklíčku, na krku a v axilách. Důležité je posouzení celkového zdravotního stavu, který může být alterován jak samotným nádorovým onemocněním, tak dalšími komorbidity.

### 1.1.3 Paraklinické postupy

V diagnostice je typický sled vyšetření RTG, CT, bronchoskopie, u dosažitelných lézí transparietální biopsie pod sono nebo CT navigací. Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging, MRI) má přednost před CT u Pancoastova tumoru, zejména pro posouzení invaze do žeber, obratlů a brachiálního plexu a případné intraspinální propagace. Scintigrafie skeletu je rutinně využívána k vyloučení kostních metastáz malobuněčného karcinomu, u nemalobuněčných tumorů je indikována pouze u symptomatických pacientů (bolesti, hmatná ložiska) a při elevaci některých sérových parametrů (ALP, Ca). Pozitronová emisní tomografie (PET) vykazuje poměrně vysokou spolehlivost v diferenciální diagnostice fokálních plicních lézí o průměru větším než 10 mm. V případě mediastinální lymfadenopatie jsou zatím výsledky rozpačité, nicméně v kombinaci PET-CT bývá popisována až 100% specifická a 95% senzitivita. Zásadním přínosem PET je možnost vyloučit okultní vzdálené metastázy v jedné době.

### 1.1.4 Bronchoskopie

Bývá indikována na podkladě suspektního rentgenologického nálezu s cílem opticky a histologicky či cytologicky potvrdit nebo vyloučit nádorový proces a odhadnout jeho rozsah. V případě periferních lézí může pomoci MRI navigace či endobronchiální sonografie. Bronchoskopem lze získat materiál k cytologickému vyšetření cestou aspirace bronchiálního sekretu, sondáže či výplachu bronchu, bronchoalveolární laváže, kartáčkové abraze, punkce nádoru a transbronchiální, resp. transtracheální punkce. Větší vzorek k histologickému vyšetření dostaneme např. klíčkovou biopsií. Fluorescenční bronchoskopie využívá buď rozdílné autofluorescence zdravé a nádorové tkáně, nebo detekuje fluorescenci fotosenzitivujících látek v rámci fotodynamické diagnostiky.

Endoskopickou endo-efozageální ultrasonografií (EEUS) lze v hrudní chirurgii využít k diagnostice lézí jícnu a v jeho těsném okolí. Endobronchiální ultrasonografie (EBUS) analogicky dovoluje diagnostiku afekcí tracheobronchiálního stromu a ložisek v jeho blízkosti, tedy jak v plicí, tak v mediastinu. EEUS a EBUS byly v hrudní chirurgii zpopularizovány jako komplementární postupy k mediastinoskopii pro invazivní staging mediastina u karcinomu plic.

### 1.1.5 Invazivní diagnostické postupy

**Transparietální plicní biopsie.** Tímto způsobem lze ověřit periferní plicní léze stejně jako afekce dosahující mediastina nebo penetrující do hrudní stěny. K punkci se používají tenké jehly, tru-cut jehlami lze získat váleček tkáně k histologickému vyšetření. Zavedení jehly je možné u periferních lézí cílit sonograficky, obvykle se však používá skiaskopická nebo CT navigace.

**Biopsie supraklavikulárních uzlin.** Potřeba explorovat supraklavikulární uzliny je po většinou dána pozitivním nálezem zobrazovacích metod (USG, CT, PET). V případě dobře hmatné uzliny nad klíčkem je většinou dostatečná punkční biopsie, negativní histopatologický nález indikuje chirurgickou biopsii.

**Krční mediastinoskopie** dovoluje biopsovat paratracheální a přední bifurkační uzliny, případně hilové uzliny vpravo. Diagnostická výtěžnost mediastinoskopie je limitována tím, že uzliny podél a před obloukem aorty, stejně jako uzliny dolního mediastinálního kompartmentu, jsou touto cestou nedostupné. Videomediastinoskopie má výhodu zvětšení obrazu na monitoru.

**Videotorakoskopie** bývá indikována k ověření a definitivní diagnostice plicních, pleurálních a mediastinálních procesů a biopsii uzlin nedostupných mediastinoskopií. Kromě stagingu uzlinového postižení může přinést také zásadní informace o resekabilitě tumoru, event. jeho generalizaci. Řada benigních a časných maligních novotvarů může být touto cestou řešena i kurativně.

**Otevřená plicní biopsie** slouží k rychlé diagnostice plicního postižení nebo generalizace, je prováděna většinou z malého anterolaterálního přístupu.

**Torakotomie:** Všechny výše uvedené metody vedou ke správné diagnóze a případně k určení stadia nemoci až v 90 % případů. Jinak nezbývá než se uchýlit k probatorní torakotomii, která dovoluje korelovat nálezy paraklinických vyšetření se skutečným rozsahem primárního nádoru, potvrdit či vyloučit jeho operabilitu, posoudit afekce na pleure či v mediastinu nebo vyhodnotit stav stejnostranných mediastinálních uzlin.

### 1.1.6 Klasifikace

#### 1.1.6.1 Benigní plicní nádory

Benigní plicní nádory jsou poměrně vzácné, tvoří asi 3–4 procenta všech plicních nádorů. Nezhoubná povaha je determinována těmito atributy: nemetastazují, nepřerůstají přirozené tkáňové bariéry a po kompletní resekci nerecidivují. Klasifikace je nejednotná, protože tyto neoplazie vycházejí z různých struktur.

Zkrácená klasifikace benigních plicních nádorů:

**Epiteliální nádory:**

- papilom
- adenom

**Mezenchymální nádory:**

- fibrom
- lipom
- leiomyom
- chondrom
- granulocelulární nádor
- sklerózující hemangiom
- fibrózní histiocyto

**Jiné a nejasného původu:**

- hamartom
- nádor z jasných buněk (sugar tumor)
- xantom
- teratom
- mucosa-associated lymphoid tumor (MALT)

Nejčastějším benigním novotvarem plic je hamartom, představuje asi 70 % nezhoubných plicních ložisek, druhé v pořadí jsou adenomy. Hamartomy jsou v naprosté většině případů asymptomatické, histologicky se skládají z nepravidelně uspořádaných okrsků zralé tkáně hyalinní chrupavky, myxoidní pojivové tkáně a tukových a respiračních buněk.

**1.1.6.2 Maligní plicní nádory**

Karcinom plic je nejčastějším typem zhoubného nádoru v lidské populaci a patří obecně k nádorovým onemocněním s nejvyšší letalitou. V roce 2007 bylo na světě diagnostikováno 1,5 miliónu nových případů, tomu odpovídalo 1,35 miliónu úmrtí na tento novotvar. V ČR byla ve stejném roce relativní incidence 91/100 000 mužů a 33/100 000 žen, čemuž odpovídá celková relativní incidence rakoviny plic 61,6/100 000 obyvatel.

Zkrácená klasifikace maligních plicních nádorů:

**Karcinom**

- dlaždicobuněčný karcinom
- adenokarcinom
- velkobuněčný karcinom
- malobuněčný karcinom
- karcinosarkom
- karcinoid
  - *typický karcinoid*
  - *atypický karcinoid*
- karcinom typu slinných žláz

**Sarkom**

**Mezoteliom**

**Plazmocytom**

**Lymfom**

**Melanom**

**Neklasifikované nádory**

**TNM klasifikace karcinomu plic**

**T:** primární nádor

**TX:** primární nádor nehodnotitelný, je pozitivní cytologie, nádor nebyl prokázán bronchoskopicky ani zobrazovacími vyšetřeními

**T0:** beze známek primárního nádoru

**Tis:** karcinom in situ

**T1:** nádor  $\leq 3$  cm v největším rozměru, bez pleurální (mediastinální) invaze, limitovaný na lobární bronchus

– T1a: nádor  $\leq 2$  cm v největším rozměru

– T1b: nádor  $> 2$  cm a  $\leq 3$  cm

**T2:** nádor je  $> 3$  cm a zároveň  $\leq 7$  cm nebo splňuje nejméně jedno z následujících kritérií:

– infiltruje hlavní bronchus do vzdálenosti  $\geq 2$  cm distálně od kariny

– invaduje do viscerální pleury

– podmiňuje atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii v subalárním rozsahu

– T2a: nádor v intervalu  $> 3$  cm –  $\leq 5$  cm

– T2b: nádor v intervalu  $> 5$  cm –  $\leq 7$  cm

**T3:** nádor je  $> 7$  cm, nebo podmiňující atelektázu celého plicního křídla, vytvářející satelitní uzel ve stejném laloku nebo infiltrující hrudní stěnu, bránici, brániční nerv, mediastinální pleuru, perikard či hlavní bronchus ve vzdálenosti  $< 2$  cm od kariny

**T4:** nádor jakékoli velikosti, který má satelitní lézi v jiném stejnostranném laloku nebo se šíří do mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, vratného nervu, jícnu, obratlových těl, bifurkace průdušnice

**N:** regionální lymfatické uzliny

**NX:** regionální lymfatické uzliny není možné hodnotit

**N0:** bez přítomnosti metastáz v regionálních lymfatických uzlinách

**N1:** metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo ipsilaterálních hilových uzlinách a intrapulmonálních uzlinách

**N2:** metastázy v ipsilaterálních mediastinálních a/nebo subkarinních lymfatických uzlinách

**N3:** metastázy v:

– kontralaterálních hilových nebo mediastinálních uzlinách či ipsilaterálních, nebo

– kontralaterálních skalenových nebo supraklavikulárních lymfatických uzlinách

**M:** vzdálené metastázy

**MX:** vzdálené metastázy není možné hodnotit

**M0:** vzdálené metastázy nejsou přítomny

**M1a:**

– separátní nádorové uzly v kontralaterálním laloku

– maligní pleurální nebo perikardiální výpotek

**M1b:** vzdálené metastázy

#### **Stadia nemoci podle TNM:**

0 – TisN0M0

1A – T1N0M0

1B – T2aN0M0

IIA – T1N1M0/T2bN0M0/T2aN1M0

IIB – T2bN1M0/T3N1M0

IIIA – T1N2M0/T2N2M0/T3N1M0/T3N2M0/T4N0M0/T4N1M0

IIIB – T1N3M0/T2N3M0/T3N3M0/T4N2M0/T4N3M0

IV – jakékoli T, jakékoli N, M1

#### **1.1.6.3 Sekundární plicní novotvary**

Kromě lokální invazivity tumoru je druhým základním atributem maligního nádoru potenciál k metastatickému rozsevu. Metastázy solidních novotvarů jsou nejčastěji lokalizovány v játrech, druhým nejčastěji postiženým orgánem jsou plíce. Nejčastějšími kandidáty chirurgie jsou nemocní s metastázami sarkomů, ať už měkkých tkání, či osteosarkomu. U řady dalších solidních nádorů (karcinomy kolorekta, ledviny, prsu, maligní melanom, karcinom prostaty, nádory štítné žlázy) může být metastazektomie benefitem za předpokladu kontroly primárního nádoru.

#### **1.1.7 Chirurgická léčba**

Nejčastějším benigním novotvarem plic je hamartom, představuje asi 70 % nezhoubných plicních ložisek, druhé v pořadí jsou adenomy. Základním důvodem k revizi u předpokládaného benigního nádoru je vyloučení potenciální malignity, druhým je prevence nebo odstranění příznaků u symptomatických lézí. Periferní tumory mohou být enukleovány či resekovány cestou parenchym šetřících neanatomických operací videotorakoskopicky, roboticky či videoasistovaně. Centrálnější léze je někdy nutné řešit resekcími anatomickými do rozsahu laloku. Endobronchiálně či centrálně uložené léze lze řešit excízi z bronchotomie, resekci bronchu či bronchoplastickou resekci. Pneumonektomie je v benigní indikaci naprosto výjimečnou volbou. Polypoidní nádory velkých průdušek lze odstranit endobronchiálně. Cílem je dosažení zdravé stopky léze. Plicní rakovina je nejčastějším typem zhoubného nádoru v lidské populaci a patří obecně k nádorovým onemocněním s nejvyšší letalitou.



Plicní karcinom dělíme na 2 základní subtypy: malobuněčný plicní karcinom (small cell lung cancer – SCLC) a nemalobuněčný plicní karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC). Zatímco malobuněčný plicní karcinom (asi 15–20 % všech karcinomů) je většinou již v době diagnózy systémovým onemocněním, protože časně metastazuje krevní i lymfatickou cestou, nemalobuněčný karcinom roste pomaleji, preferuje lymfogenní cestu metastatického rozsevu a v počátku svého růstu si zachovává lokální charakter proliferace. Chirurgická terapie má v případě SCLC význam pouze podružný, a to u velmi časných stadií nebo u negeneralizovaných reziduálních nádorů po ukončení systémové léčby. NSCLC má diferencovanou citlivost na radioterapii a chemoterapii, generalizuje později, chirurgická léčba má u nemetastatické nemoci kurativní potenciál a dává u radikálně odoperovaných nemocných šanci na dlouhodobé přežití.

Základním typem resekce pro karcinom ve stadiu I je asi v 75 % lobektomie s odstraněním lymfatických uzlin plicí, plicního hilu a mediastina minimálně v rozsahu, který dovoluje relevantní staging. Centrální růst tumoru nebo prorůstání nádoru přes interlobární rýhu je nutno řešit bilobektomií, bronchoplastickou resekci, vzácně pneumonektomií. Naopak, 5–10 % případů, většinou T1 tumorů, je dnes řešeno menšími, parenchym zachovnými výkony (videotorakoskopickými či robotickými neanatomickými nebo lépe anatomickými sublobárními resekce). Adjuvantní systémová terapie není ve stadiu I podle TNM obecně indikována, radioterapie pak pouze v případě nekompletní resekce. Preferovaným výkonem pro tumory II. stadia TNM klasifikace je také lobektomie. Lymfadenopatie uzlin interlobia či hilu nebo centrální růst tumoru si mohou vyžádat pneumonektomií, broncho- (angio-) plastická resekce šetřící zdravý parenchym může být dobrou alternativou. Základním atributem III. stadia je lokální progresse a nepřítomnost vzdálených metastáz. Principem chirurgické intervence je odstranění laloku nebo celé plicí en bloc s přílehlou infiltrovanou strukturou (hrudní stěna, bránice, mediastinální pleura, perikard, n. phrenicus, n. recurrens, v. azygos, a. pulmonalis, hlavní bronchus, bifurkace, struktury v horní hrudní apertuře).

III. stadium plicní rakoviny, stadium lokálně pokročilé nemoci, je nutno léčit kombinovanými protokoly, ve kterých má chirurgie ne zcela jasně definovanou roli.

Metastazující plicní karcinom (stadium IV) má velmi limitované šance na kurativní léčbu, a to pro mnohočetnost metastatického procesu a jeho pravidelnou multilokalitu. Nejčastějším cílovým orgánem, resp. tkání je skelet (33 %), mozek (18 %), kontralaterální plicí, resp. pleura (16 %, resp. 12 %), játra (9 %) a nadledviny (6 %). Jen zcela výjimečně metastazuje plicní karcinom solitárně (ať už synchronně, či metachronně). V takovém případě může metastazektomie zlepšit dlouhodobé přežití.

Léčba sekundárních plicních novotvarů je indikována za předpokladu, že není jiná, lepší alternativa léčby a jsou splněny tyto podmínky:

- primární tumor je vyřešen,
- nejsou extrapulmonální metastázy (až na raritní výjimky),
- z lokálního i celkového hlediska je proveditelná kompletní resekce.

Principem chirurgie sekundárních plicních novotvarů je kompletní resekce při dosažení negativních resekčních linií (požaduje se 1 cm) a zachování maximálního množství zbylého funkčního parenchymu. Klínovitě lze resekovat metastázy na periférii laloků, hlouběji uložené léze lze řešit kráteriformními excizemi, centrálněji uložené léze vyžadují anatomické výkony v rozsahu segmentů či laloků. Pneumonektomie je naprosto výjimečnou cenou za kontrolu metastatického procesu, bronchoplastický, resp. angioplastický výkon by měl být v každém případě preferován. Metastázy lze operovat videotorakoskopicky, roboticky či videoasistovaně či otevřeným přístupem. Remetastazektomie jsou možné za splnění výše uvedených kautel a dostatečné funkční rezervy plic. Lymfadenektomie mediastinálních uzlin je považována za nutnou součást operace. Nejčastějšími kandidáty metastazektomie jsou nemocní s metastázami sarkomů, karcinomů ledvin, nádorů hlavy a krku a kolorekta. Z prognostických ukazatelů má největší váhu kompletnost resekce, solitární nález a dlouhý interval mezi primární operací a metastazektomií.

### 1.1.8 Principy plicních operací

**Klínovitá resekce:** Na desuflovanou plíci se naloží klínovitě svorky. Pod svorkami se prošíje plicní tkáň jednotlivými matracovými stehy, úsek plíce mezi svorkami se resekuje a po povolení svorek se resekční linie ještě přešijí pokračujícími stehy. Reziduální krvácení či únik se ošetří dodatečnými stehy nebo koagulací. Tímto způsobem lze odstranit menší periferní ložiska nejlépe při hranách plicních laloků.

**Precizní excize (precision excision):** Tento způsob spočívá v pečlivé preparaci podél interlobulárních sept kráterovitě od povrchu plíce či z interlobia směrem k centrální bronchopulmonální stopce lalůčku či excidovaného subsegmentu a v následné excizi vymezené části plicního parenchymu. Reziduální kavita pak má tvar komolého kužele směřujícího hrotem k bronchopulmonální stopce excidovaného subsegmentu.

**Termoablace:** Principem je zavedení speciální sondy do plicního nádoru, která účinkuje na principu mikrovlnné trouby: teplo vyvinuté na konci sondy přehřeje nádorovou tkáň v definovaném perimetru od hrotu sondy. Dojde k tepelné destrukci bílkovin v kulovité zóně určené umístěním hrotu sondy a silou a délkou působení vysokofrekvenčních kmitů. Je třeba zdůraznit, že se jedná o metodu hrubě paliativní, která nemůže nahradit chirurgickou resekci tam, kde je indikovaná a proveditelná.

**Segmentektomie:** Segmentální resekci rozumíme odstranění jednoho nebo více bronchopulmonálních segmentů na podkladě anatomické disekce v intersegmentálních hranicích. Průduška i tepna segmentu jsou anatomicky jasně definovány a jejich bezpečná identifikace a ligatura či sutura jsou základním výchozím manévrem segmentektomie. Žilní krev z bronchopulmonálních segmentů je drénována do intersegmentálních žil vždy ze dvou či více sousedících segmentů. Tato vaskulatura musí být při segmentektomii zachována, protože zabezpečuje žilní drenáž z ponechaných segmentů. V onkochirurgii je segmentektomie v současnosti považována za dostatečně radikální i u nemalobuněčného karcinomu ve sta-

diu T1N0, protože respektuje anatomické a fyziologické hranice bronchopulmonálního segmentu včetně jeho lymfatické drenáže. Typickou segmentektomií je odstranění apikálního segmentu dolního laloku, obvyklou bisegmentektomií je lingulektomie, operace analogická střední lobektomií vpravo.

**Lobektomie** je nejčastějším typem operace pro plicní karcinom. Z onkologického hlediska je dostačující pro malé a periferní karcinomy bez lymfatické či hematogenní diseminace. U nemocných s limitem respirační rezervy či porušenými kardiálními funkcemi představuje přijatelný kompromis i pro tumory větší nebo uložené centrálněji – často v podobě broncho- nebo angioplastické resekce. Kromě lymfadenektomie uzlin plicního hilu a mediastina má zásadní význam také pečlivá lymfadenektomie intrapulmonálních a interlobárních uzlin. Obvyklým přístupem do hrudníku je laterální torakotomie 4. – 5. mezižebřím. Podélná mediastinotomie z přední strany obnaží plicní hilus, kde lze šetrnou preparací identifikovat jednotlivé struktury plicní stopky, pokračuje se rozpolcením meziblokových rýh. Následuje podvaz jednotlivých segmentálních tepen daného laloku, v případě dolních lobektomií arteriálního kmene pro dolní lalok. Dalším krokem je identifikace a podvaz žil příslušného laloku. V případě horní lobektomie vpravo je nutné bezpodmínečně šetřit žíly středního laloku. Průduška je poslední strukturou fixující lalok. Protětím lobárního bronchu a jeho uzávěrem stehy či staplerem je dokončena resekce. Lokální poměry vpravo někdy vyžadují odstranění dvou laloků, horního a středního, pak hovoříme o horní bilobektomií, nebo středního a dolního, potom se jedná o bilobektomií dolní.

**Pneumonektomie:** Jde o amputaci orgánu, jehož jednoduchá stopka je přesně definována. V současné době je pneumonektomie rezervována pro pokročilé plicní karcinomy, které nejsou řešitelné dostatečně radikálně menšími resekčními výkony. Klasickým přístupem k pneumonektomií je posterolaterální torakotomie 4. nebo 5. mezižebřím. Následuje explorace pleurální dutiny a plicce. Je nutné přesvědčit se o účelnosti a proveditelnosti operace při zachování předpokladu příznivého pooperačního průběhu a onkologické radikalitě. V případě pneumonektomie je nutné přerušit tyto struktury: plicní tepnu, plicní žíly a hlavní bronchus. Uzliny dolního kompartmentu lze odstranit před podvazem dolní plicní žíly, uzliny bifurkační při preparaci bronchu, uzliny horního mediastinálního kompartmentu nakonec po definitivním ošetření průdušky. Operační výkon končí kontrolou těsnosti bronchiální sutury, pečlivou hemostázou, toaletou dutiny pohrudniční a založením hrudního drenu, který nesmí být napojen na aktivní sání (hrozí přetažení mediastina s fatálními důsledky). Nepříznivý operační nález si někdy vynutí intraperikardiální preparaci plicních cév. Většinou je tomu tak u centrálních plicních karcinomů, které infiltrují hilové struktury plicce až k srdci, z nich častěji plicnici a horní plicní žílu. Intraperikardiální preparace struktur plicního hilu může až nečekaně usnadnit identifikaci a podvaz plicní tepny a plicních žil, při nutnosti resekce levé síně či infiltrovaného ouška je intraperikardiální přístup samozřejmou podmínkou. Perikard po discízi neuzavíráme zcela vodotěsně z důvodu prevence možné tamponády.

**Bronchoplastické plicní resekce:** Zahrnují excizi části stěny bronchiálního systému s následnou rekonstrukcí. Pokud je spolu s resekcí stěny průdušky nutná i resekce pulmonální tepny, hovoříme o bronchovaskuloplastice (angiobronchoplastice). S rozšířením indikačního spektra u bronchogenního karcinomu počet bronchoplastických výkonů podstatně narostl. U tzv. parenchym šetřících operací jsou dnes bronchoplastiky prováděny zejména u nemocných, kterým není z důvodů limitované kardiopulmonální rezervy možné provést onkologicky indikovaný výkon (pneumonektomii) a lokální nález, resp. infiltrace bronchu nedovoluje nález řešit prostou lobektomií (bilobektomií).

Rozeznáváme 2 základní typy bronchoplastik:

- klínová (wedge) excize bronchiální stěny s direktní suturou,
- manžetová (sleeve) resekce segmentu průdušky s anastomózou mezi centrálním a periferním pahýlem.

Kombinace bronchoplastiky a resekce plicnice se pak nazývá bronchovaskuloplastika (angiobronchoplastika).

**Operace Pancoastova tumoru:** Nádor apexu plicce s typickou klinickou symptomatologií popsal v roce 1932 Pancoast. Jeho charakteristickými znaky jsou bolest vystřelující do paže, Hornerův syndrom, destrukce žebere a atrofie svalů ruky. Při radikálním postupu se obvykle odstraňují tyto struktury:

- první žebro, event. zadní porce 2. a 3. žebra a části příslušných obratlů (do 1/4 těla, příčné výběžky příslušných obratlů),
- míšní kořeny Th1, případně C8, sympatická ganglia vč. ganglion stellatum,
- horní plicní lalok (případně apikální segment, extraanatomická resekce z hrotu),
- subklaviální cévy, jsou-li infiltrovány,
- mediastinální a krční (skalenické, supra- a infraklavikulární uzliny).

**Problematika rozšířených plicních resekcí:** Plicní nádory mohou během svého růstu infiltrovat sousední struktury a orgány. Jedná se o poměrně nesourodou skupinu tumorů od jednoduše řešitelných periferně rostoucích karcinomů prorůstajících do hrudní stěny či bránice až po centrální léze postihující srdce, velké cévy, obratle či jícen, kdy je úspěch operace vázán na možnost uspokojivé rekonstrukce jedné či více okolních struktur. Základním předpokladem možného úspěchu takové operace je možnost kompletního odstranění nádoru včetně okolních postižených struktur ve zdravé tkáni, tedy R0 resekce.

**Reoperace plicních nádorů:** Chirurgická reintervence je indikována u nemocných s lokální recidivou nádoru, a to pouze za předpokladu, že stav pacienta a jeho ventilační rezerva takový výkon dovolují a byla vyloučena generalizace, obvyklým výkonem je totiž dokončující pneumonektomie. Nádor může lokálně recidivovat v pahýlu bronchu, v uzlinách, na pleuře nebo v hrudní stěně, na bránici, na perikardu a také jako solitární metastáza ve zbylém laloku. Nádor rozdílné histologie a nádor diagnostikovaný v delším než dvouletém odstupu od primární operace je považován za druhý primární (second primary).

## 1.2 Nádory pohrudnice

Pleura bývá postižena maligním mezoteliomem, sekundárními novotvary v rámci generalizace nitrohrudních i extratorakálních nádorů, nečasto bývá diagnostikován solitární fibrózní tumor pleury, jiné neoplazie pleuru postihují jen výjimečně.

### 1.2.1 Maligní mezoteliom

Maligní mezoteliom je nádor vycházející z mezotelové výstelky pleurální dutiny, při svém růstu vytváří uzlovitá ložiska rozestá difuzně po parietální i viscerální pleure, která postupně splývají a vedou k výraznému nádorovému ztluštění pleury. Může indukovat maligní výpotek nebo naopak obliteraci pleurálního prostoru, infiltraci perikardu, mediastina, hrudní stěny, extratorakálně obvykle nemetastazuje. Z histologického hlediska jej dělíme na:

- epiteloidní mezoteliom,
- sarkomatoidní mezoteliom,
- bifázický mezoteliom,
- desmoplastický mezoteliom.

Grading se u mezoteliomu neuvádí, TNM klasifikace odráží postižení parietální, viscerální pleury, infiltraci plic, resekalibilitu, extratorakální šíření, lymfadenopatii a vzdálené metastazování. Je prokázána kauzální souvislost mezi touto nemocí a expozicí azbestu či opičímu viru SV 40. Předpokládá se, že incidence tohoto novotvaru bude stoupat nejméně do roku 2020, medián přežití je mezi 6–12 měsíci. Klinické příznaky jsou nespecifické, bolest na hrudi, dušnost, v 80 % případů bývá v době diagnózy přítomen výpotek, v laboratoři trombocytóza. RTG, CT případně PET CT zobrazí výpotek nebo uzlovité ztluštění pleury, definitivně rozhoduje biopsie pleury (cílená či necílená, pleuroscopická, torakoskopická).

Základním léčebným postupem je chirurgická resekce – pleuropneumonektomie. Méně radikální je pleurektomie – dekortikace. Po těchto operacích se může rozvinout systémová nemoc, proto bývá léčba obvykle kombinovaná – v adjuvantním nebo neoadjuvantním režimu. V poslední době se preferují multimodální postupy – chirurgie a/nebo radioterapie kombinovaná s chemoterapií, biologickou léčbou, imunoterapií či hypertermickou cytostatickou léčbou. Ve vybraných centrech a na selektovaných souborech pacientů lze dosahovat překvapivě dobrých výsledků. U nemocných ve stadiu III a IV je metodou volby chemoterapie. V současnosti se používá pemetrexed v monoterapii či kombinaci nebo kombinovaná chemoterapie na bázi antracyklinů či platiny.

### 1.2.2 Solitární fibrózní tumor pleury

Jedná se o relativně vzácný nádor vycházející ze submezotelové mezenchymální tkáně většinou viscerální, vzácněji parietální pleury. Je tvořen vřetenovitými buňkami uspořádanými do snopců oddělených fibrózním stromatem. Je obvykle stopkatý, často asymptomatický. Objemnější nádory se projevují dušností, kašlem, bolestí na hrudi a únavností, které jsou způsobeny útlakem plic a mediastinálních struktur. V diagnostice hraje rozhodující

úlohu CT a transparietální biopsie. Terapie je chirurgická: odstranění přístupem odpovídajícím velikosti tumoru s resekci vaskulární stopky, která většinou vychází z plíce. Obvykle je považován za benigní, recidivy jsou vzácné. Asi 10 % tumorů se chová zhoubně, za kritéria malignity se považují mitotická aktivita (více než 4 mitózy v 10 polích), přítomnost nekrotizace a výpotku, vysoká celularita a pleiomorfie buněk.

### 1.2.3 Metastatické nádory pleury

Pleura bývá nejčastěji postižena adenokarcinomem plic, prsu, ovaria. Méně častý je pleurální rozsev nádorů štítné žlázy, pankreatu, ledviny, žaludku, tračnicku, rekta a mezenchymálních maligních novotvarů. Při difuzním postižení pleury je mnohdy obtížné odlišit tyto neoplazie od nediferencovaných forem mezoteliomu nejen opticky, ale i za použití imunohistochemické analýzy. Ke stanovení správné diagnózy je nezbytná validní biopsie, u solitárních lézí a při kontrole primárního nádoru je možné chirurgické odstranění. Typickým postupem je však paliace obvyklého nádorového výpotku při difuzním postižení talkovou pleurodézou.

### 1.3 Nádory hrudní stěny

Primární nádory hrudní stěny jsou vzácné, daleko častěji nalézáme v hrudním skeletu metastázy nádorů jiné primární lokalizace (karcinom ledviny, prsu, prostaty, plic).

Neobvyklé není ani přímé prorůstání nádorů plic či prsu do hrudní stěny stejně jako lokální recidiva těchto tumorů v hrudní stěně. Primární novotvary hrudní stěny zahrnují širokou škálu benigních i maligních mezenchymálních neoplazií, méně početné jsou epitelové nádory a hemoblastomy.

#### 1.3.1 Klasifikace nádorů hrudní stěny

##### **Benigní nádory**

- osteochondrom
- chondrom
- lipom
- fibrom
- neurilemóm

##### **Semimaligní nádory**

- desmoid

##### **Maligní nádory**

- maligní histiocytom
- plazmocytární myelom
- lymfóm
- Ewingův sarkom
- liposarkom

- leiomyosarkom
- rhabdomyosarkom
- chondrosarkom
- osteosarkom
- neurofibrosarkom
- hemangiosarkom

**Osteochondrom** je nejčastějším benigním kostním nádorem, představuje asi 50 % benigních nádorů žeber. Formuje se v dětství a jeho růst pokračuje až do ukončení kostní maturity. Vyrůstá z kortexu jako exostóza v oblasti metafýz žeber a je kryt chrupavčitou čepičkou. Bolestivý nádor rostoucí i v dospělosti hrozí malignizací, musí být odstraněn.

**Chondrom** je také poměrně častý. Je tvořen lalůčky hyalinní chrupavky, nejčastěji vyrůstá v oblasti předních kostochondrálních junkcí. Jeho odlišení od low-grade chondrosarkomu je obtížné až nemožné, vždy musí být resekován v bezpečných hranicích.

**Desmoid** bývá nejčastěji lokalizován na hrudníku, v oblasti ramenního pletence a subskapulárně. Typicky obaluje nervové struktury a cévy horní hrudní apertury, paže a krku. Je tvořen vřetenitými buňkami, vyrůstá ze svalů a fascií a šíří se podél nich. Po nekompletním odstranění torpidně recidivuje, nemetastazuje. Recidivy je nutné řešit reexcízi, enkapsulaci důležitých struktur radioterapií.

**Maligní fibrózní histiocyty** je nejčastějším zhoubným nádorem hrudní stěny. Objevuje se mezi 5.–7. deceniem. Je tvořen vřetenitými fibroblasty v lobulárních či rohožkovitých formacích, mezi kterými jsou vmezeřeny jednojaderné histiocyty a osteoklasty. Vyznačuje se radiorezistencí a chemorezistencí, jediným řešením je dostatečně široká excize.

**Chondrosarkom** je jeden z častějších zhoubných tumorů žeber. Vyrůstá nejčastěji z předních kostochondrálních junkcí. Je vzácný u mladších lidí, většinou nebolestivý a pomalu rostoucí. Histologické rozlišení mezi chondrosarkomem a chondromem je obtížné, i nejistá léze musí být resekována dostatečně široce.

**Rhabdomyosarkomy** jsou nádory nižšího a dětského věku, rostou rychle, často jsou regresivně změněny (nekrózy, krvácení). Chovají se invazivně, často metastazují. Léčba je kombinovaná (chirurgie následovaná radioterapií a kombinovanou chemoterapií).

**Ewingův sarkom** je primitivní kulatobuněčný neuroektodermální tumor (PNET). Jedná se o nejčastější malignitu hrudní stěny u dětí. Typické pro nádor jsou periostální formace novotvořené kostní tkáně. Šíří se dřevnou dutinou, proto je nutná exstirpace celého postiženého (postižených) žebra a dalších žeber nad a pod lézí. Je vysoce maligní, časně metastazuje, proto po operaci následuje ozáření a kombinovaná chemoterapie, která je indikována i pro léčbu diseminovaných nádorů.

Klinicky jsou nádory hrudní stěny většinou asymptomatické, zejména v počátečních stádiích. Později se projevují jako hmatná, pomalu rostoucí nádorová masa s příznaky danými uložením (bolesti, interkostální neuralgie, parézy nervů, syndrom horní duté žíly). Diagnó-

za je založena na klinickém vyšetření (řada nepokročilých nádorů nemusí být hmatná) a na zobrazovacích metodách. MRI má výhodu přesnější diferenciacie od okolních (zejména vaskulárních a nervových) struktur. Protože však většinou pátráme i po eventuálních metastázách či případném primárním nádoru, je výhodnější CT nebo PET-CT.

Léčba nádorů hrudní stěny je preferenčně chirurgická. Před definitivním řešením je požadována validní biopsie, která vyloučí nechirurgická onemocnění (lymfomy). Bioptický kanál (punkční či chirurgický) musí být zahrnut do plánu definitivní resekce. Efekt chemoterapie a radioterapie je limitován, v adjuvantním režimu lze indikovat radioterapii při pozitivních nebo nejistých resekcích liniích. Léčba generalizovaných stavů je systémová.

### 1.3.2 Operační výkony na hrudní stěně

**Resekce hrudní stěny:** Pro primární nádory hrudní stěny platí čtyřcentimetrový rozsah makroskopických negativních resekcích linií. Další zásadou je resekce nejméně jednoho nepostiženého žebra nad a pod makroskopickým nádorem. Stejně zásady platí pro direktní invazi nádorů plic či prsu do hrudní stěny. U benigních lézí a sekundárních novotvarů jsou tolerovány dvoucentimetrové bezpečnostní linie. Kožní incize bývá vedena nad tumorem, měla by zaujímat bioptický kanál a v případě infiltrace patřičný bezpečnostní lem. Nepostižené extratorakální svaly by měly být šetřeny stejně jako jejich cévní zásobení pro event. následnou rekonstrukci (m. latissimus dorsi, m. pectoralis maior), svaly hrudní stěny (interkostální) jsou součástí resekovaného bloku. V případě primárního maligního nádoru nebo direktní invaze plicního karcinomu do hrudní stěny začíná explorace rozsahu postižení otevřením pleurální dutiny z torakotomie mezižebřím pod nebo nad nejbližším nepostiženým žebrem. Proveďte se palpační ověření lokálního rozsahu nádoru a stanovení bezpečných resekcích linií. Tuto fázi lze doplnit nebo nahradit videotorakoskopickou revizí. Po vymezení resekcích linií probíhá vlastní resekce většinou zdola v tomto sledu:

- přerušení interkostomuskulárního spojení pod nepostiženým žebrem,
- transekce bloku hrudní stěny ve ventrálních a dorzálních liniích v odpovídající vzdálenosti od tumoru,
- protěti posledního úseku hrudní stěny nad nepostiženým (resp. 1. anatomickým) žebrem.

Interkostální svazky ventrálně i dorzálně je třeba během resekce bezpečně ligovat. Infiltrované struktury a tkáně podezřelé z invaze (pleura, plíce, perikard, bránice, svaly, lopatka) je třeba resekovat en bloc v zájmu kompletní (R0) resekce. V případě nádorů typických intramedulární propagací (Ewingův sarkom) je třeba postižená žebra resekovat celá (protěti v chrupavčité části ventrálně a exartikulare dorzálně).

**Rekonstrukce** hrudní stěny není nutná u malých defektů, resekci jednoho žebra lze řešit perikostální suturou nebo pomocí perikostálních laloků sousedních žebere. Defekty subskapulárně do výše 4. žebra nemusejí být rekonstruovány, protože jsou kryty lopatkou a jejím



masivním svalstvem. Pokud dolní okraj resekovaného segmentu dosahuje do nižších mezižebří, hrozí zapadání lopatky do defektu, reparace je nutná. V dorzálních partiích a v laterální konvexitě hrudníku nemusí být rekonstrukce stabilní, samotná polypropylenová síťka stabilizuje hrudní stěnu většinou uspokojivě. V případě resekcí předního segmentu hrudníku je kosmetický i funkční defekt natolik významný, že je rigidní rekonstrukce (například sendvičovou polypropylenovou sítkou s kostním cementem) metodou volby. Ke stabilizaci záplaty lze samozřejmě využít kovové (titanové) dlahy či autotransplantáty žeber. Následuje rekonstrukce měkkých tkání, nejčastěji posunem plochých svalů z okolí (m. latissimus dorsi, m. pectoralis maior, m. rectus abdominis, m. trapezius). Pokud se nedostává kůže, jsou tyto svaly transponovány v podobě muskulokutánních laloků.

**Resekce sternu:** Sternum má zásadní podíl na mechanice dýchání, proto je vhodné alespoň část kosti, je-li nepoškozená, ponechat. Spolu s resekovanou hrudní kostí je zvykem resekovat odpovídající žeberní chrupavky, případně i části ventrálních úseků žeber. Pokud to rozsah infiltrace dovoluje, výhodou je prezervace alespoň jednoho vnitřního mammárního cévního svazku pro případnou další rekonstrukci lalokem přímého břišního svalu. Rekonstrukce chybějící přední stěny hrudní by měla být rigidní (sendvič polypropylen/kostní cement, polydimethylmetakrylátová destička, pevná síťka + autotransplantáty žeber či titanové dlahy).

## 1.4 Nádory mediastina

### 1.4.1 Symptomatologie

Symptomatologie onemocnění mediastina je povětšinou chudá a nespecifická. Příznaky, které ukazují na zánět či nádor v mediastinu, dělíme na respirační, cirkulační, algické, nervové, polykací a celkové.

**Respirační potíže** začínají většinou nenápadně, námahovou dušností, která může progredovat do klidové a být závislá na poloze (například vleže na zádech u objemných nádorů předního mediastina). Při útlaku dýchacích cest se může objevit stridor. Hemoptýza není pro afekce v mediastinu typická, je příznakem pozdním, signalizujícím prorůstání nádoru mezihrudí do velkých cest dýchacích. Častý je dráždivý, neproduktivní kašel v paroxysmech, někdy vázaný na určitou polohu.

**Poruchy cirkulace** jsou dány většinou útlakem velkých žil v mediastinu nádorem nebo jejich trombózou. Při útlaku nádorem je většinou vývoj příznaků pomalý a může být dlouho kompenzován. Lze pozorovat zvýšenou náplň krčních žil, lehký edém v obličeji, na krku a v nadklíčcích s lehkou cyanózou, zhoršující se při fyzické námaze, kašli, delším hovoru apod. Posléze se vyvíjí kolaterální žilní oběh na horní polovině těla (syndrom horní duté žíly).

**Bolest** mívá neurčitý charakter, někdy jde spíše o pocity tíhy či tlaku na hrudníku, jindy o výrazné **neuralgie**, jejichž charakter je dán pokročilostí procesu a anatomických vztahem k senzitivním nervovým strukturám (interkostální, cervikobrachiální, brániční nervy, ple-

xus pulmonalis, plexus cardiacus), **parézy nervů** (n. phrenicus, n. laryngeus recurrens) jsou vždy pozdním příznakem. Mohou být způsobeny útlakem, přímou infiltrací či inflamací kdekoli za průběhu nervu mediastinem. Claud-Bernard-Hornerova triáda (mióza, ptóza, enoftalmus) ukazuje na stejnostranné postižení horního hrudního sympatiku, iritační či zánikové jevy vázané na plexus brachialis může mít na svědomí Pancoastův tumor apexu plicí. **Dysfagie** či odynofagie provází afekce viscerálního kompartmentu mediastina, **myastenické projevy** nádory thymu. Podle uložení patologické léze v mediastinu mohou mít mediastinální novotvary komplexní symptomatologii. Rozeznáváme přední, střední, zadní a difuzní mediastinální syndrom.

#### **1.4.1.1 Přední mediastinální syndrom**

Je charakteristický bolestmi za sternem, symptomy z útlaku horní duté žíly a průdušnice (kolaterální oběh, dušnost, kašel, stridor).

#### **1.4.1.2 Střední mediastinální syndrom**

Postižení viscerálního kompartmentu se nejčastěji projevuje komplikacemi z útlaku průdušnice a velkých bronchů (kašel, dušnost, stridor, atelektázy, pleurální komplikace). Méně obvyklé jsou dysfagie, odynofagie a postižení nervů (zejména levého vratného a bráničního s chrapotem, škytavkou či parézou bránice), stejně jako kardiální potíže (palpitace, arytmie).

#### **1.4.1.3 Zadní mediastinální syndrom**

Léze v zadním mediastinu se nejčastěji projevují neurologicky (vertebrogení potíže, postižení míchy nebo hrudního sympatiku). Při uložení v oblasti horní hrudní apertury se přidružují dušnost, stridor a dysfagie.

#### **1.4.1.4 Difuzní mediastinální syndrom**

Je zapříčiněn rozsáhlými afekcemi mediastina (invazivní neoplazie, rozsáhlé metastatické postižení, mediastinitida). Má kombinovanou symptomatologii, ukazuje na pozdní nález a velmi vážnou prognózu.

### **1.4.2 Zobrazovací metody**

Zadopřední projekce a bočný skiagram hrudníku obvykle přinášejí první informace o patologii mediastina. Útvar nasedající na konturu mezihrudí, rozšíření mediastinálního či srdečního stínu, změna průběhu tracheobronchiálního stromu, rozšíření velkých cév, cystické formace či známky mediastinálního emfyzému však vyžadují další upřesnění. Ve většině případů je dostačující kontrastní výpočetní tomografie (computed tomography – CT), která v naléhavých případech (akutní mediastinitida) směřuje nemocného přímo k chirurgické revizi, u neoplazií přináší cenné informace o velikosti, ohraničení či invazi nádoru do

okolních struktur, pomáhá vyloučit satelitní léze či trombotické komplikace. Duté struktury lze pomocí CT rekonstruovat trojdimenzionálně. Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging, MRI) nepřináší zásadnější změnu kvality informace, má ale nulovou radiační zátěž. Jednoznačnou přednost před CT má MRI u posuzování invaze do skeletu, obratlů, nervových struktur či případné intraspinální propagace u nádorů zadního mediastina.

Pozitronová emisní tomografie vykazuje uspokojivou spolehlivost v diferenciální diagnostice fokálních lézí mediastina o průměru větším než 10 mm a v hodnocení maligní mediastinální lymfadenopatie. Endoskopické metody (bronchoskopie, ezofagogastroskopie) mají u mediastinálních afekcí význam limitovaný víceméně na vyloučení či potvrzení invaze tumorů mediastina do tracheobronchiálního stromu či jícnu. Endosonografické postupy (EUS a EBUS) byly v hrudní chirurgii zpopularizovány jako komplementární postupy k mediastinoskopii pro invazivní staging mediastina u karcinomu plic, mohou pomoci k diferenciální diagnostice lézí v okolí jícnu, resp. trachey.

### 1.4.3 Invazivní diagnostické postupy

**Transparietální punkční biopsií** lze ověřit dosažitelné mediastinální léze stejně jako ložiska vycházející z pleury či hrudní stěny. K punkci se používají tenké jehly (Silverman), tru-cut jehlami lze získat váleček tkáně k histologickému vyšetření. Zavedení jehly je možné cílit sonograficky, skiaskopicky či pomocí CT.

**Biopsie supraklavikulárních uzlin** může být punkční nebo klasická otevřená (Danielsova biopsie), která exponuje preskalenickou tukově-lymfatickou tkáň při úponu m. scalenus anterior.

**Cervikální mediastinoskopie** dovoluje vyšetřit léze předního mediastina pomocí speciálního přístroje (mediastinoskopu) zavedeného do uměle vytvořeného tunelu pretracheálně. Takto lze přes jugulum biopsovat uzliny horního mediastina nebo odebrat biopsii z tumoru uloženého v předním mediastinálním kompartmentu. Kontraindikací je syndrom horní duté žíly.

**Přední mediastinotomie** se nazývá také Chamberlainova operace. Jedná se o několika-centimetrový přístup do předního mediastina přes chrupavčitou část 2. žebra. Kdysi sloužila k ověření maligní mediastinální lymfadenopatie nebo k biopsii tumorů mediastina. Dnes tento přístup obvykle suplují miniinvazivní postupy.

**Videotorakoskopie (VTS)** v poslední době nahradila jednostranné postupy (přední mediastinotomii, přední mediastinoskopii) a v některých indikacích i klasickou cervikální mediastinoskopii. Výhodou VTS je dobrý přehled při zvětšení na monitoru, drobné a benigní léze mohou být takto definitivně odstraněny. Rizika jsou vázána na způsob operace: nutnost selektivní ventilace a kolapsu plic, nebezpečí intrapleurální diseminace během diagnostického výkonu, chybění taktálního vjemu, instrumentace v nebezpečném terénu atd.

### 1.4.4 Klasifikace nádorů mediastina

Nádory mezihrudí nejsou časně, ve statistice čítají asi 1 % všech novotvarů, zároveň však představují asi 90 % nemocí mediastina. Díky rozmanitosti tkání a struktur zde uložených nemůže být jejich klasifikace jednoduchá ani vyčerpávající, předkládáme upravenou klasifikaci Šmatovu (1986). Za pravé nádory mediastina považujeme:

- nádory neurogenní
- dysembryomy
- nádory thymu
- nádory thyreoidey
- nádory parathyreoidey
- karcinom mediastina
- mezenchymální nádory
- lymfomy
- pseudotumory

V mediastinu se může vyskytovat řada dalších afekcí, které nádorové léze imitují nebo sem zasahují z jiných oblastí, tyto léze označuje jako nádory nepravé (pseudotumory).

#### 1.4.4.1 Nádory neurogenní

Nádory nervového původu představují asi 15 % mediastinálních novotvarů. Jsou vázány na nervové struktury probíhající mediastinem (sympatikus, parasympatikus, interkostální nervy, míšní kořeny, bloudivé, brániční a vratné nervy atd.). Nejčastěji vycházejí z nervových obalů a podpůrné tkáně, vzácnější jsou nádory z gangliových buněk. Neurinom je nejčastějším nádorem zadního mediastina. Vyskytuje se většinou v paravertebrálním zářezu, bývá tuhý a hladce ohraničený.

Pokud vyrůstá z podpůrných buněk míšního kořene, může se skrze foramen intervertebrale propagovat intraspinálně (tumor tvaru přesýpacích hodin, dumb-bell tumor). Nádory sympatiku mohou vzniknout kdekoli v místě existence sympatické tkáně, resp. primitivních sympatických ganglií (krk, zadní mediastinum, nadledviny, retroperitoneum, pánev). Chemodektom je vzácný, většinou asymptomatický nádor benigní povahy vycházející z paraganglií parasympatiku. Většinou bývá nalezen až při pitvě v horním předním mediastinu.

#### 1.4.4.2 Dysembryomy

Homoplastické dysembryomy vznikají proliferací aberantně oddělených skupin buněk tkání či orgánů, které jsou mediastinu vlastní. Protože mají embryonální původ v primitivním střevu, jsou duté, mají výstelku se sekreční aktivitou a cystický charakter. Tyto cysty pak dělíme na:

- cysty bronchogenní
- cysty ezofageální a gastroenterogenní

- cysty perikardiální (coelomové)
- cystický lymfangiom

Jejich symptomatologie je chudá, nespecifická, obvykle se projevují útlakem okolních struktur při svém postupném růstu, výraznější potíže svědčí pro sekundární komplikace (infekce, krvácení do cysty, ulcerace, komunikace s dutým orgánem). Malé, neprogredující bronchogenní či perikardiální cysty mediastina lze pouze sledovat, obvykle se nekomplikují a maligně se nezvrhávají. Chirurgická léčba je indikována v případě diagnostické nejistoty o původu cystického útvaru (intracystická léze, solidní obsah, souvislost např. s thymem) a zejména při komplikacích (útlak okolních struktur, infekce, ulcerace, spontánní drenáž do dutých struktur mediastina). Kdysi náročné přístupy (sternotomie, torakotomie) dnes velmi uspokojivě supluje videotorakoskopie a videoasistované operační postupy při zanedbatelné morbiditě a téměř nulové mortalitě.

Heteroplastické dysembryomy vznikají z tkání, které nejsou pro mediastinum typické, z ostrůvků zárodečných buněk, které byly retinovány v mediastinu při migraci během vývoje urogenitální lišty. Vyzrání z pluripotentních zárodečných buněk v somatické buňky ektodermu, mezodermu či endodermu může dát vznik teratomu či teratokarcinomu, diferenciace v germinativní tkáň vede ke vzniku embryonálního karcinomu, chorionkarcinomu nebo nádorům žloutkového váčku. Jejich typickou lokalizací je horní přední mediastinum, kde tvoří asi 20 % všech nádorů. Dělíme je na benigní a maligní a dále podle histologické struktury na:

- teratom
- seminom
- neseminomatózní germinativní nádory

Zralé teratomy tvoří většinu germinativních nádorů mediastina. Většinou jsou asymptomatické, při růstu se mohou projevit příznaky z útlaku okolních struktur, provalení teratomové (dermoidní) cysty do bronchu či jícnu už dnes nebývá popisováno. Na CT se zobrazují jako dobře ohraničené, většinou cystické útvary, někdy s kalcifikacemi. Obsahem může být jakkoli diferencovaná tkáň kteréhokoli zárodečného listu (tuk, sval, kost, chrupavka, kožní adnexa, zuby). Nezralé teratomy jsou tvořeny zralou ektodermální a pojivovou tkání a navíc obsahují nezralé neuroektodermální a mezenchymální struktury. Bývají solidní a lze u nich očekávat maligní zvrát.

Čisté seminomy mediastina jsou vzácné. Vždy je třeba vyloučit primární lézi gonád. Seminomy mohou produkovat choriogonadotropin (HCG) a nesecernují alfa-fetoprotein (AFP). Jsou výrazně radiosenzitivní, proto má diferenciální diagnostika mezi seminomy a non-seminomy zásadní význam. Radioterapií lze vyléčit až 80 % případů, reziduální ložiska větší než 3 cm se doporučuje odstranit.

Non-seminomy: embryonální karcinom je vysoce dediferencovaný germinální nádor s epitelovými znaky. Je velmi maligní, rychle metastazuje lymfatickou i krevní cestou. Jeho buňky produkují AFP. Nádor ze žloutkového váčku vyrůstá z buněk podobných epitelu

žloutkového váčku a extrasomatickému mezodermu. Je velmi maligní, v čisté formě je vzácný, stejně jako embryonální karcinom je častou součástí smíšených germinálních nádorů. Také produkuje AFP, který slouží k monitoraci terapie. Chorionkarcinom je nádor z buněk trofoblastu, maligní, v čisté podobě extrémně vzácný. Je typickou složkou smíšených germinálních nádorů, produkuje HCG podobně jako seminom. V teratokarcinomu jsou kombinovány struktury zralého teratomu s okrsky germinativních nádorů (embryonální karcinom, nádor žloutkového váčku, seminom). V teratomu mohou být i ložiska somaticky diferencovaných maligních buněk, ať už karcinomu, nebo sarkomu (teratomy se somatickou komponentou).

#### **1.4.4.3 Nádory thymu**

Thymus je centrální lymfatický orgán, ve kterém probíhá proměna prethymických lymfocytů v T lymfocyty. Vzniká ze 3. branchiogenního oblouku spolu s dolním párem příštítných tělísek. Leží v předním mediastinu, sestává ze dvou laloků (levého a pravého), obalových vazivovým pouzdrem, které tvoří septa ke kortikomedulární hranici, a dělí tak thymus na lalůčky. V thymu lze nalézt epiteliální, hemopoetické a akcesorní buňky, převážná část nádorů thymu vychází z jeho epitelové složky. Nádory thymu dělíme na primární a sekundární, podle histologické klasifikace pak na:

- thymom
- karcinom thymu
- neuroendokrinní nádory thymu
- germinální nádory thymu
- lymfomy thymu
- thymolipom
- sekundární nádory thymu

Thymomy jsou převažujícími nádory horního předního mediastina, představují asi 15% podíl všech mediastinálních novotvarů. Jsou laločnaté struktury, vycházejí z epitelových buněk thymu a vždy obsahují subpopulaci lymfoidních elementů. Podle převažujícího podílu jednotlivých elementů se pak klasifikují jako predominantně lymfocytární, smíšené a predominantně epitelové. Thymomy jsou v naprosté většině (až v 70 %) benigní. Také mohou mít benigní cytologickou strukturu a chovat se biologicky maligně (lokálně invazivní typ). Nejhorší variantou je nádor maligního charakteru cytologicky i biologicky (metastatický typ, thymický karcinom). Histologická klasifikace (WHO 1999) nemá relevantní vztah k prognóze, proto se obvykle používá klinicko-patologická klasifikace podle Masaoky:

- stadium I – intaktní kapsula
- stadium II – lokální invaze
  - stadium IIa – makroskopická invaze do tuku či pleury
  - stadium IIb – mikroskopická invaze do kapsuly
  - stadium III – makroskopická invaze do perikardu, velkých cév, plic

stadium IV – diseminace

– stadium IVa – pleurální (perikardiální) rozsev

– stadium IVb – lymfogenní (hematogenní) diseminace

Symptomatologie thymomů je nevýrazná, příznaky jsou většinou vázány na útlak okolních struktur (kašel, dyspnoe, dysfagie, syndrom horní duté žíly, bolesti za sternem, palpítace), nebo na paraneoplastické jevy (myastenien, anémie, dřeň. útlum, hypogamaglobulinémie, lupus erythematosus, polymyositis, revmatoidní artritida, ulcerózní kolitida, Sjögrenův syndrom apod.). Chirurgie ve smyslu kompletní resekce (+ úplné odstranění tukové lymfatické tkáně předního mediastina) je základní léčebnou modalitou. Je indikována ve stadiu I jako samotná, pooperační benefit radioterapie i chemoterapie je zde zanedbatelný. Po operaci thymomu ve stadiu II a III lze aplikovat adjuvantní radioterapii, zejména byla-li resekce nekompletní či nejistá. Radioterapie, event. radiochemoterapie může být indikována předoperačně jako indukční u nemocných s objemným tumorem se spornou nadějí na úplné odstranění. Karcinomy thymu lze zařadit mezi thymomy III.–IV. stadia Masaokovy klasifikace. Pro lokálně pokročilé tumory existuje celá řada neoadjuvantních protokolů, bez jasné preference chemoterapie či radiochemoterapie, po event. resekci bývá indikována adjuvantní léčba. Typickým přístupem k operaci nádorů thymu je sternotomie, parciální či úplná. Pokud je při prorůstání do některého z hemithoraxů nutné kontrolovat plicní hilus, je preferována torakotomie.

#### **1.4.4.4 Nádory thyroidey**

Většina nádorů mediastina thyreoidálního původu je benigní. Označujeme je jako mediastinální (retrosternální) struma. Dystopická struma vzniká z okrsků thyreoidální tkáně aberantně oddělených v průběhu ductus thyreoglossus kdekoli od baze lební až po oblouk aorty (intratorakální dystopická struma). Dystopická struma má cévní zásobení odpovídající svému uložení, při intratorakální lokalizaci odstupuje vaskulární stopka z mammárních cév, z aorty nebo z větví oblouku. Ektopické strumy vznikají postupným sestupem strumy z krční lokalizace do mediastina, mají typické (i když elongované) tepenné zásobení a většinou zřetelný můstek k isthmu či některému z laloků. Často jsou regresivně změněny (insuficientní vaskulatura, útlak). Typicky způsobují kompresi a deviaci trachey, případně její malacii.

Maligní nádory thyreoidálního původu dělíme na diferencované a nediferencované. Diferencované mohou vycházet z folikulárních buněk (papilární, folikulární karcinom), nebo z parafolikulárních buněk (medulární karcinom). Nediferencované karcinomy mohou mít malobuněčnou, velkobuněčnou, sarkomatoidní nebo metaplastickou formu.

Diagnostika je založena na klinickém vyšetření (většinou je hmatná tkáň strumy i na krku), suverénní metodou je ultrasonografie kombinovaná s tenkojehlovou biopsií. Dobrým pomocníkem u obtížně dostupných lézí je CT bez podání kontrastu, protože tkáň štítné žlázy vykazuje díky obsahu jódu odlišnou denzitu. Pomocí scintigrafie izotopy jódu lze

zobrazit akumulující léze a stejným izotopem případně léčit metastázy, pokud byla tkáň štítnice odstraněna totálně nebo téměř totálně. Proto se radioaktivní jód už v primární diagnostice nepoužívá. Neakumulující léze lze zobrazit pomocí izotopů technecia či sestamibi scintigrafií, pro diagnostiku medulárních nádorů slouží octreoscan. Diferencované karcinomy (papilární, méně folikulární) akumulují jód, produkují thyreoidální hormony, mají relativně dobrou prognózu. Léčba je chirurgická. Radiojódem lze léčit případné metastázy.

Medulární karcinom vychází z parafolikulárních buněk (C buněk), produkuje kalcitonin, může být solitární nebo součástí mnohočetné endokrinní neoplazie II. typu (MEN II, spolu s nádory parathyreoidey, feochromocytomem, slizničními neuromy). Klinickým dopadem nadprodukce kalcitoninu a případně dalších aktivních peptidů jsou průjemy, hypokalcémie, oběhová dysbalance. Má výrazně agresivnější chování než folikulární nádory, je lokálně invazivní, časně metastazuje. Léčba lokalizovaných forem je chirurgická, pro metastatické onemocnění je určena terapie analogy somatostatinu.

Nediferencované (anaplastické) karcinomy se objevují v 7.–8. deceniu, mají agresivní chování, časně metastazují. Nezřídka prorůstají do průdušnice, po operaci recidivují, i při zajištění operace radioterapií rychle generalizují, medián přežití nedosahuje šesti měsíců.

Ektopické cervikotorakální strumy lze ve většině případů řešit z cervikálního (kolárního) přístupu, protože horní i dolní thyreoidální cévy odstupují typicky na krku. Pokud jsou však uloženy kompletně endotorakálně, představuje samotná jugulární incize určité riziko (krvácení, léze rekurentu), většinou pak lze vystačit s kombinací kolárního řezu a parciální sternotomie (manubriotomie).

Dystopické strumy se nedoporučuje odstraňovat bez direktní kontroly tumoru, podle lokalizace je nutná parciální sternotomie, torakotomie či speciální incize (open-door, trap-door incision). Ve výjimečných případech lze odstranit tyto nádory za cenu resekce průdušnice (medulární nádory), ale prognóza rozšířených resekcí není uspokojivá ani při multiodální léčbě.

#### **1.4.4.5 Nádory parathyreoidey**

Příštitná tělíska jsou typicky 4, mohou se vyskytovat v počtu 2–6, častý je ektopický výskyt, v 60 % se pak nacházejí v mediastinu kdekoli od horní hrudní apertury po bránici. Nádory z nich vycházející mohou být hormonálně aktivní (produkují parathormon) nebo inaktivní, povahou benigní (adenomy) či maligní (karcinomy). Hormonálně aktivní nádory se nemanifestují ložiskovou symptomatologií, ale metabolickým syndromem – primární hyperparathyreózou (hyperkalcémie, hyperkalciurie, osteodystrofická Recklinghausenova kostní choroba, nefrolitiáza, hypofosfatémie). Před revizí krku pro hyperparathyreózu je vhodné vyloučit ektopickou produkci parathormonu. Zobrazovací metody mají význam limitovaný. Suverénní metodou je dnes subtrakční Technecium-99 sestamibi scintigrafie, která využívá rozdílného vyplavování izotopu z tkáně thyreoidey a parathyreoidey. Doplňné o detailní topografické podrobnosti pomocí CT nebo MRI je žádoucí.



#### **1.4.4.6 Karcinom mediastina**

Jako primární označujeme dediferencovaný karcinom mediastina, u kterého se nepodařilo ani vyčerpávajícím histopatologickým vyšetřením zjistit příslušnost k určité tkáni nebo struktuře a zároveň nebylo nalezeno možné ložisko jiného primárního nádoru. Karcinomy mediastina jsou extrémně agresivní, vyznačují se rychlou invazí do orgánů mediastina a časným lymfogenním a hematogenním rozsevem. Kurativní operace (bloková resekce nádoru s postiženými strukturami) je možná naprosto výjimečně, symptomy lze dočasně kontrolovat radioterapií, chemoterapie má limitovaný efekt.

#### **1.4.4.7 Mezenchymální nádory mediastina**

V mediastinu se mohou nacházet veškeré nádory mezenchymálního původu, častěji benigní, ale také maligní. Časté jsou lipomy a fibromy a jejich maligní varianty – liposarkomy a fibrosarkomy. Vzácněji se vyskytují nádory původem ze svalů, kostí či chrupavky a různé dediferencované a anaplastické sarkomy. Symptomatologie těchto nádorů je nespecifická, odpovídá velikosti nádoru, uložení a eventuální invazi do okolních struktur, v diagnostice se lze opřít o osvědčené zobrazovací metody (CT, MRI, PET), nutný je odběr validní biopsie. Benigní nádory lze řešit většinou snadno exstirpací z příhodné incize, prognóza po kompletním odstranění je výborná. Sarkomy jsou většinou agresivní s tendencí invaze do orgánů a struktur mediastina a rychlou hematogenní diseminací. Terapie je multimodální, podle lokálního rozsahu a charakteru diseminace je volena tailorovaná kombinace radioterapie, chirurgie a chemoterapie.

#### **1.4.4.8 Lymfomy mediastina**

Přestože se v mediastinu lymfomy vyskytují téměř ve 20 %, jsou v této kapitole zmiňovány pouze okrajově, z důvodu diferenciální diagnostiky, protože jejich léčba není chirurgická. Vyskytují se v horním a středním mediastinu, kde nejčastěji nalezneme maligní lymfogranulom (m. Hodgkin), a to ve stadiu nodulární sklerózy. Non-hodgkinské lymfomy se zde vyskytují v celé škále zralých i nezralých B- i T- buněčných forem. Pro mediastinum je specifický mediastinální (thymický) velkobuněčný B-lymfom, který vychází z B-buněk thymu. Maximum incidence je ve čtvrtém deceniu, typické je šíření na perikard, pleuru, plíce. Nemocní s hemoblastomem ohraničeným na mediastinum mají lepší prognózu než při extramediastinální propagaci.

#### **1.4.4.9 Nepravé nádory (pseudotumory) mediastina**

Pseudotumory jsou ložiskové léze mediastina, které při zobrazení imponují jako nádory, ale mají jinou podstatu a původ. Řadíme sem nenádorové afekce srdce a velkých cév, páteře a míšních obalů, některá onemocnění jícnu, brániční kýly, ohraničené výpotky, parazitární cysty. Je důležité na ně myslet především z diferenciálně-diagnostického hlediska. Tak se lze vyhnout nemilým překvapením a omylům (punkce aneurysmatu, revize meningokély, změna zbytkového hematomu po operaci za nádorovou lézi apod.)

### 1.4.5 Sternotomie, torakotomie

Typickým přístupem do mediastinu je sternotomie, podle rozsahu operace částečná, úplná, podélná či příčná. Léze v horním mediastinu někdy vyžadují incize typu open door, trap-door, nádory viscerálního a zadního kompartmentu jsou lépe přístupné z torakotomie (laterální, posterolaterální).

## 1.5 Multimodální terapie u hrudních novotvarů

V hrudní onkochirurgii se obvykle operace kombinuje s dalšími léčebnými modalitami. Předoperační aplikace systémové léčby nebo radioterapie se nazývá indukční (neoadjuvantní, protoadjuvantní), adjuvantním postupem rozumíme tuto léčbu až po kurativní (většinou lokální) intervenci, typicky po chirurgické resekci.

### Chemoterapie

Indukční chemoterapie má řadu teoretických předností. První a nejzřetelnější je cytoredukce v primárním tumoru, která může za určitých okolností umožnit resekci nádoru jinak neresekovatelného. Lokální účinky chemoterapie jsou umocněny intaktní vaskulaturou nádoru, systémová chemoterapie je předoperačně lépe tolerována. Lokální efekt není hlavním cílem indukce, protože naprostá většina nemocných operovaných v pokročilých stádiích karcinomu plic umírá na generalizaci. Nejdůležitější je eradikace subklinického metastatického rozsevu. Negativy indukčních režimů jsou riziko oddálení definitivní léčby, možná progresse tumoru, případně zvýšené počty perioperačních komplikací.

Pooperační (adjuvantní) chemoterapie je v pooperačním období obecně hůře tolerována, někdy musí být limitováno dávkování, v některých případech není pooperační léčba vůbec možná, ale metaanalýzy přesto prokazují přibližně 5% zlepšení pětiletého přežití nemocných léčených adjuvantními protokoly na platinové bázi zejména u nemocných v nižších stádiích plicní rakoviny. Další možností je „sandwich“ protokol: indukční chemoterapie (chemoradioterapie) je po kurativní resekci doplněna adjuvantní chemoterapií.

Pro cytostatickou léčbu v České republice platí zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění, vypracované Českou onkologickou společností. Podle současně platného znění lze např. u NSCLC indikovat neadjuvantní chemoterapii před zvažovanou resekci ve stadiu IIIA, před radioterapií či konkomitantně u inoperabilních nádorů resp. ve stadiu III B, výjimečně lze zvážit indukci i ve stádiích IIA, IIB. Adjuvantní terapie je po kompletní resekci NSCLC indikovaná ve stádiích IIA, IIB, IIIA, event. i IB. Volíme platinový derivát + taxany, vinorelbin, irinotekan, pemetrexed.

### Radioterapie

Princípem účinku ionizujícího záření na buňku je jednak přímá interakce uvolněných fotonů a elektronů s DNA, ale za většinu změn, které vedou k letálnímu poškození buň-

ky, je zodpovědná ionizace vody, jejímiž produkty jsou toxické peroxidové, superoxidové, hydroxylové a oxygenové radikály. Dávka nutná k destrukci nádoru roste s jeho velikostí a buněčností. Radioterapie a chirurgie se mohou vhodně doplňovat zejména tam, kde hrozí lokální selhání chirurgické resekce. Objemný tumor představuje riziko selhání pro radioterapii především v centrálních partiích, kde se předpokládá akumulace hypoxických a klonogenních buněk. Riziko selhání chirurgie je naopak typicky na hranicích resekce, tedy na liniích, které nelze překročit buď kvůli limitu kardiopulmonální rezervy, nebo z důvodů anatomických, ale které lze za přiměřeného rizika ozářit účinnou dávkou. To je oblast, kde je smysl kombinace obou těchto modalit logický a je obecně akceptován. Radioterapie může být v těchto případech aplikována adjuvantně, a to při prokázané pozitivitě v resekcích liniích, při podezření na ni nebo v případě zjištěného lymfatického rozsevu.

U maligního mezoteliomu po radikálním řešení (pleuropneumonektomie) rozvoj systémové nemoci očekáváme. Proto obvyklý protokol začíná indukční chemoterapií a radioterapie může být po operaci aplikována ve vyšší dávce, protože nehrozí toxicita pro plíci (je odstraněna). Jiným možným efektem radioterapie je zmenšení nádoru v zájmu usnadnění či zmenšení rozsahu resekce, případně dosažení resektability u pokročilých nádorů (downstaging). Kromě pokročilých nádorů hrudní stěny a thymu nejde o obvyklý postup, protože až na sporadické reference nebyly tyto předpoklady potvrzeny. Naopak, dlouhodobé výsledky operací lokálně pokročilých nádorů plic po předchozí radioterapii se jeví obvykle horší než u samotných resekcí, protože jsou zatíženy vyšším počtem peroperačních komplikací. Výjimku tvoří operace Pancoastova tumoru, kde se používá předoperační (indukční) radioterapie obvykle v nižší celkové dávce (30–45 Gy).

### **Biologická léčba**

Biologická léčba (bevacizumab, erlotinib, genitinib), jejíž pomocí zasahujeme cíleně do intracelulárních kaskád mechanismů buněčného dělení a proliferace, je u nitrohruďních malignit povětšinou vyhrazena pro léčbu pokročilých stavů, udržovací léčbu a bývá indikována až po selhání terapie (nejen chirurgické).

U časného stadia nitrohruďních novotvarů jasně dominuje chirurgická léčba, která má jako jediná kurativní potenciál. Zavedení multimodálních režimů kombinujících v různém sledu systémovou léčbu, operaci a radioterapii, znamenalo nevelké, ale významné zlepšení prognózy nemocných s pokročilou plicní rakovinou, maligním mezoteliomem i celé řady nádorů mediastina.

Naprostá většina hrudních novotvarů je však diagnostikována v pozdních stádiích a paliativní chemoterapie zůstává obvykle jedinou zdůvodněnou léčebnou strategií. Stabilizace nemoci lze také dosáhnout nasazením biologické léčby, paliaci bolesti nebo syndromu horní duté žíly ozářením.

**Literatura**

1. Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, Editoři. Chirurgická onkologie. Praha: Grada Publishing; 2005.
2. Čapov I, a kol. Chirurgie orgánových metastáz. Praha: Galén; 2008.
3. Duda M, Klein J, Podešvová H. Hrudní chirurgie. Olomouc:Universita Palackého Olomouc; 2012.
4. Fanta J, Votruba J, Neuwirt J. LVRS Chirurgická léčba emfyzému plic. Praha: Grada Publishing; 2004.
5. Fiala P, Musil J, a kol. Onemocnění pleurálního prostoru. Praha: Galén; 2009.
6. Klein, J. Chirurgie karcinomu plic. Praha: Grada Publishing; 2006.
7. Kolek V, Kašák V, Vašáková M a kol. Pneumologie Praha: Maxdorf; 2011.
8. Pafko P, Haruštiak S a kol. Praktická chirurgie trachey. Praha: Galén; 2001.
9. Pafko P, Lischke R a kol. Plicní chirurgie Operační manuál. Praha: Galén; 2010.
10. Pearson GF, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschel HC. Thoracic surgery. New York: Churchill Livingstone; 2002.
11. Pichlmaier H, Schildberg FW. Thoraxchirurgie. Heidelberg:Springer; 2006.
12. Řehák F, Šmat V. Chirurgie plic a mediastina. Praha: Avicenum; 1986.
13. Schützner J, Šmat V a kol. Myasthenia gravis. Praha: Galén; 2005.
14. Stolz A, Pafko P a kol. Komplikace v plicní chirurgii. Praha: Grada Publishing; 2010.
15. Vyzula R, editor. Modrá kniha České onkologické společnosti. 15.vydání, Brno: Masarykův onkologický ústav Brno;2012.

# 2 Chirurgie prsu

(J. Gatěk, D. Vrána)

## 2.1 Úvod

Archeologické nálezy a historické dokumenty potvrzují, že nádorová onemocnění provázejí lidstvo po staletí. Karcinom prsu bohužel není výjimkou a zmínka o rakovině prsu se datuje do období před Kristem. V současnosti se karcinom prsu stal nejčastějším ženským maligním onemocněním, a proto je mu oprávněně věnována zvýšená pozornost. V posledních desetiletích došlo k mohutnému rozvoji diagnostických a terapeutických metod, což se také projevilo v léčbě karcinomu. Přes všechny pokroky v multimodální léčbě karcinomu prsu má stále zásadní význam chirurgické odstranění nádoru.

Vlastní chirurgická léčba také prošla svým historickým vývojem a doba, kdy zahrnovala pouze mastektomii s disekcí axily, je dávno minulá. Nyní z chirurgických výkonů převažují výkony, které zachovávají prs a které nabízejí ženám zcela novou kvalitu života. V případech, kdy není možné zachovat prs, je běžné buď okamžitě, nebo následně prs rekonstruovat.

Mohutným vývojem prošla také chirurgická léčba axily. Disekce axily, která je prováděna velkým množstvím závažných komplikací, má nyní u časných stadií svou alternativu v biopsii sentinelové uzliny. Biopsie sentinelové uzliny je metoda šetrná, která nemá prakticky komplikace. Rozvoj screeningových programů, úzká spolupráce mezi diagnostiky, chirurgy a onkology umožňuje v současnosti diagnostikovat a léčit již velmi časně nádory. Osobní, rodinný, společenský život i s tak závažným onemocněním, jako je karcinom prsu, se stává nyní naprosto plnohodnotný a mnoho žen je trvale vyléčeno.

Díky moderní komplexní léčbě, která je individuálně sestavená, se navzdory vyšší incidenci podařilo zastavit nepříznivý vývoj v úmrtnosti na karcinom prsu.

## 2.2 Epidemiologie karcinomu prsu

Vysoká incidence nádorů prsu je pozorována ve všech vyspělých zemích světa, především v zemích severní a západní Evropy a severní Ameriky. Nárůst v USA a většině vyspělých zemí mezi sedmdesátými a devadesátými roky dosahuje 30–40 %. Prudký vzestup incidence nastává kolem 50. roku života žen. Zvláště u padesátiletých a starších žen se projevuje rozdíl ve výskytu karcinomu prsu ve vyspělých a méně rozvinutých zemích světa. Ve Spojených státech, typickém představiteli vyspělého světa, přesahovala v roce 2002 incidence 120 onemocnění na 100 tisíc obyvatel.

Česká republika zaujímá ve srovnání s ostatními zeměmi světa 23. místo v počtu nově diagnostikovaných nádorů prsu na 100 tisíc žen, ve srovnání s evropskými zeměmi pak 17. místo. U žen v ČR je karcinom prsu po kožních nádorech nejčastějším zhoubným onemocněním. V roce 2009 bylo zjištěno 5975 nových případů a incidence onemocnění v minulých letech průběžně stoupala. Karcinom prsu je také mezi ženami nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění. Ročně na něj umírá přibližně 1950 žen. Celkově jsou pak nádory prsu příčinou úmrtí 3,6 % žen v naší populaci.

Incidence nádorů prsu se prudce zvyšuje po 40. roce věku. Při srovnání v období 1991–1995 a 2001–2005 je pozorován největší nárůst nově diagnostikovaných nádorů prsu ve věkových kategoriích 50–59 let (o 34 %) a 60–69 let (o 24 %). Vzhledem k rozložení nádorů do jednotlivých věkových skupin a celkovému stárnutí populace lze do budoucna předpokládat stále vyšší výskyt maligních onemocnění včetně zhoubného onemocnění prsu.

### 2.3 Anatomie prsu

Dukty a lobuly prsu mají původ v ektodermu a vznikají vrůstáním z povrchu bradavky. Na vrcholu prsu je areola. Areola je cirkulární, tmavě pigmentovaná oblast o průměru 3–5 cm. Bradavka – papila mammae – je mírně vyvýšená a ústí zde mlékovody. Parenchym prsu leží mezi podkožním tukem, fascií pektorálního svalu a m. serratus anterior. Mléčná žláza se skládá z 15–20 laloků. Hlavní laloky se dělí na lalůčky a dále na alveoly. Tato konečná struktura mléčné žlázy se nazývá duktolobulární jednotka. Přemostění mezi kůží a hluboko uloženou fascií tvoří Cooperova ligamenta, která spoluutváří kostru prsu. Pod m. pectoralis maior leží m. pectoralis minor, který je pokryt klavipektorální fascií, která přechází v pektorální fascii. Protětím fascie se při výkonech v axile dostáváme do axilárního prostoru. Axilární uzliny jsou z prakticko-chirurgického hlediska rozděleny podle lokalizace a vztahu k pektorálnímu svalu na tři etáže. I. etáž laterálně od m. pectoralis minor, II. etáž dorzálně a III. etáž je uložena mediálně. Rotterovy a interpektorální uzliny jsou uloženy mezi velkým a malým pektorálním svalem. Intramamární uzliny jsou uloženy na laterálním okraji prsní žlázy a axily. Převážná část lymfy je odváděna do axilárních uzlin. Menší část, avšak ze všech kvadrantů, také do uzlin podél art. mammae interna. Existuje také omezená drenáž do supraklavikulárních uzlin. Žilní krev je odváděna do axilární žíly, do v. mammae int. a interkostálních žil. Bohaté je arteriální zásobení z perforujících arterií art. mammae int., art. thoracodorsalis a z art. subscapularis. N. thoracicus longus inervuje m. serratus ant. a fixuje lopatku. Při jeho poranění vzniká vlající lopatka. N. thoracodorsalis inervuje m. latissimus dorsi a umožňuje rotaci ramene. Při jeho poškození nastává oslabení obdukce. Při přerušení pektorálního nervu dochází k atrofii laterální části m. pectoralis maior a deformaci axily. Po přerušení interkostálních nervů v axile nastává porucha citlivosti na mediální straně paže.

## 2.4 Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice nádorů prsu mohou hrát roli nezhoubná onemocnění prsu.

### Vývojové vady

Nejčastější vývojové vady jsou mamma accessoria, která souvisí s mléčnou lištou, a mamma aberrata, která nesouvisí s mléčnou lištou. Diagnóza je stanovena na základě klinického a fyzikálního vyšetření, sono vyšetření, mamografie, biopsie. Léčbou je exstirpace žlázy. Ostatní vývojové vady – athelie, amastie, polymastie, gigantomastie, mikromastie atp. – jsou řešeny plasticko-chirurgickými výkony.

### Fibrózně cystická mastopatie

stupeň I – bez epiteliální proliferace

stupeň II. – s epiteliální proliferací, ale bez buněčné atypie

stupeň III – proliferace + buněčná atypie

Diagnóza je stanovena na základě klinického vyšetření, sono vyšetření, mamografie, biopsie. V případě nodulární formy, sekrece z prsní bradavky, výrazné mastodynie je indikována chirurgická excize, lumpektomie, segmentární resekce, u III. stupně výjimečně subkutánní mastektomie. Cystická forma onemocnění – punkce cyst a cytologické vyšetření obsahu. U recidivujících cyst, cyst s reziduálním nálezem po punkci, u suspektních cytologických nálezů je vhodná chirurgická excize postižené tkáně.

### Radiální jizva

Cípaté adenozóvé ložisko s duktální hyperplazií v periferních vývodech. Je nutné odlišit od invazivního karcinomu.

### Mikrokalcifikace

Nutné je odlišit mikrokalcifikace benigní od suspektně maligních, či jasně maligních. Terapie se odvíjí od nálezu. Excidovanou část žlázy je nutné rentgenologicky zkontrolovat, aby byla jistota, že mikrokalcifikace byly beze zbytku odstraněny.

### Gynekomastie

Nutno vyloučit lézi hypofýzy, jater, prostaty, či dependenci na hormonální medikaci. Není riziko maligního zvratu. Trvalým řešením je exstirpace žlázy s periareolárního řezu.

### Záněty

a) Nespecifické

– akutní mastitida (v 90–95 % případů je vyvolavatelem infekce *St. aureus*), při flegmonózním zánětu studené obklady na prsní těleso, antiseptika, antiflogistika, analgetika, antibiotika, při abscedující incize, drenáž, laváž a antibiotika

- chronická mastitida – exacerbuující záněty, abscesy, tvorba píštělí
- granulomatózní mastitida – vzácná forma, kterou definuje patolog

#### b) Specifické

TBC, aktinomykóza – nutný mikrobiologický a patologicko-anatomický průkaz. Terapie segmentární resekce, event. prostá mastektomie, ATB. Mondrorovo onemocnění: jde o tromboflebitidu povrchních žil prsu. Změny mohou deformovat prs. Nutno odlišit nádor. Terapie konzervativní, výjimečně chirurgická.

#### Poranění

Krvácení do prsního tělesa – po chirurgickém výkonu, při nekorigované antikogulační léčbě, při kontuzi přední stěny hrudní. **Léčba:** kolikvovaný hematom punktuje, ev. incidujeme s evakuací koagul a sanací zdroje krvácení v parenchymu prsu tělesa.

Nekróza tukového tělesa po zhmoždění prsu – na mammografii se může prezentovat jako tkáň, denzní ložisko s okolní jizevnatou tkání a imitovat tak karcinom. Po zklidnění a demarkaci je vhodná chirurgická excize v nezbytném rozsahu.

## 2.5 Benigní nádory

### 2.5.1 Papilomy

V současnosti již nejsou považovány za jednoznačně benigní nádory. Převažující lokalizace papilomu je subareolární ve velkých vývodech pod mamilou, které se projevují sekrecí z bradavky. Pro bližší lokalizaci léze se provádí cytologické a duktografické vyšetření. Léčbou je excize, při sekreci z prsu u mladších žen mikrodochektomie secernujícího ductu z periareolární incize kůže. U starších žen a seniorů se extirpují centrální dukty.

### 2.5.2 Adenom

Benigní epiteliální nádor. Léčba: excize, která odstraňuje lézi v celém rozsahu.

### 2.5.3 Fibroadenom

Smíšený epiteliální a mezenchymální útvar, zpravidla dobře pohyblivý, nebolestivý, postihující především ženy mladé a středního věku. Ne všechny fibroadenomy musíme odstranit, důležitá je dynamika nálezu a velikost tumoru.

### 2.5.4 Giant – fibroadenom

Jde o fibroadenom větší než 5 cm. Léčba: exstirpace.

### 2.5.5 Benigní fyloidní nádor (cystosarkoma phyllodes)

Nutné pečlivé biotické vyšetření. Léčba: exstirpace, případně prostá mastektomie (podle velikosti tumoru a výsledku biopsie, zvážit riziko maligního zvratu).



### 2.5.6 Hamartom

Histologicky lze nejspíše charakterizovat jako adenofibroliplom. Klinicky obtížně odlišitelný od fibroadenomou. Na mamografii je dobře patrný a ohraničený. Pro obsah tukové tkáně velmi obtížné získat materiál z punkční biopsie. Léčbou je excize.

## 2.6 Maligní onemocnění

### 2.6.1 Duktální karcinom in situ (DCIS)

Odhaduje se, že DCIS se podílí 15–20 % na nově zjištěných nádorech. DCIS není jednotnou patologickou jednotkou. Jde o heterogenní lézi. DCIS je maligní neinvazivní intraduktální proliferace epitelu vývodového systému prsní žlázy s typickými cytoarchitektonickými změnami a tendencí k progresi do invazivního karcinomu. Čistý DCIS nemetastazuje do lymfatických uzlin. Až ve třetině případů vzniká multicentrický.

### 2.6.2 Lobulární karcinom in situ (LCIS)

Vzniká proliferací malých uniformních atypických buněk na úrovni lalůčků TDL s jejich šířením do epitelu terminálních ductů. Ačkoli byl popsán před šesti desetiletími, přetrvává nejistota týkající se patologických rysů, původu, léčení. Nyní je považován za marker zvýšeného rizika vzniku karcinomu prsu.

Klinicky je léze latentní, těžko zjištělná, mamograficky bez abnormalit, vyjma ojedinělých případů s mikrokalcifikacemi. LCIS je v 85 % případech multicentrický a v 30 % případů bilaterální.

### 2.6.3 Invazivní ductální karcinom (IDC)

Jedná se o rozsáhlou skupinu nádorů odvozenou z maligní proliferace epitelu vývodového systému prsní žlázy. Zahrnuje až 75 % všech karcinomů. Velikost, tvar a konzistence nádoru jsou velice variabilní, obecně má IDC nepravidelný hvězdicovitý (nebo krabovitý) tvar s retrakcí okolní tkáně. Na pohmat je tuhé konzistence podle rozsahu nádorové desmoplazie. Mikroskopická variabilita zahrnuje přítomnost dobře diferencovaných tubulárních formací i špatně diferencované solidní partie.

### 2.6.4 Invazivní lobulární karcinom (ILC)

Vyskytuje se ve všech variantách od 5–15 %. Jedná se o druhý nejčastější histologický subtyp. Histologicky se dělí do následujících typů: klasický, solidní, solidně alveolární, tubulolobulární, pleomorfní. Invazivní lobulární karcinom je druhý nejčastější typ karcinomu prsní žlázy, který vychází z maligní proliferace epitelu lalůčků terminální ductulo-lobulární jednotky. Klinicky a makroskopicky je charakterizován nepřesným ohraničením se špatně definovatelnými hranicemi nádoru, difúzním šířením v tukové tkáni a podél vazivových sept. Proti IDC je typicky častěji multicentrický a bilaterální. (v průměru 13 %).

### 2.6.5 Invazivní mucinózní karcinom

Vyskytuje se pouze asi ve 2 % karcinomů a ve vyšších věkových skupinách. Makroskopicky je dobře ohraničený. Je typický hlenovitou konzistencí a histologicky nápadným nakupením extracelulárního neutrálního hlenu, ve kterém jsou rozmístěny skupiny uniformních nádorových buněk.

### 2.6.6 Invazivní medulární karcinom

Tento zvláštní typ nádoru reprezentuje kolem 5 % karcinomů prsu, postihuje ženy v průměru v o dekádu mladším věku. Má lepší prognózu než duktální karcinom. Makroskopicky je charakterizován měkkou konzistencí a typicky velmi dobrým ohraničením. Časté jsou v nádoru nekrózy a hemoragie.

### 2.6.7 Invazivní papilární karcinom

Zahrnuje 1–2 % karcinomů, vzniká v souvislosti s maligní transformací intraduktálního papilokarcinomu, časté jsou mikrokalcifikace, méně metastazuje do axilárních uzlin, které bývají zvětšené a suspektní.

### 2.6.8 Tubulární karcinom

Velmi dobře diferencovaný karcinom v čisté formě obsahuje alespoň 90 % tubulárních formací, tvoří 2 % karcinomů. Makroskopicky jde o podobnou sklerotickou jizevnatou lézi s cípatými okraji jako IDC.

Tubulární karcinom obvykle bývá menší, častěji multifokální. V čisté formě má dobrou prognózu s nízkým rizikem metastazování. Smíšený duktální a tubulární karcinom (50–90 % tubulární komponenty s IDC) naproti tomu metastazuje do uzlin relativně často.

### 2.6.9 Pagetův karcinom bradavky

Pagetův karcinom bradavky znamená invazi maligních žláзовých epiteliálních buněk do povrchového dlaždicového epitelu kůže prsní bradavky, nejčastěji na podkladě současného intraduktálního karcinomu, nebo méně často invazivního duktálního karcinomu. Onemocnění bylo popsáno Pagetem v roce 1874 jako ulcerace bradavky spojená s pod ní ležícím karcinomem. Pagetovo onemocnění bradavky není časté a vyskytuje se asi v 0,5–5,0 procentech karcinomů prsu. Na bradavce nacházíme erytem, infiltraci, svědění.

Vtahování, deformace, ulcerace bradavky jsou příznaky pozdní a jsou spojeny s duktálním karcinomem ležícím pod bradavkou. Klinický obraz připomíná ekzém. Samotné onemocnění bradavky je vzácné a převážně je Pagetův karcinom spojen s duktálním karcinomem in situ nebo invazivním intraduktálním karcinomem, který je lokalizován pod bradavkou.

### 2.6.10 Metaplastické karcinomy

Heterogenní skupina nádorů, kde struktury adenokarcinomu nahrazuje převažující homologii vřetenobuněčná, dlaždicobuněčná, nebo heterologní mezenchymální komponenta. Zahrnují 1 % invazivních karcinomů. Mají převážně dobrou prognózu v časných stádiích, kdy mají také menší metastatický potenciál. V pokročilých stádiích a v případě karcinosarkomu se jedná o agresivní metastazující nádory.

### 2.6.11 Ostatní karcinomy

Jsou vzácné a v souhrnu tvoří více než 1% podíl všech karcinomů. Objevují se spíše jako jednotlivé kazuistiky. Patří sem nádory se zvláštní architekturou – kribriformní, adenoidně cystický, mukoepidermoidní, nádory se zvláštní buněčnou diferenciací – apokrinní, onkocytární, acinocelulární, sebaceózní a skupina nádorů se zvláštní sekreční aktivitou nádorové buňky – sekreční karcinom, karcinomy bohaté na lipidy a glykogen.

## 2.7 Nové dělení karcinomů do podskupin

V současnosti je již nedostačující rozdělení invazivního karcinomu na lobulární a dukální. Studium genové proteinové skladby nádoru objevilo, že karcinomy prsu lze poměrně spolehlivě rozdělit do dvou skupin, a to na karcinomy s luminální a s bazální diferenciací. Karcinomy byly rozděleny do čtyř základních podskupin:

#### **Karcinomy s luminální diferenciací A (ER/PR+, HER2-)**

Luminální A karcinomy (patří mezi ně mj. velká většina lobulárních invazivních karcinomů) vykazují expresi hormonálních receptorů, nízkou proliferační aktivitu, nízký grade (1 nebo 2). Počet recidiv je nízký.

#### **Karcinomy s luminální diferenciací B (ER/PR+, HER2+)**

Luminální B karcinomy mají výraznější proliferační aktivitu a jsou hůře diferencované. Charakteristická je exprese hormonálních receptorů a HER 2. Chovají se agresivně, častěji recidivují. Prognóza je méně příznivá.

#### **Nádory HER2/neu-pozitivní**

Karcinomy HER-2 typu jsou charakteristické amplifikací HER-2 onkogenu při negativitě estrogenového receptoru. Výrazná je proliferační aktivita. Bez biologické léčby je nepříznivá prognóza.

#### **Bazální, nádory triple-negativní (ER/PR-, HER2-)**

Karcinomy bazálního typu, triple-negativní (ER/EP-, HER2-) nádory, jsou nově definovanou skupinou karcinomů prsu. Jedná se o bazaloidní karcinomy (basal-like), exprimují markery diferenciaci směrem k myoepiteliím. Jedná se o nádory agresivní, se špatnou

prognózou. Obvykle se vyskytují u žen s BRCA mutací a mladých žen. Antihormonální léčba je u nich neúčinná, stejně jako terapie trastuzumabem. Léčebnou volbou je chemoterapie. Klinický průběh je nepříznivý.

## 2.8 Chirurgické výkony na prsu pro karcinom

Cílem chirurgické léčby musí být: 1. odstranění nádoru, 2. lokální kontrola onemocnění, 3. zařazení onemocnění do stadia, 4. uspokojivý kosmetický efekt, 5. rehabilitace. Všechny tyto cíle musejí být zahrnuty do léčebného plánu. Chirurgické výkony na prsu u karcinomu lze v podstatě rozdělit do tří skupin: 1. konzervativní – prs zachovné, 2. radikální – odstraňující prs, 3. rekonstrukční – rekonstrukce prsu po mastektomii nebo po konzervativním výkonu s nepříjatelým kosmetickým výsledkem. Rekonstrukční výkony jsou náplní plastické chirurgie.

### 2.8.1 Radikální výkony

#### Prostá mastektomie

Při prosté mastektomii je kompletně odstraněna tkáň prsní žlázy s axilárními uzlinami první etáže. Je používána buď u DCIS (duktální karcinom in situ), nebo jako paliativní výkon u pokročilého karcinomu. V současnosti jsou také používány varianty prosté mastektomie, u kterých je prsní žláza odstraněna a kůže prsu je více či méně šetřena pro navazující plasticko-rekonstrukční výkony (subkutánní mastektomie, skin sparing mastektomie).

#### Radikální mastektomie podle Halsteda

Odstraňuje se kompletně prsní žláza, velký i malý prsní sval. V axile je odstraňována tuková tkáň axily s uzlinami všech tří etáží en-block. Nervově cévní svazek axily je neporušený.

#### Rozšířená radikální mastektomie

Rozšířená radikální mastektomie na rozdíl od předešlého výkonu zahrnovala odstranění i parasternálních uzlin. Zvýšená radikalita nepřinesla zásadní zlepšení prognózy pacientek, avšak zvyšovala jejich mutilaci.

#### Modifikovaná radikální mastektomie

Nedostatky radikálních výkonů překonává modifikovaná radikální mastektomie, kterou navrhl Patey. Zůstává zachován velký prsní sval, ale je odstraněn malý prsní sval, přičemž dochází k poranění pectorálního nervu s atrofií laterální části velkého pectorálního svalu. Uzliny I. a II. etáže jsou odstraněny. Zachovává se torakodorzální nervově-cévní svazek, n. thoracicus longus. V Madenově variantě, nyní nejčastěji používané, se jedná o radikální výkon u pokročilého karcinomu a je odstraněna prsní žláza s pectorální fascií. Pone-

chán je velký i malý prsní sval a je zachován pektorální nerv. Pouze interkostobrachiální nerv může být obětován, protože prochází tukovou tkání a uzlinami axily. Při maligním postižení axily je jeho zachování mnohdy nemožné. Kožní řez je veden šikmo od dolního okraje sternu směrem do axily nebo vodorovně od středu prsní kosti laterálně. Pro tento typ radikální modifikované mastektomie se také často užívá označení ablace prsu.

### 2.8.2 Konzervativní výkony

Konzervativní neboli prs zachovné výkony (obr.1 barevné přílohy) odstraňují nádor s volným lemlem zdravé tkáně a zachovávají prs i s bradavkou. Mikroskopicky by se maligní buňky neměly dotýkat inkoustem označeného okraje. Resekát by měl být pro patologa stranově označen stehem či barvou. Kožní incize u hmatných karcinomů by měla být vedena nad nádorem. U nehmatných nádorů je nutné předoperační značení barvou či drátky (ROLL – radio-guided occult lesion localisation) V horních kvadrantech je doporučeno volit obloukovité řezy. V dolních kvadrantech je možné využít radiální řez, aby nedošlo k rotaci bradavky kaudálně. Konzervativní postupy byly do léčby zařazeny na základě výsledků randomizovaných studií, které srovnávaly výsledky mastektomií a konzervativních výkonů. Mezinárodní konsensus z roku 2010 souhlasí s předchozími závěry, které potvrzují konzervativní výkony u časných karcinomů prsu jako alternativu mastektomie. Negativní okraj definuje „jako tumor nedotýkající se okrajů“ a konstatuje, že chybějící potřebné studie k průkazu přínosu širších resekcí okrajů ke snížení počtu lokálních recidiv. Linie řezu vedená nádorem je vždy indikací k reoperaci (obr. 2, 3 barevné přílohy).

Zásadní indikací a také kontraindikací konzervativního výkonu je přání pacientky. V současnosti panuje shoda na kontraindikacích konzervativních výkonů: neschopnost dosáhnout negativních okrajů, velikost nádoru přes 5 cm, multicentrický nádor přesahující kvadrant, zánětlivý karcinom, nepřijatelný poměr mezi velikostí tumoru a prsu a z toho vyplývající nepřijatelný kosmetický výsledek, nemožnost pooperační radiace, difuzní maligní mikrokalcifikace, karcinom prsu u kolagenních chorob (lupus, sklerodemia). Výkon je nevhodný v prvním a druhém trimestru. Terminologie jednotlivých konzervativních resekcí výkonů není přesně definována a tak často dochází k prolínání pojmů.

**Lumpektomie** je popsána v doporučení Konsensus konference z roku 1990 jako odstranění nádoru s makroskopicky normální tkání prsu v šíři asi 1 cm. Mikroskopicky by okraje neměly obsahovat tumorózní buňky a neměly by být v kontaktu s inkoustem.

**Kvadrantektomie.** Termín definoval původně Veronesi jako resekcii 2–3 cm volné tkáně od hranice nádoru. Excize zahrnuje kůži nad tumorem a současně i pod ní ležící pektorální fascii.

**Segmentální resekcce, široká excize.** Pojmy, které jsou nyní používány pro výkony, při kterých dochází k odstranění rozsáhlejšího objemu prsní tkáně než při lumpektomii, ale nemají přesnou definici.

### 2.8.3 Onkoplastické výkoný

Stále častěji jsou u hraničních nálezů z hlediska velikosti a uložení nádoru využívány onkoplastické postupy, které umožňují odstranění i větších nádorů spojením plastické a onkologické chirurgie. S pomocí onkoplastických výkonů lze odstranit až 20–40 % tkáně prsu. Onkoplastické výkoný zahrnují „onkologické“ odstranění nádoru s částečnou rekonstrukcí využívající plastických postupů. Korekce druhého prsu je často součástí takových výkonů. Pro onkochirurgické operace platí stejný požadavek jako u všech konzervativních výkonů na zajištění volných resekcí výkonů.

## 2.9 Komplikace výkonů na prsu

**Serom** provází výkoný prsu. Není hodnocen jako komplikace, ale jako průvodní jev. Ultrazvukovým vyšetřením zjistíme rozsah kolekce. Může vytvářet tlak na okolí s rizikem infekce a následně vzniku abscesu. Podle rozsahu provádíme punkci, ev. opakovanou, při úpornosti do rány zavádíme drén.

**Ranná infekce** se obvykle se projevuje zarudnutím, bolestí operační rány, teplotou. Terapie se řídí obecnými zásadami léčení ranných infekcí. Evakuace zánětlivého sekretu s ATB terapií.

**Pooperační krvácení.** Důležitá je prevence v pečlivém ošetření krvácení. Možnosti pooperační komprese rány jsou omezené. Koagula odstraňujeme po rozpuštění pouze části rány. Při větším objemu koagul je vhodná operační revize a jejich pečlivé odstranění spojené se zastavením krvácení.

**Ischemická nekróza** vzniká poruchou cévního zásobení způsobenou chirurgickým výkonem. Může se jednat o ischemii kožních laloků různého rozsahu. Léčba se řídí rozsahem kožní nekrózy. Liponekróza je ischemie tukové tkáně. Nutné je odlišení od karcinomu, ev. lokální recidivy.

**Lymfedém a neurologické poruchy** horní končetiny provázejí výkoný v axile.

## 2.10 Chirurgické výkoný v axile pro karcinom

### 2.10.1 Metastatické šíření nádoru do lymfatických uzlin u karcinomu prsu

Nádor se šíří z tumoru do spádových uzlin, ve kterých nacházíme jednotlivé maligní buňky, mikrometastázy, makrometastázy vyplňující celou uzlinu ev. se šířením do okolí. Mikrometastáza je definována jako trs buněk větší než 0,2 mm a menší než 2,0 mm. Metastázy menší než 0,2 mm jsou označovány jako izolované nádorové buňky (ITC – sub-mikrometastázy) Tyto nálezy by měly být dále kvantifikovány na skupiny s méně než 10 buňkami, 10–100 buněk nebo více než 100 maligních buněk. Klinický význam takových nálezů je dosud nejasný. Mikrometastázy tvoří 20–30% všech metastáz v uzlinách a jsou považovány na rozdíl od izolovaných buněk již za metastatické onemocnění s klinickým významem. Nejčastěji jsou zasaženy nádorovým procesem axilární uzliny. S veli-

kostí nádoru se zvyšuje počet postižených uzlin. Metastázy v axilárních uzlinách nejprve postižují uzliny I. etáže (uzliny laterálně od m. pectoralis minor) a dále postupují do vyšších etáží. „Skip“ metastázy nejsou časté a studie uvádějí jejich výskyt v 1–3 %. Přesnou histologickou informaci o stavu axily umožní biopsie sentinelové uzliny nebo vyšetření axilárních uzlin I. a II. etáže (uzliny II. etáže za laterálním a mediálním okrajem m. pectoralis minor). Matematické modely hodnotící stav axily požadují minimální počet 10 vyšetřených uzlin. Výpovědní hodnota se pak blíží 100 %. Parasternální uzliny reprezentují sekundární regionální drenážní oblast. Metastázy v parasternálních uzlinách se objevují současně s výskytem v axile až v 10–26 %. Samostatné metastázy nejsou časté a pohybují se mezi 4–7 %.

### 2.10.2 Význam axilární lymfadenektomie I. a II. etáže u karcinomu prsu

Prognóza onemocnění vychází z počtu postižených axilárních uzlin. V případě všech negativních uzlin je riziko relapsu 30–35 %, při 1–3 uzlinách s metastázami 55–60 % a u 4 a více pozitivních uzlin dosahuje již 80–90 %. Procento přežití se významně snižuje s narůstajícím počtem metastatických uzlin. Názor na léčebný efekt disekce je kontroverzní a převážně negativní. Disekce axily má nepopiratelný význam v lokoregionální kontrole onemocnění a redukcí množství axilárních recidiv.

Po anatomickém odstranění uzlin I. a II. etáže by počet lokálních recidiv měl být v rozmezí 0–3 %. Pozitivní axilární uzliny jsou výrazným rizikovým faktorem v prognóze lokálních recidiv v axile. Recidivy v axile se objevují nejčastěji v období 2 roků od operace a jejich léčení je zatíženo morbiditou až 40 %. Kompletní odstranění metastáz se daří omezeně (60 %). Prognosticky je lokální axilární recidiva nepříznivý stav. U pacientek s pozitivními uzlinami při primární operaci je výskyt lokální recidivy v axile známkou brzkého objevení distančních metastáz. Léčení lokálních recidiv v axile je převážně multimodální.

### 2.10.3 Technika lymfadenektomie axilárních uzlin I. a II. etáže

Lymfadenektomie axilárních uzlin I. a II. etáže je s biopsií sentinelové uzliny standardní součástí chirurgické léčby karcinomu prsu. Axilární lymfadenektomie při mastektomii je provedena ze stejného kožního řezu. Kožní incize u konzervativního výkonu může být využita k disekci axily u nádorů uložených v blízkosti axily. V ostatních lokalizacích je řez veden samostatně. Nejpoužívanější řez je obloukovitý distálně od ochlupení. Je možné také využít incizi podél laterálního okraje m. pectoralis maior, středem axily nebo podél laterálního okraje m. latissimus dorsi. Preparace postupuje do podkoží k axilárnímu tuku a je vedena podél předního okraje m. pectoralis maior proximálním směrem k vrcholu axily až k v. axilaris. Tuková tkáň s lymfatickými uzlinami je disekována kaudálně a ventrálně. Preparace proximálně od v. axilaris zvyšuje procento lymfedémů a plexopatií. Interkostobrachiální nerv je vhodné ušetřit. Při jeho poranění se objevují poruchy citlivosti na

vnitřní části paže. Šetříme také torakodorzální cévní svazek. Obsah axily je preparován kaudálním směrem. Při stěně hrudníku se nachází n. thoracicus longus. Poranění nervu způsobuje vlající lopatku. Mediální pektorální nerv vychází z axily a zanořuje se do laterálního okraje velkého pektorálního svalu. Při jeho porušení inervovaná část svalu atrofuje, čímž je porušena konfigurace axily. Distálním směrem je postupně odstraňován obsah axily. Preparace zahrnuje odstranění retroskapulárního tuku včetně uzlin a tuku s uzlinami uloženými za musculus pectoralis minor (II. etáž). Uzliny I. etáže jsou uloženy distálně v těsném kontaktu s tkání prsní žlázy. Do rány v axile je aplikován Redonův drén a v případě, že výkon je součástí mastektomie, na přední stranu hrudníku pokládáme druhý Redonův drén.

#### 2.10.4 Komplikace axilární lymfadenektomie

**Lymfédém** horní končetiny je nejobávanější komplikací. Jeho výskyt se udává od 5 % do 30 % v závislosti na rozsahu chirurgického výkonu. Asi 15 % lymfédémů se promítá do kvality života pacientky. Procento výskytu je ovlivněno délkou sledování a přesností měření. Výskyt se zvyšuje u mastektomie, s počtem odstraněných a maligních uzlin a při disekci uzlin III. etáže. Pooperační radiace axily zvyšuje riziko lymfédému. V léčení lymfédémů existuje mnoho kontroverzních názorů. Výsledky léčby jsou nepřesvědčivé.

**Neurologické poruchy** se projevují převážně poruchou citlivosti. Parestezie a poruchy citlivosti se objevují na vnitřní straně paže až v 80 % po výkonu. Poruchy přetrvávají v 20 %. Většina obtíží souvisí s poraněním interkostobrachiálního nervu.

**Web syndrom** je charakterizován bolestmi při abdukci, omezením pohybu a viditelnými pruhy jdoucími povrchně na paži, často přes kubitální jamku až na předloktí a výjimečně až do palce. Vyskytuje se až v 6 %. Nejčastěji se pruhy formují mezi 2. a 3. týdnem po chirurgickém výkonu. Do 3 měsíců zmizí. Základem léčení jsou antirevmatika a rehabilitace.

**Pooperační serom** není komplikace, spíše vedlejší produkt lymfadenektomie. Méně časté jsou bolesti ramenního kloubu, slabost nebo trvalé omezení pohyblivosti.

**Zmrzlé rameno** se vyskytuje vzácně kolem 3 %. Výjimečně se objevuje „scapula alata“ jako důsledek poranění n. thoracicus longus.

#### 2.10.5 Biopsie sentinelové uzliny (SLNB)

Sentinelová uzlina je definována jako první uzlina nebo uzliny, do kterých je nádor drénován a ve kterých se objevují metastázy (obr. 4, 5 barevné přílohy). Průměrný počet sentinelových uzlin prezentovaných ve velkých sestavách je kolem 2,0 s rozmezím od 1–8 uzlin u jednoho pacienta. SLNB je alternativou axilární disekce, což bylo prokázáno na velkém množství pacientů, ale také v milánské randomizované studii a především B-32 studii, která neprokázala rozdíl mezi s SLNB a disekcí axily u 5611 pacientek. Sentinelové uzliny jsou identifikovány pomocí modrého barviva a značeného koloidu.



### **Značení sentinelové uzliny pomocí barviva**

K barvení jsou používány preparáty Patent Blue a Lymphazurin. Jsou to lymfotropní látky a z 50 % se váží na intersticiální proteiny. Lymfou se barva dostává do žilního systému a způsobuje modré zbarvení pacienta. Asi 10 % barviva nezměněno odchází močí, zbytek žlučí a tím stolicí. Lymfatické cesty a uzliny jsou zřetelně modře zbarveny. Komplikací je alergická reakce, která se vyskytuje v 1 %. Alergické reakce mohou být závažné až s projevy anafylaktického šoku. Na kůži v místě vpichu na prsu může přetrvávat modrá tetováž, která se však obvykle do půl roku vstřebá. Obvyklé množství aplikace je 3–5 ml 1% Lymphazurinu nebo 0,5–2 ml Patent Blue. Nejčastější aplikace barvy je intraparenchymálně kolem tumoru nebo do parenchymu stěny kavity po exstirpaci nádoru. U nehmotných nádorů kontrolujeme přesnost aplikace ultrasonograficky. Možné jsou i další způsoby aplikace, a to intratumorózně, intradermálně, subdermálně nad tumorem, perialeolárně, subareolárně. Při intradermální, subdermální, subareolární aplikaci díky husté lymfatické síti dochází ke zvýšenému vychytávání preparátu, což se projevuje zvýšenou úspěšností detekce sentinelových uzlin.

### **Značení sentinelové uzliny pomocí značeného koloidu**

Identifikace uzlin pomocí značeného koloidu je považována za základ metody a barvení modří jako doplňující postup. Nosič radiofarmaka je fagocytován makrofágy a transportován do uzliny. Biokinetika je závislá na velikosti částic. Absorpce velkých částic je pomalejší stejně jako transport. Nižší vychytávání radiofarmaka může způsobit selhání metody. Menší částice jsou rychleji vychytávány a transportovány. Preferovaná velikost částic je kolem 80–100 nm. Značený koloid je aplikován obvykle na oddělení nukleární medicíny před operací. Po intradermální, subdermální, event. subareolární aplikaci farmaka je rychlejší vychytávání než u intraparenchymální infiltrace tkáně. Proces je obdobný jako u použití „modré“. Při aplikaci radiokoloidu do hlubších vrstev intraparenchymatózně a po vyšší dávce je na rozdíl od aplikace „modré“ vyšší záchyt extraaxilárních uzlin. Následuje lymfoscintigrafie. Při lymfoscintigrafii jsou sledovány nejen axilární uzliny, ale i extraxilární lokality, zvláště parasternální uzliny. Vlastní uzlina je detekována pomocí gama sondy na operačním sále. Na trhu jsou různé typy přístrojů. Interval mezi aplikací radiokoloidu a operačním výkonem se různí podle pracoviště. Kolísá od jedné hodiny až po 24 hodin. Sondy musíme při výkonu udržovat ve správném směru. Při neopatrném nastavení sondy můžeme snímat aktivitu axilárních uzlin a simultánně impulsy místa primárního tumoru. Při SLNB lze použít jedné nebo současně obou metod značení. Nejdříve je aplikován radiokoloid, následuje lymfoscintigrafie, při které je proveden „mapping“ lymfatických uzlin. Na operačním sále před chirurgickým výkonem je aplikována Patent Blue a po 5–10 minutách je provedena incize v axile. Při výkonu je třeba trpělivě preparovat a kontrolovat aktivitu tkáně, až jsme navedeni k aktivní uzlině. Při použití obou metod postupnou preparací dospějeme ke zbarvené lymfatické cévě, která nás přivede k modré

a aktivní uzlině. Pomocí sondy kontrolujeme aktivitu uzliny in vivo a in vitro. Aktivní uzlina „hot spot“ je uzlina s nejvyšší aktivitou. Nejčastěji jsou za sentinelové uzliny považovány uzliny, které vykazují aktivitu proti nonsentinelovým uzlinám 10x větší. Cox uvádí 10x větší aktivitu in vitro, 3x in vivo. Neexistuje však jednoznačné pravidlo hodnocení. Po vynětí všech aktivních uzlin kontrolujeme aktivitu reziduální axily s okolím.

### 2.10.6 Operační technika axilární sentinelové uzliny

Výkon je prováděn obvykle v celkové anestezii. Masáž prsu po aplikaci barvy zlepšuje identifikaci uzliny. Uvolňování maligních buněk nebylo prokázáno. Je nutné zjistit rozsah aktivity v místě tumoru a místech předpokládaných sentinelových uzlin, abychom korigovali „shine through“ efekt, neboli vzájemné překrývání aktivit zvláště u nádoru v horním zevním kvadrantu a u nádoru vnitřních kvadrantů s ohledem na parasternální uzliny. Incize je vedena asi 1 cm pod linií ochlupení, disekce pokračuje až ke klavikotorální fascii. Povrchní lymfatické cévy mohou být prořaty. Důležité jsou lymfatické cévy, které jsou lokalizovány pod fascií. Směr preparace korigujeme pomocí sondy. Nacházíme zbarvenou lymfatickou cévu, která nás přivede k modře zbarvené uzlině. Při poranění cévy se zbarví celé operační pole modrou barvou. Někdy nacházíme pouze zbarvenou část hilu uzliny a nemusí být zbarvena celá uzlina. Sentinelovou uzlinou je také hodnocena uzlina, která má zbarvenou pouze přívodnou lymfatickou cévu. Zbarvenou uzlinu současně kontrolujeme pomocí gama sondy. Kontrolujeme operační pole, aby všechny modré a aktivní uzliny byly odstraněny. Každá tuhá, podezřelá uzlina z metastatického procesu musí být odstraněna a vyšetřena. Při výskytu metastázy v sentinelové uzlině následuje disekce I. a II. etáže axilárních uzlin. Protože u 40–60 % patientek s pozitivními sentinelovými uzlinami jsou nonsentinelové uzliny negativní, je snaha ve vybraných případech disekci neprovádět. Určit míru rizika výskytu metastáz v nonsentinelových uzlinách se snaží prezentované nomogramy. (skórovací tabulky, které určí míru rizika). Nejčastěji citovaný a používaný nomogram byl vytvořen v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York. Protože všechny prezentované nomogramy vycházejí z podmínek místa vzniku, je jejich uplatnění v odlišných podmínkách limitováno. V současnosti je doporučováno doplnit disekci axily u makrometastáz. St Gallen konference 2011 nepovažuje výskyt mikro-metastázy do velikosti 2 mm v jedné sentinelové uzlině za indikaci k disekci axily. ACOSOG studie Z0011 neprokázala statistický rozdíl v přežívání v případech dvou pozitivních sentinelových uzlin. MD Anderson Houston nabízí možnost u patientek s nádorem T1 a do dvou pozitivních uzlin disekci neprovádět. Uvedený postup však není všeobecně přijatý.

### 2.10.7 Parasternální sentinelové uzliny

Uzliny jsou uloženy v tuku podél a. mammaria interna a s pomocí gama sondy jsou detekovány. Mezižební prostor je úzký a často neumožňuje volnou manipulaci se son-

dou. Pleura může být poraněna mechanicky a zvláště riziková je preparace kauterem. Porušení pleury je poznáno již během operace a jedná se obvykle o drobný defekt, u kterého není třeba zakládat drenáž. Parasternální uzliny jsou malé, dosahující velikosti několika milimetrů. Obvykle jsou pouze aktivní bez zbarvení.

### **2.10.8 Komplikace biopsie sentinelové uzliny**

Komplikace po biopsii sentinelové uzliny jsou řídké, zvláště ve srovnání s disekcí axilárních uzlin. Nejzávažnější komplikací je alergická reakce. Na kůži se vyskytují drobné eflorescence, rozsáhlé erytémy, ale také modře zbarvené puchýře. Na kůži prsu může přetrvávat v oblasti aplikace tetováž. Modré zbarvení se resorbuje spontánně a pouze výjimečně je patrné dlouhodobě. Přechnodně se také vyskytují omezení pohybu v ramenním kloubu, neuralgie a web syndrom. Frekvence těchto komplikací je u biopsie sentinelové uzliny nízká. Falešně negativní sentinelová uzlina je nejobávanější komplikací této metody. Jde o uzlinu, která je označena jako sentinelová, neobsahuje metastázy a v ostatních nonsentinelových uzlinách metastázy nalezneme. Procento se pohybuje na pracovištích, která se metodou zabývají, do 5 %. Existuje několik příčin falešné negativity. Kromě technických chyb při aplikaci značících látek či v chirurgické technice je asi nejčastější příčinou zablokování sentinelové uzliny nádorovým procesem.

### **2.10.9 Kontraindikace použití sentinelové uzliny u karcinomu prsu**

Původní zdrženlivost k SLNB po neoadjuvantní terapii je opuštěna. Je možné ji provést u klinicky negativních uzlin. Pacientky je však nutné upozornit, že u SLNB po chemoterapii se jedná o nedostatečně ověřenou metodu. Možnost SLNB je však vhodné nabídnout. Platnost působnosti SLNB u multicentrických nádorů byla studii potvrzena a není striktně kontraindikována. Biopsie není doporučena u rozsáhlých ran v axile a na prsu. Exstirpace nádoru na prsu neovlivňuje výsledek SLNB. Pokud jsou suspektní hmatné axilární uzliny, je vhodné pomocí FNA potvrdit nebo vyloučit metastázu. Při negativním nálezu je možná SLNB, která by měla nález potvrdit.

### **2.11 Duktální karcinom in situ (DCIS) a chirurgie prsu**

DCIS se vyskytoval před screeningem v sestavě karcinomů prsu kolem 5 % a po jeho zavedení již tvoří 15 až 20 %. U DCIS neexistuje jednotné doporučené terapeutické schéma léčení. Orientací může být van Nuys index, který hodnotí riziko vzniku lokální recidivy po konzervativním výkonu na základě bodů vycházejících z velikosti ložiska, resekcího okraje, histopatologického vyšetření a věku. Lokální recidivy po pouhém konzervativním chirurgickém výkonu na prsu u DCIS přesahují 20 % a jsou tvořeny invazivním karcinomem až v 50 %. Konzervativní chirurgický výkon doplněný radiací snižuje výskyt lokálních recidiv na polovinu. Tento závěr potvrdilo několik významných studií, zvláště B-17 a studie EORTC.

Lokální excize s radiací u pacientek s negativními resekcními okraji zajišťuje excelentní lokální kontrolu onemocnění. Není konsensus v určení skupiny pacientek, u kterých je možná pouze lokální terapie bez radioterapie. U DCIS léčených bez radiace byla podmínka 10 mm volného okraje. V současnosti není tento názor plně akceptován a je doporučen minimální volný okraj 2 mm a radiace. Metastázy v axilárních uzlinách se vyskytují jen výjimečně, takže od rutinní disekce axilárních uzlin bylo upuštěno. Biopsie sentinelové uzliny byla zařazena do chirurgické léčby DCIS. Pooperační diagnóza se mnohdy změnila z DCIS na DCIS s mikroinvazí a event. na invazivní duktální karcinom. Řada autorů doporučuje provádět SLNB u DCIS výběrově, a to u tumorů větších než 2,5 cm, nálezů mamograficky a sonograficky patrných nebo palpačně hmatných. Povinnou indikací k biopsii sentinelové uzliny u DCIS je mastektomie, protože „up staging“ u extenzivního DCIS je uváděn od 28 % do 48 % a provedení SLNB po mastektomii je sice technicky možné, ale spolehlivost je diskutabilní. Indikace biopsie sentinelové uzliny u DCIS léčeného konzervativním výkonem tak prakticky vychází z diagnostické nejistoty, zda se nejedná o DCIS s mikroinvazí nebo o invazivní karcinom. Cílem biopsie sentinelové uzliny je tak nepřímý zachytit nepoznané invazivní karcinomy. V případě, že je spolehlivě vyloučena invaze, SLNB není nutná bez ohledu na histologii, typ, věk a klinickou prezentaci.

## 2.12 Mužský karcinom prsu

Karcinom prsu se vyskytuje u mužů asi v 1 % diagnostikovaných karcinomů prsní žlázy. V klinickém obraze pozorujeme změněnou subareolární masu. Nádory u mužů jsou obvykle pokročilejší než u žen. Bradavka je zvýšeně citlivá, bolestivá, mohou vzniknout ulcerace. Není výjimkou, že se nádor projevuje zvětšenými uzlinami jako jediným příznakem. Vzdálené metastázy jsou také častější u mužů. Karcinom je tuhý, tvrdý a často s fixovanou kůží. Mamografie není tak významná. Většina léčebných postupů karcinomu prsu u mužů je odvozena od terapie ženského karcinomu. Převážně je prováděna modifikovaná radikální mastektomie s odstraněním uzlin I. a II. etáže. Prs a axilární uzliny mohou být odstraněny z jednoho nebo ze dvou samostatných řezů. Nutnost zajistit volné okraje platí stejně u mužů jako u žen. Široká excize je prováděna u starých a komorbidních pacientů. Biopsie sentinelové uzliny platí také u mužů.

## 2.13 Gravidita a karcinom prsu

V terapii karcinomu prsu v graviditě je nezbytný multidisciplinární přístup zkušeného týmu. Kvalita chirurgického výkonu má u těchto nádorů klíčové postavení. Karcinom prsu u těhotenství je definován jako nádor, který je diagnostikován v průběhu těhotenství a rok po porodu. Karcinom prsu (po karcinomu hrdla děložního) je druhou nejčastější maligní diagnózou u těhotenství. Počet se zvyšuje, protože se zvyšuje počet žen, které odkládají první těhotenství do vyššího věku. Chirurgickým řešením je obvykle modifikovaná radikální mastektomie. O konzervativním výkonu se obvykle uvažuje na konci dru-

hého a ve třetím trimestru, protože radiace není považována za zcela bezpečnou pro fétus. Názory se však vyvíjejí. Během těhotenství jsou dukty rozšířené a zvýšené prokrvení prsu může ovlivnit vzdálenost intraduktálního šíření karcinomu, což klade zvýšené nároky na kompletní odstranění nádoru a spolehlivé vyšetření resekčních okrajů. Konzervativní výkony jsou obvykle provedeny na konci těhotenství a radiace je indikována po porodu. Začátek radiační terapie by neměl přesahovat 12 týdnů po chirurgickém výkonu. Využití biopsie sentinelové uzliny je možné. Existují však rozpory ohledně bezpečnosti použití technecia kvůli riziku radiace. U Patent Blue je třeba počítat s rizikem alergické reakce a není ověřeno působení na těhotné, proto se obvykle provádí disekce axily.

## 2.14 Karcinom prsu u mladých žen

Studii, které jsou přímo zaměřeny na karcinom prsu mladého věku, není mnoho a věková hranice mladého věku se různí. Počet pacientek léčených v jednotlivých centrech není vysoký, což omezuje získání obecných zkušeností.

Nádory u mladých žen jsou často diagnostikovány později než u starších žen. Na tuto diagnózu se nemyslí a mladé ženy nejsou součástí screeningových programů. Nádory jsou obvykle agresivnější, méně diferencované s častějšími postižením axilárních uzlin. Prognóza mladých žen je horší než u žen starších. Velmi významná je volba chirurgického výkonu a zachovat prs je požadavek téměř všech mladých žen, i když charakter a velikost nádoru výkonu neodpovídají. Studie poukazují na zvýšené riziko lokálních recidiv. Závěr žádné studie zaměřené na mladý věk však neuvádí automatickou nutnost mastektomie. Každý jednotlivý případ by měl být řešen individuálně, s ohledem na všechny informace, které vycházejí z charakteru nádoru.

## 2.15 Senioři a karcinom prsu

Většina klinických studií zaměřených na terapii karcinomu prsu se věnuje mladým pacientkám a ženy nad 70 roků jsou obvykle ze studií vyřazeny. Výsledkem jsou omezené znalosti o výsledcích terapie ve vyšším věku. Léčba vychází z obecných pravidel terapie karcinomu prsu, ale měla by respektovat charakter dané věkové skupiny s průvodními onemocněními a předpokládanou délku života. Incidence výskytu karcinomu prsu se zvyšuje s věkem pacientek a dosahuje vrcholu kolem 70. roku. Karcinom u žen nad 70 roků tvoří 20 % a obvykle je považován za onemocnění méně agresivní s menším podílem pozitivních uzlin. Mnohé studie s tímto názorem však nesouhlasí. Výsledkem terapeutických nejistot a nedostatečných zkušeností je fakt, že ženy ve vyšším věku jsou velmi často nedostatečně léčeny. Díky tomu jsou výsledky léčby horší než u mladších žen.

## 2.16 Zánětlivý karcinom prsu

Zánětlivý karcinom je charakterizován extrémně špatnou prognózou. Průměrně přežití je 2,9 roku ve srovnání s neinflamatorním karcinomem, které je 6,4 roku. Chirurgický

výkon není primárně indikován. Kombinací moderní chemoterapie, chirurgie a radioterapie se zlepšila doba přežití, avšak počet recidiv a relapsů se pohybuje stále od 25 % do 39 %. V současnosti je snaha je opět zařadit chirurgický výkon do léčby, ačkoli v jiném pořadí ve schématu. Výkon je indikován až po chemoterapii. Terapii je modifikovaná radikální mastektomie s podmínkou dosažení zdravých okrajů a kompletního odstranění nádoru. Konzervativní výkon je kontraindikován. U karcinomů, u kterých nedochází k odpovědím na terapii, je prognóza velmi nepříznivá a také lokální kontrola je neuspokojivá. Přes odstranění nádoru se zdravými resekčními okraji a kombinací chemoterapie, chirurgie, radioterapie se objevují lokální recidivy až v 20 %. Kontraindikací k chirurgickému výkonu je supraklavikulární lymfadenopatie, fixované axilární uzliny a edém stejnostranné paže.

## 2.17 Multicentrický karcinom

Multicentrický karcinom prsu zahrnuje výskyt dvou nebo více separátních karcinomů ve stejném prsu. Často dochází k zaměňování termínu multifokalita a multicentricita. V praxi jsou k určení multicentricity používány různé definice: vzdálenost mezi ložisky odpovídající koeficientu nádoru, minimální vzdálenost 5 cm, ložiska oddělená normální tkání, ložiska v různých kvadrantech prsu. Podíl multicentrického karcinomu je mezi 13–65 % v závislosti na definici. Multicentrický nádor hodnotíme podle největšího rozměru a ne součtem jeho částí. Po vyloučení vzdálených separátních ložisek je možné indikovat konzervativní výkon. Pokud jsou nádory v takové lokalizaci, že mohou být všechny spolehlivě odstraněny s volnými okraji a s přijatelným kosmetickým efektem, je možné konzervativní výkon provést.

## 2.18 Neoadjuvance a chirurgická léčba

U pokročilého karcinomu prsu je v současnosti neoadjuvantní chemoterapie považována za standardní léčbu a stále častěji je využívána i u časnějších stadií, přestože studie neprokázaly zlepšení délky přežití. Neoadjuvantní terapie redukuje rozsah výkonu. Inoperabilní stavy se mění v operabilní, je možné provádět konzervativní výkony u nádorů určených k mastektomii. Sledujeme odpověď nádoru na chemoterapii in vivo a tak je možné identifikovat rezistentní nádory. K pozitivní odpovědi dochází až v 50–80 % a lze dosáhnout až kompletního vymizení nádoru, které může dosáhnout až 24 % kompletní patologické odpovědi. Z rozsahu odpovědi lze také předpovídat vývoj nemoci. Nejlepší prognózu mají pacientky s kompletní patologickou odpovědí. Pokud jsou nádory na terapii rezistentní, léčba je přerušena a je proveden chirurgický výkon. Indikací k neoadjuvantní chemoterapii byl původně inoperabilní karcinom, tzn. převážně stadia III, ale indikace se posunuje i na II. stadium s cílem umožnit konzervativní výkon. K neoadjuvantní terapii jsou určeny nádory, které vyžadují z hlediska velikosti, charakteru nádoru a rozsahu poškození uzlin adjuvantní chemoterapii. Nádor, který bude léčen

neoadjuvantní terapií, by měl být označen, aby byl usnadněn následný chirurgický výkon. Klip je vodítkem pro chirurga i pro patologa zvláště při kompletní patologické odpovědi. Chirurgický výkon musí zahrnovat zvýšené úsilí zaměřené na kompletní odstranění nádoru s volnými okraji. Po neoadjuvanci by se mělo u pozitivních resekčních okrajů odpovědně zvažovat provedení reexcize a v takovém případě spíše indikovat mastektomii. Pokud existuje klinické a radiologické reziduum v prsu, je cílem odstranit pouze toto ložisko s jasnými hranicemi zdravé tkáně.

Doporučováno je odstranění pouze reziduálního ložiska, které přetrvává v čase chirurgického výkonu, a neodstraňovat původní objem tkáně prsu, která obsahovala nádor před započítáním neoadjuvantní chemoterapie. Kompletní klinická regrese ještě není kompletní patologická regrese, kdy nádor zcela (histologicky) vymizel. Ta se vyskytuje jen u 30–50 % kompletních klinických regresí. Naopak u klinicky reziduálního tumoru po chemoterapii (tumor je patrný na mamografii, event. sono, nebo palpačně hmatný, ale resekát při histologickém vyšetření již neobsahuje maligní buňky) může být kompletní patologická odpověď. Volný resekční okraj je zásadní.

V případě kompletní patologické odpovědi by mělo být místo tumoru „tumor bed“ podrobně vyšetřeno. Biopsii sentinelové uzliny (SLNB) je možné provést před započítáním chemoterapie. SLNB je akceptovatelná i po neoadjuvantní chemoterapii u klinicky negativních nálezů. Postup musí dodržovat pravidla konsenzuálních doporučení. Uvedený postup je však stále kontroverzní. Může být ale pacientkám nabídnut s upozorněním, že postup ještě není dostatečně prověřen.

## 2.19 Prognostické a prediktivní faktory

Karcinom prsu představuje značně heterogenní nádorové onemocnění. Dřívější členění pouze na základě histologického typu nádoru je v dnešní době zcela nedostatečné. Z onkologického hlediska je kromě histologických charakteristik nádoru (histopatologický typ, velikost nádoru, grade, proliferační index Ki 67, přítomnost či absence angioinvasze či lymfangoinvasze, postižení lymfatických uzlin) nutno znát jako nepodkořitelné minimum i hormonální profil nádoru (přítomnost exprese estrogenových a progesteronových receptorů), expresi humánního epidermálního růstového faktoru (HER-2).

V současné době probíhá snaha o další profilování typů nádorů na základě genové exprese, které však zatím není v klinické praxi běžně používáno. Pro klinickou praxi můžeme karcinomy prsu na základě exprese hormonálních receptorů, receptoru HER-2, Ki67 a grade rozdělit do 5 prognostických skupin. Luminal A (ER a/nebo PR pozitivní, HER-2 negativní, nízké Ki67, grade musí být <3), Luminal B (ER a/nebo PR pozitivní, HER-2 negativní, vysoké Ki67 nebo HER-2 pozitivní, grade musí být >1), triple negativní (ER i PR negativní, HER-2 negativní) a HER-2 neluminální (ER i PR negativní, HER-2 pozitivní) ( St. Galen 2011). Za hranici pozitivivity hormonálních receptorů považujeme hranici 1 % buněk, HER-2 status je stanovován imunohistochemicky, v případě výsledků 2+

je doplněna in situ hybridizace, hranice Ki67, kterou považujeme za rizikovou, je 14 %. Hranice Ki67 není jednoznačně určena a o přesné hranici se stále diskutuje.

## 2.20 Multimodální léčba

Do komplexní, cíleně zaměřené nádorové léčby patří radioterapie, chemoterapie a hormonoterapie. Strategie onkologické léčby po chirurgické resekci karcinomu prsu a biopsii sentinelové uzliny s eventuální exenterací axily závisí na výše uvedených prognostických a prediktivních faktorech s přihlédnutím k celkovému stavu pacientky. V případě prs záchovného výkonu indikujeme adjuvantní radioterapii na prs s boostem na lůžko tumoru. Základním předpokladem pro efektivní aplikaci boostu je přesná lokalizace lůžka tumoru. Zaměření podle jizvy, operačního nálezu nebo předoperační mamografie je značně nespolehlivé a proto je vhodné peroperační umístění svorek do lůžka tumoru. Nezbytné je poučení pacientky před prs záchovným výkonem o nutnosti následné radioterapie. Radioterapie axily je indikována v případě pozitivivity 4 a více axilárních uzlin, v případě neadekvátního výkonu v axile, v případě pozitivivity 1–3 uzlin pouze při přítomnosti rizikových faktorů.

U pacientek starších 70 let s nádorem ne větším než 2 cm, očekávaným přežitím méně než 5 let a plánovaným adjuvatním podání hormonoterapie je možno od radioterapie upustit. Po ablaci prsu u nádorů menších než 5 cm, dostatečném resekcčním okraji a negativitě axilárních uzlin radioterapie standardně není indikována. U hormonálně pozitivních nádorů indikujeme hormonální terapii (SERM – selective estrogen receptor modulators, inhibitory aromatázy, často současně s blokadou hormonální funkce ovarií v případě premenopauzálních pacientek), a to standardně po dobu 5 let, u pozitivivity exprese HER-2 u nádorů větších 1 cm indikujeme cílenou léčbu trastuzumabem celkově po dobu 52 týdnů. Pokud jsou přítomny rizikové faktory (postižené axilární uzliny, triple negativní karcinom, vysoká proliferační aktivita), zvažujeme podání adjuvantní chemoterapie. Rozhodování o indikaci neoadjuvantní léčby je v současnosti dáno přítomností faktorů, které jsou spojeny s rizikem časně recidivy, tedy předoperační velikostí nádorů (více než 5 cm, tedy T3 a výše) a klinickým postižením axilárních uzlin. Neoadjuvantní chemoterapii volíme zejména u pacientek, u nichž můžeme očekávat dobrou odpověď na chemoterapii (ER, PR negat., vyšší grade, vysoká proliferační aktivita), dále je neoadjuvantní chemoterapie individuálně zvažována u triple negativních karcinomů i v případě nižších stadií. Zejména u postmenopauzálních pacientek, pacientek s pozitivními estrogenovými a progesteronovými receptory, nízkým gradem a nízkou proliferací aktivitou možno v neoadjuvanci použít i hormonální léčbu, a to inhibitory aromatázy. V případě pozitivivity HER-2 současně s chemoterapií či hormonální léčbou indikujeme cílenou léčbu trastuzumabem. Doporučená doba neoadjuvantní léčby je 4–6 měsíců. Z používaných chemoterapeutických režimů volíme nejčastěji kombinaci antracyklinového chemoterapeutika, taxanu, eventuálně platinového derivátu u nemocných s triple negativními nádory. Postup při výběru



konkrétního režimu závisí na prognostických a prediktivních biomarkerech nádoru a performance stavu pacientky.

### Literatura

1. Abrahámová J, Povýšil C, Horák J. Atlas nádorů prsu. 1. vyd. Praha: Grada Publishing; 2000.
2. Becker HD, Hohenberger W, Juninger T, Schlag PM. Chirurgická onkologie. Praha: Grada Publishing; 2005.
3. Coufal O, Faith V. Chirurgická léčba karcinomu prsu. Praha: Grada Publishing; 2011.
4. Daneš J a kol. Základy mamografie. Praha: X-Egem s.r.o.; 2002
5. Duda M., Hartl P., Hartlová M., Strážnická J. Záchovné operace u karcinomu prsu. *Rozhl Chir.* 1997; 76: 605–608.
6. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. Chirurgická léčba solidních nádorů v České republice. *Rozhl Chir.* 2010; 89(10): 588–593.
7. Duda M, Ryska M, Žaloudík J. Specializace v chirurgické onkologii v České republice. *Rozhl Chir.* 2010; 89 (10): 619–624.
8. Dražan L, Měšťák J. Rekonstrukce prsu po mastektomii. Praha: Grada Publishing; 2006.
9. Gatěk J, Hnátek L, Dudešek B, et al. Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu v klinické praxi. *Rozhl Chir.* 2008;87:180–185.
10. Giuliano AE, Hunt K, Ballman K et al. Axillary Dissection vs No axillary dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis a randomised Clinical Trial. *Jama.* 2011;305(6): 569–575.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann of Surg.* 2011 Advance Acces a.mammaria interna 1–12.
12. Kaufmann M, Morrow M, Minckwitz G. Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer. *Cancer.* 2010;116:1184–91.
13. Kaufman M, von Minckwitz G, Bear D, et al. Recommendation for an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18: 1927–1934.
14. Konopásek B, Petruželka L. Karcinom prsu. 1. vyd. Praha: Galén; 1997.
15. Krag D, Anderson S, Julian T, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary lymph-node dissection in clinically node-negative patient with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2010; 11: 927–933.
16. Lyman G, Giuliano A, Somefield M, et al. American society of clinical oncology guideline recommendation for sentinel node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:7703–7720.

17. Neoral Č, Bohanes T. Biopsie sentinelové uzliny. Praha: Galen; 2012.
18. NIH Consensus Conference. Treatment of Early-Stage Breast Cancer JAMA. 1991; 265: 391–395.
19. Norton J, et al. Surgery Basic Science and Clinical Evidence. New York: Springer Verlag; 2001.
20. Pavlišta D a kol. Neinvazivní karcinomy prsu. Praha: Maxdorf; 2008.
21. Schwartz G, Giuliano A, Veronesi U et al. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19–22, 2001 Philadelphia Pennsylvania. Cancer. 2002; 94: 2542–2551.
22. Schwartz G, Hortobagyi G. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast April 26–28 2003 Philadelphia Pennsylvania. The Breast. 2004; 10: 273–294.
23. Schwartz G, Veronesi U, Clouh K et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. Cancer. 2006;10: 242–250.
24. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated conservation therapy. Am J Surg. 2002;184: 383–393.

# 3 Nádory štítné žlázy

(P. Bachleda)

## 3.1 Epidemiologie

Maligní nádory štítné žlázy jsou reprezentovány skupinou nádorů, které se liší svým výskytem, průběhem a prognózou. Podle histologického nálezu to jsou tzv. diferencované karcinomy – karcinom papilární, folikulární a karcinom z Hürthleho buněk, které mají původ ve folikulárních buňkách štítné žlázy. Z těchto buněk také pochází dediferencovaný (anaplastický) karcinom. Z parafolikulárních C buněk, které produkují kalcitonin, vychází medulární karcinom. Sarkomy a lymfomy štítné žlázy se vyvíjejí z buněk vazivové tkáně nebo z buněk imunitního systému.

Nejčastějším maligním nádorem štítné žlázy je karcinom. Karcinom štítné žlázy představuje málo se vyskytující formu karcinomu s různým stupněm malignity. Je nejčastějším maligním onemocněním žláz s vnitřní sekrecí a na výskytu maligních onemocnění se podílí 1 %. Průběh onemocnění závisí na histologickém typu karcinomu. Na jedné straně relativně benigní dobře diferencovaný papilární karcinom a na straně druhé velmi rychle rostoucí anaplastický karcinom s fatálním průběhem. Frekvence jeho výskytu je jen odhadovaná a je spojena s širokým rozptylem v závislosti na reálných možnostech diagnostických metod, především na kvalitě histologického zhodnocení. Incidence karcinomu štítné žlázy zdánlivě narůstá na 3,6–8,7/100 000 obyvatel a je vysvětlitelná zvýšeným průkazem malých papilárních karcinomů. Ve vyspělých zemích je narůstající incidence spojena se zkvalitněním vyšetřovacích metod a ne se skutečným nárůstem výskytu karcinomu štítné žlázy, hovoří se o tzv. „over-diagnosis“ of small cancers [1, 2, 3]. Výrazně vyšší (75 %) je výskyt diferencovaných karcinomů štítné žlázy u žen. Ženské pohlaví však má o 37 % nižší mortalitu [4]. Nejčastějším karcinomem v Evropě je papilární (65 %), následuje folikulární (27 %). Medulární a anaplastický karcinom se vyskytují méně než v 5 % [5].

## 3.2 Diferencované karcinomy štítné žlázy

V České republice je každoročně nově diagnostikován diferencovaný karcinom štítné žlázy asi 2400 nemocným. Diferencované karcinomy jsou reprezentovány karcinomem papilárním, folikulárním a karcinomem z Hürthleho buněk; představují 90 % zachycených karcinomů štítné žlázy. Papilární karcinom se vyskytuje zhruba v 77 %, folikulární v 23 % [5]. Jsou velmi vzácné u dětí [3]. Exogenním rizikovým faktorem diferencovaného karcinomu je zevní nebo vnitřní ozáření [6]. V obecnější rovině se vyjadřuje komplexní vliv gene-

tických faktorů a faktorů životního prostředí na jejich vznik; např. obezita, vliv prostředí bohatého nebo chudého na jod, onkogenetické mutace [3]. Nedostatek jodu se nepovažuje za rizikový faktor vzniku karcinomu štítné žlázy [7]. Molekulárně biologická vyšetření prokázala genetické mutace, které ovlivňují buňky štítné žlázy a vznik karcinomu (viz níže).

### 3.2.1 Papilární karcinom štítné žlázy (PTC)

Papilární karcinom štítné žlázy se vyskytuje 3x častěji u žen než u mužů, nejčastěji ve věku 50–54 roků. Většina PTC je uložena intrathyreoideálně, tvoří uzly, které jsou proti svému okolí ohraničené (opouzdřené) nebo rostou infiltrativně. PTC je charakteristický časnou invazí do lymfatických cév a časným postižením krčních lymfatických uzlin. Tím se také vysvětluje bilaterální výskyt nádoru.

Molekulárně-biologické postupy vedly k novým poznatkům o genetických změnách, které vedou ke kancerogenezi a umožnily identifikovat biomarkery těchto onemocnění. Rozpoznání aktivace mutace genu pro B-typ RAF kinázy (BRAF) je poznatek o nejčastější genetické mutaci spojené s karcinomem štítné žlázy. BRAF je lokalizován na chromozomu 7 a je mohutným aktivátorem MAPK (mitogen-activated kinase pathway). Tato mutace se vyskytuje u 18–87 % karcinomů štítné žlázy, nejčastěji u PTC nebo u anaplastického karcinomu, který se vyvinul z PTC. Poznání této mutace zřejmě zásadně ovlivní prognózu nemocných a povede ke vzniku nových terapeutických postupů [8, 9, 10, 11].

Malý PTC je často prokázán v pitevním materiálu; prevalence těchto latentních karcinomů velikosti do 9,9 mm bývá až 5,2 % [12]). Je zřejmé, že většina papilárních karcinomů zůstává latentních a klinicky se neprojeví. Je však rovněž prokázáno, že i malý papilární karcinom velikosti pod 1 mm časně metastazuje do lymfatických uzlin a že má multicentrický výskyt [13].

Tzv. papilární mikrokarzinom (PMC) má průměr menší než 10 mm a je prokázáno, že 14–64 % těchto karcinomů prokazatelně metastazuje do lymfatických uzlin a 15–44 % je multicentrických [14, 15]. Podle WHO klasifikace je hodnocena jen jeho velikost pod 10 mm, ale klinicko-patologický nález (metastazování do lymfatických uzlin nebo do vzdálených orgánů, extrathyroidální růst) není brán v úvahu. PMC lze prokázat v resekované tkáni štítné žlázy, při její operaci z jiné indikace nebo vyjádřit podezření na toto onemocnění nálezem některé ze zobrazovacích metod; nejčastěji UZ screeningem. Obecně platí konsensus, že operací náhodně prokázaný PMC nevyžaduje další chirurgickou léčbu [16]. Diskutabilní zůstává event. chirurgický přístup k sonograficky prokázanému PMC, protože je zásadní rozdíl mezi jeho výskytem prokázaným sonografií a biopsií tenkou jehlou a skutečným klinickým výskytem [17]. Observace těchto nemocných přináší medicínsko-právní rizika a je indikován chirurgický výkon, pokud nemocný po plné informaci nezvolí jen sledování.

Papilární karcinom je ve většině případů pomalu rostoucí, ale možnost agresivně rostoucích forem je známa. Existuje řada negativních prognostických faktorů vývoje onemocnění

(vyšší věk, ženské pohlaví, velikost nádoru, extrathyreoideální růst) [18]. Negativním prognostickým faktorem jeho metastazování do lymfatického systému je jeho velikost nad 2 cm [19].

### 3.2.2 Folikulární karcinom štítné žlázy (FTC)

Výskyt folikulárního karcinomu štítné žlázy je výrazně nižší než u karcinomu papilárního. Má dvě základní histologické formy – tzv. minimálně invazivní formu a prognosticky nepříznivou formu invazivní. Charakteristické je jeho častější hematogenní metastazování do vzdálených orgánů (plíce, kosti) než do lymfatických uzlin. FTC je jako ostatní karcinomy štítné žlázy předmětem molekulárně genetických výzkumů; byla vyjádřena suspekce, že folikulární adenomy s RAS mutací mají jistý maligní potenciál [20]. Předoperační rozpoznání FTC sonografickým vyšetřením a biopsií tenkou jehlou je problematictější než u papilárního karcinomu (viz níže). Podezření na folikulární karcinom štítné žlázy by měla vyvolat vysoká hladina thyreoglobulinu v séru nad 300 ng/ml [20]. Také jeho průkaz peroperačním kryostatovým vyšetřením je obtížný a často není nález jednoznačný. Diagnóza folikulárního karcinomu je definitivně určena až z histologického materiálu po chirurgickém výkonu a hlavními kritérii pro další prognózu je jeho invaze do pouzdra a do cév. Průkaz folikulárního karcinomu je indikací k totální thyreoidektomii (TTE). Totální thyreoidektomie je indikována i u nemocných, kde předchozím výkonem byl menší výkon na štítné žláze, např. lobektomie. TTE umožňuje především lepší následnou monitoraci onemocnění (rekurenci, vzdálené metastázy) kontrolou hladiny thyreoglobulinu. Negativními prognostickými faktory jsou velikost nádoru, věk nad 45 roků, cévní invaze, mužské pohlaví a existence vzdálených metastáz [21, 22]. K folikulárnímu karcinomu se přiřazuje karcinom z Hürthleho buněk (onkocytární karcinom). Jedná se o agresivní nádor s nízkou četností výskytu. Data o jeho výskytu v populaci jsou nedostatečná; lze však prokázat jeho častější výskyt u mužů ve věku nad 60 roků. Prognóza nemocných je horší než u nemocných s folikulárním karcinomem [23, 24].

### 3.2.3 Diagnostika

Nejčastějšími symptomy diferencovaného karcinomu štítné žlázy jsou rostoucí palpovatelný uzel ve štítné žláze, nález zvětšené krční uzliny (nebo více uzlin), polykací potíže, stridor, chrapot, bolesti v krku. Často je nádor náhodně nalezen jako „uzel“ štítné žlázy při screenin-govém vyšetření krku ultrazvukem a dalšími vyšetřeními je zjištěna vlastní diagnóza.

Základními vyšetřovacími metodami jsou klinické vyšetření, sonografické vyšetření štítné žlázy spojené s její punkcí tenkou jehlou (navigovanou sonograficky) a následně cytologické vyšetření získaného materiálu. Předoperační scintigrafické vyšetření není v diagnostice karcinomu štítné žlázy zásadně přínosné. Při jeho provedení je obrazem „studený uzel“ na scintigramu. Při rozsáhlých nádorech má význam vyšetření krku nukleární magnetickou rezonancí. Z hlediska funkce je u většiny nemocných diagnostikovává euthyreóza.

Punkce štítné žlázy tenkou jehlou (FNB – fine needle biopsy) má dnes v diagnostice zásadní význam, především ve zhodnocení malignity nebo benignity nádoru. Prediktivní hodnota cytologického vyšetření však má své limity především při rozlišení folikulárního adenomu a karcinomu [25, 26], proto se také folikulární nádory a nádory z Hürthleho buněk tradičně řadí při technice FNB do neurčitých výsledků [27]. Falešně negativní výsledky FNB se uvádějí v 0,4–13 %; při hodnocení vztahu velikosti uzlu štítné žlázy k falešně negativnímu výsledku bylo prokázáno, že nejčastěji jsou falešně negativní výsledky u uzlů větších než 40 mm. Nepotvrdilo se však, že by uzly této velikosti měly skutečně vyšší výskyt maligního onemocnění [28].

Papilární a folikulární karcinom štítné žlázy jsou většinou pomalu rostoucí karcinomy, ale existují případy, kdy je jejich růst rychlý s časným metastazováním a s ohrožením života nemocného. Rozpoznání těchto nádorů vyžaduje pečlivé předoperační a peroperační vyšetření, radikální chirurgický výkon a pravidelné následné sledování. Z tohoto hlediska si vyžadují nejvyšší péči nemocní s folikulárním karcinomem, jejichž prognóza je závislá na histologickém typu karcinomu. Hodnocení prognostických faktorů je nezbytné [29], ale radikální výkon ve smyslu TTE je pro další prognózu a léčbu zásadní.

### 3.2.4 Léčba diferencovaného karcinomu štítné žlázy

Chirurgie maligních nádorů štítné žlázy (nejenom diferencovaných karcinomů) představuje vysoce specializovanou oblast chirurgie. Znalost jednotlivých typu nádorů z hlediska morfologie, patogeneze, genetických vlastností a patofyziologie způsobu jejich metastazování určují možnosti chirurgické léčby a tím prognózu nemocných [30].

Léčba se u většiny nemocných skládá z chirurgického výkonu, terapie radiojódem a hormonální léčby. Indikací k radikálnímu chirurgickému výkonu je předoperační cytologický nebo histologický nález. Rozsah výkonu může také určit peroperační kryostatové vyšetření. Vzdálené metastázy nejsou kontraindikací výkonu na štítné žláze. Stejně tak má význam i výkon na štítné žláze, který není radikální, ale zmenšuje objem nádoru. Tyto výkony jsou předpokladem k následné terapii radiojódem. Předmětem diskuse je rozsah výkonu na štítné žláze.

Chirurgickou léčbu papilárního karcinomu v našich podmínkách představuje totální thyreoidektomie (TTE) a disekce lymfatických uzlin. TTE je většinou indikována bez ohledu na velikost a lokalizaci karcinomu a tento výkon je akceptován v guidelines v Evropě a v USA. Technikou TTE a jejími možnými komplikacemi se zabývá řada publikací [31]. Z nových technik je vhodné doporučit použití harmonického skalpelu, který peroperačně snižuje krvácení, zkracuje dobu operace, ale nesnižuje počet komplikací. Indikována je peroperační monitorace n. laryngeus recurrens jeho stimulací. Přínos minimálně invazivní endoskopické metody TTE nebo transaxilární robotické thyreoidektomie zatím není zřejmý (obr. 6 barevné přílohy).

Operací se odstraní parenchym štítné žlázy s nádorem a současně jsou zachovány oba nn. recurrentes a nejméně jedno příštítné tělísko. U nemocných, kterým nebyla při první operaci provedena TTE, je při histologickém nálezu karcinomu indikováno rozšíření výkonu do rozsahu TTE. Následná operace je spojena s vyšším rizikem poranění n. laryngeus recurrens a/nebo vznikem hypoparathyreózy. Za vhodný termín dokončení TTE je období do 3 dnů po první operaci nebo až po 3 měsících [32, 33]. Výhodou výkonu je vyloučení rekurence nádoru ve zbytku žlázy, možnost ablační terapie radiojódem při suspekci na nádorovou rekurenci a možnost sledování hladiny thyreoglobulinu jako markeru nádorové rekurence. Nevýhodou je nutnost trvalé substituce hormonů štítné žlázy, riziko hypoparathyreózy a poranění n. laryngeus recurrens. Ke snížení rizika poranění n. laryngeus recurrens se jak při primární, tak i při event. sekundární operaci uplatňuje peroperační stimulace nervu [34, 35]. V ČR je využití neurostimulace omezeno jen na některá pracoviště, vlastní přístroj není běžně používán a také dostupnost speciálních intubačních kanyl je jejich cenou limitována. Na našem pracovišti se přikláníme k radikálnímu výkonu a doplňujeme výkon do rozsahu TTE. Při všech výkonech je používána neurostimulace [36].

Chirurgická léčba solitárního papilárního karcinomu štítné žlázy o průměru pod 10 mm zůstává předmětem diskuse. Po jeho náhodném nálezu při histologickém zpracování tkáně štítné žlázy je obhajitelná možnost TTE, ale také odmítnutí dalšího chirurgického výkonu [16, 37]. U nemocných s nízkým rizikem, kteří mají nádor menší než 10 mm a nádor je evidentně jen v jednom laloku, se především v USA doporučuje zdrženlivý přístup a doporučuje se výkon v rozsahu lobektomie. Nemocnými s nízkým rizikem jsou nemocní ve věku 15–45 roků, kteří mají negativní anamnézu radiační zátěže, nádor nepřesahuje pouzdro štítné žlázy a nemají uzlinové metastázy. Je-li karcinom prokázán až v definitivním histologickém vyšetření, není doplnění TTE považováno za nutné [38]. Za benefit se považuje snížení rizika chirurgických komplikací, protože jen na jedné straně může být poraněn n. laryngeus recurrens nebo odstraněna příštítná tělíška. Také nemusí být potřebná substituční terapie. Na druhé straně přináší tento výkon komplikace jak nemocnému, tak lékaři: ponechaná tkáň štítné žlázy znemožňuje monitorovat stav nemocného pomocí thyreoglobulinu a tím zavčas zachytit event. rekurenci onemocnění. Nemocný musí být častěji monitorován zobrazovacími metodami a FNB. Retrospektivní analýzy prokázaly, že nemocní, u kterých byla provedena TTE, mají nižší výskyt lokálních recidiv a lepší přežití než nemocní, u kterých byla provedena jen lobektomie [39]. Pokud je diagnóza PTC malého solitárního karcinomu stanovena předoperačně, je jasně indikována TTE, protože výskyt mikrokarcinomů je v 20 % multifokální [39].

Doporučeným chirurgickým výkonem při folikulárním karcinomu štítné žlázy je na většině pracovišť TTE. Vzhledem k jeho průkazu až při definitivním histologickém vyšetření je často spojena TTE s dvěma výkony. Některá zahraniční pracoviště (Německo) doporučují disekci centrálních lymfatických uzlin.

Výkon, resp. jeho rozsah na lymfatických uzlinách, je spojen především s terapií papilárního karcinomu štítné žlázy a není jednoznačně indikován a definován. Lymfatická drenáž štítné žlázy směřuje do 3 oblastí (kompartmentů): centrálního, laterálního a mediastinálního (obr. 7 barevné přílohy). Nejčastěji jsou postiženy uzliny centrální paratracheální a laterální lymfatické uzliny [40]. Při hodnocení USA databáze nemocných s papilárním karcinomem štítné žlázy bylo prokázáno, že 40 % nemocných mělo nádorem postiženy lymfatické uzliny; 56,6 % mělo postiženo uzliny centrálního kompartmentu, 34,1 % uzliny laterálního a 9,3 % uzliny mediastinálního kompartmentu. Prognosticky negativním faktorem je věk nad 45 let u nemocných s postižením laterálního a mediastinálního kompartmentu [41].

Jasná je indikace disekce uzlin kompartmentu při pozitivním klinickém nálezů nebo při jasném nálezů zobrazovacích metod. Jejich výtěžnost, především u sonografie (také u CT), je různá v jednotlivých kompartmentech, nízká je především při vyšetřování centrálního a mediastinálního kompartmentu [42]. Lymfadenektomie centrálního kompartmentu by měla být podle některých autorů nedílnou součástí TTE (en bloc resekce), protože se jedná o primární lymfatickou spádovou oblast všech karcinomů štítné žlázy. Disekce lymfatických uzlin laterálního a mediastinálního kompartmentu by měla být provedena podle rozsahu uzlinového postižení; v celém rozsahu při průkazu mnohočetných uzlinových metastáz [43].

Profylaktická resekce je však předmětem diskuse. Třebaže 40–70 % nemocných s PTC má postižení lymfatických uzlin, nejsou tyto uzliny klinicky zřejmé a dopady tohoto mikroskopického postižení nejsou z klinického hlediska jasné. Podle některých autorů se tyto mikrometastázy nikdy klinicky nemanifestují [44]. Tento názor podporují současné metaanalýzy tím, že neprokázaly snížení lokální rekurence nádoru u nemocných, kterým byla provedena profylaktická disekce centrálních lymfatických uzlin [45]. Profylaktická resekce lymfatických uzlin centrálního kompartmentu při negativním před- a intraoperačním nálezů zvyšuje morbiditu poškozením NLR a/nebo vznikem trvalé hypoparathyreózy [46]. Především riziko trvalé hypoparathyreózy je vysoké a profylaktické odstranění uzlin centrálního kompartmentu lze doporučit jen na straně nádoru [47].

Terapie radiojódem je především určena nemocným s diferencovaným karcinomem štítné žlázy po chirurgickém výkonu. Je vhodná pro nemocné se zbytky žlázy po operačním výkonu, s uzlinovými nebo vzdálenými metastázami, pokud není indikován pro jejich odstranění další chirurgický výkon. Předpokládaným benefitem je zničení mikrometastáz a vytvoření podmínek pro další sledování a event. léčbu nemocných. Podáním radiojódu u nemocných po TTE pro diferencovaný karcinom štítné žlázy zjišťujeme nebo vylučujeme jód akumulující metastázy lymfatických uzlin nebo vzdálené metastázy. Vlastní terapie radiojódem má za cíl zničení event. zbytkové tkáně štítné žlázy nebo metastáz. Je zásadní pro pozdější hodnocení hladin thyreoglobulinu. Tkáně akumulující jód jsou stimulovány vlastním TSH nebo rekombinantním humánním TSH s následnou terapií radiojódem.



Terapie radiojódem se provádí podáním radioaktivního izotopu  $^{131}\text{I}$ , který se většinou podává v kapsli perorálně. Po resorpci se krevní cestou dostává do buněk štítné žlázy. Radioaktivní účinek je dán beta zářením, které vzniká při jeho rozpadu. Ve tkáni působí toto záření do vzdálenosti několika milimetrů. Tím je vystavena zbytková tkáň štítné žlázy vysoké expozici záření. Současně vzniká gama záření, které umožní provedení pozdního scintigramu a tím zobrazí rozložení aktivity v tkáni.

Pro zajištění co nejlepšího průniku radioaktivního izotopu jódu do buněk štítné žlázy je nutné, aby k termínu radioterapie byl nemocný ve výrazné hypofunkci štítné žlázy; to znamená, že neprobíhá žádná substituce hormonů štítné žlázy a že nemocný musí být v jódové karenci – nesmí být např. vyšetřován pomocí jódových kontrastních látek. Za této situace TSH hypofýzy maximálně působí na buňky štítné žlázy k příjmu jódu. Požadovaná hladina TSH je vyšší než 30 IU/ml. Očekávána hypofunkce (ev. zbytku štítné žlázy) většinou vznikne za 3 týdny po operačním výkonu. Druhou možností, jak vyvolat tento stav stimulace, je podání rekombinantního TSH (rTSH).

Existuje malá skupina nemocných, kteří jsou rezistentní na terapii radiojódem a u kterých jsou možnosti terapie velmi omezeny. Tato skupina nemocných má vysokou úmrtnost, a proto se hledají nové látky s protinádorovým účinkem působícím na karcinom štítné žlázy. Probíhající klinické studie se zaměřují na inhibitory tyrozinkinázy a inhibitory angiogeneze u nemocných s metastatickým postižením nebo s diferencovanými karcinomy, které jsou na zvyklou léčbu refrakterní [48].

Zevní (perkutánní) ozáření je adjuvantní terapií lokálních pokročilých nádorů, které nevyčtyávají radiojód, nebo je určeno pro nemocné, pro které již další chirurgická léčba není vhodná. Typickým obrazem je rozsáhlý nádor, jehož resekce by nemocného ohrozila na životě. Nové techniky radioterapie poněkud snižují vedlejší účinky této léčby. Hlavními komplikacemi jsou záněty kůže a sliznic, s destrukcí sliznice jícnu a průdušnice s následnými jejich stenózami, které vedou k polykacím potížím a dušnosti [49, 50].

Celoživotní hormonální terapie představuje substituci chybějících hormonů štítné žlázy (po předchozí výše uvedené léčbě) v TSH supresivní dávce. Suprese TSH má dva zásadní vedlejší účinky: fibrilaci síní a osteoporózu. Osteoporóza je především u žen spojena s 3–4násobným rizikem zlomenin a je u nich indikována adekvátní terapie.

### 3.2.5 Pooperační monitorace nemocných po léčbě diferencovaného karcinomu

Probíhá sledováním hladiny thyreoglobulinu. Thyreoglobulin je glykoprotein a je produkován jen normálními folikulárními buňkami štítné žlázy nebo nádorovými folikulárními buňkami. U nemocných by po úspěšné ablacii zbytkové tkáně štítné žlázy neměl být v krvi prokazatelný. Jeho hladina by měla být vyšetřena v 6. a 12. měsíci po ukončené chirurgické a radioizotopové léčbě. Po TSH stimulaci (odstraněním exogenního hormonu nebo cestou rTSH) by měla být jeho hladina pod 1 ng/ml. Při ev. vzestupu jeho hladiny nad

2 ng/ml vzniká podezření na lokální recidivu nebo na metastatický proces a je nutné nemocné došetřit cestou scintigrafie nebo FDG PET CT, které má vysokou senzitivitu a specificitu při detekci perzistentní nebo rekurentní tkáně diferencovaného karcinomu štítné žlázy.

U nemocných s nárůstem tumorózních markerů a negativním celotělovým scanem pomocí izotopu  $^{131}\text{I}$  je indikována stimulace cestou rekombinantního TSH a vyšetření 18FDG PET CT k vyhledání rekurentní tkáně karcinomu štítné žlázy. Využití výsledků této metody v terapii však zatím nepřineslo jednoznačné výsledky [51, 52]. Vyšetření pomocí FDG PET/CT má zásadní význam u recidiv, které neakumulují radiojód.

### Literatura

1. Franceschi S, La Vecchia C. Thyroid cancer. *Cancer Surv* 1994; 19–20: 393–422.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006; 295: 2164–2167.
3. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35(6 Suppl): 3–4.
4. Johnston LE, Tran Cao HS, Chang DC, Bouvet M. Sociodemographic predictors of survival in differentiated thyroid cancer. *ISRN Endocrinol*. 2012; 2012: 384 707 Epub 2012 Aug 16.
5. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Cancer incidence in five continents. Volume IX. 2007; Lyon IARC Scientific Publications No. 160.
6. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 1992; 131: 98.
7. Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I. Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid* 1998; 12: 1179–1183.
8. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 245–262.
9. Trovisco V, Soares P, Sobrinho-Simoes M. B-RAF mutations in the etiopathogenesis, diagnosis, and prognosis of thyroid carcinomas. *Hum Pathol*. 2006; 37: 781–786.
10. Begum S, Rosenbaum E, Henrique R, Cohen Y, Sidransky D, Westra WH. BRAF mutations in anaplastic thyroid carcinoma: implications for tumor origin, diagnosis and treatment. *Mod Pathol*. 2004;17:1359–1363.
11. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, Shibus D, Bastian B, Griffin A. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007; 246: 466–470.
12. Yamamoto Y, Toshiharu M, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1990; 65: 1173–1179.
13. Sampson RJ, Key CR, Buncher CR, Iijima S. Smallest forms of papillary carcinoma of the thyroid. A study of 141 microcarcinomas less than 0,1 cm in greatest dimension. *Arch Pathol* 1971; 91: 334–339.

14. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanishi Y. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003; 237: 399–407.
15. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid: prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98: 31–40.
16. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognosis of patients with benign thyroid diseases accompanied by incidental papillary carcinoma undetectable on preoperative imaging tests. *World J Surg*. 2007; 31:1672–1676.
17. Takebe K, Date M, Yamamoto Y, Ogino T. The detection of minimal thyroid cancer in mass screening with ultrasonography. *Geka* 1996; 58: 651–654.
18. Steinmüller T, Klupp J, Rayes N, Ulrich F, Jonas S, Gräf KJ, Neuhaus P. Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 2000;166: 29–33.
19. Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2012 Sep 9.
20. Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, Yoshihara M, Matsukuma S, Sakuma Y, Koizume S, Okamoto N, Kondo T, Masuda M, Miyagi Y. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid*. 2012; 22: 683–689.
21. Besic N, Sesek M, Peric B, Zgajnar J, Hocevar M. Predictive factors of carcinoma in 327 patients with follicular neoplasm of the thyroid. *Med Sci Monit*. 2008;14: 459–467.
22. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Yuen KT, Law CC, Lau WH. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer* 2002; 95: 488–498.
23. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, Sherman SI. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003; 97: 1186–1194.
24. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: A population-level analysis of 3311 patients. *Cancer*. 2012; Aug 14. doi: 10.1002/cncr.27770. [Epub ahead of print]
25. Čáp J, Ryska A, Řehořková P, Hovorková E, Kerekes Z, Pohnětalová D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 51: 509–515.
26. Ko HM, Jhu IK, Yang SH, Lee JH, Nam JH, Juhng SW, Choi C. Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1,613 cases and correlation with histopathologic diagnoses. *Acta Cytol*. 2003; 47: 727–732.

27. Lew JI, Snyder RA, Sanchez YM, Solorzano CC. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. *J Am Coll Surg*. 2011; 213: 188–194.
28. Burch HB, Shrestha M, Crothers BH. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a ten-year study from a single institution. *Thyroid* 2012; Sep 10
29. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocrine Journal* 2009; 56: 177–192.
30. Dralle H, Lorenz K, Machens A. Surgery of thyroid carcinoma. *Chirurg*. 2009; 80: 1069–1082.
31. Dvořák J. Štítná žláza. *Chirurgická anatomie. Operační technika*. Serifa 2000; 138–252. ISBN 80-902859-0-2.
32. Glockzin G, Hornung M, Kienle K, Thelen K, Boin M, Schreyer AG, Lighvani AR, Schlitt HJ, Agha A. Completion thyroidectomy: effect on timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2012; 36: 1168–1173.
33. Dralle H. Completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer : Effect of timing. *Chirurg*. 2012; 83: 736–737.
34. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A; German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg*. 2008; 32: 1358–1366.
35. Randolph GW, Dralle H; International Intraoperative Monitoring Study Group, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, Carnaille B, Cherenko S, Chiang FY, Dionigi G, Finck C, Hartl D, Kamani D, Lorenz K, Miccolli P, Mihai R, Miyauchi A, Orloff L, Perrier N, Poveda MD, Romanchishen A, Serpell J, Sitges-Serra A, Sloan T, Van Slycke S, Snyder S, Takami H, Volpi E, Woodson G. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope*. 2011; 121 Suppl 1: S1–16.
36. Mocnáková M, Vyhnánek J, Duda M. Neurostimulation--prevention of injuries to the nervus laryngeus recurrens during thyroidectomy. *Rozhl Chir*. 2006; 85: 441–445.
37. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goeliner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50 year period. *Surgery* 1992; 6: 1050–1058.
38. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007; 246: 375–81.
39. Thyroid Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2011 Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

40. Mirallié E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1999; 23: 970–973.
41. Smith VA, Session RB, Lentsch EJ. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? *J Surg Oncol* 2012; 106: 357–362.
42. Lee DW, Ji YB, Sung ES, Park JS, Lee YJ, Park DW, Tae K. Roles of ultrasonography and computed tomography in the surgical management of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Onkol* 2012; Aug 2.
43. Dralle H, Gimm O. Lymph node excision in thyroid carcinoma. *Chirurg.* 1996; 67: 788–806.
44. Shaha AR., Controversies about the central compartment in thyroid cancer. Editorial regarding the article “Clinical impact of cervical lymph node involvement and central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 368 cases” by Alexandre Bozec et al. *European archives of oto-rhino-laryngology. official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*, 2011; 268: 1097–1099.
45. Zetoune T, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a metaanalysis. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 3287–3293.
46. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, Kim LT et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012; 22: 237–244.
47. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, Barbieri V. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid* 2012; 22: 911–917.
48. Kojic KL, Kojic SL, Wiseman SM. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012; 12: 345–357.
49. Brierley JD. Update of external beam radiation therapy in thyroid cancer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 2289–2295.
50. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1083–1091.
51. Weber T, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Henne-Bruns D, Reske SN, Luster M. Impact of FDG-PET Computed Tomography for Surgery of Recurrent or Persistent Differentiated Thyroid Carcinoma. *Horm Metab Res.* 2012; Jul 12. [Epub ahead of print]
52. Dennis K, Hay JH, Wilson DC. Effect of (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography-guided Management of Suspected Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma: Long-term Follow-up with Tumour Marker Responses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012; Aug 31. [Epub ahead of print]

### 3.3 Anaplastický (nediferencovaný) karcinom štítné žlázy (ATC)

Anaplastický karcinom štítné žlázy představuje mimořádně agresivní nádorové onemocnění s infaustní prognózou. Mezi karcinomy štítné žlázy se vyskytuje asi v 2 %, ale způsobuje 14–39 % úmrtí na karcinomy štítné žlázy [1]. Vyskytuje se 5x častěji u žen než u mužů a maximum jeho výskytu je v 6. a 7. dekádě života [2]. Rizikové faktory vzniku nádoru nejsou jednoznačné, ale je zřejmé, že se nádor vyskytuje častěji v oblastech s endemickou strumou a jistá závislost s jejím výskytem je prokazatelná snížením výskytu anaplastického karcinomu při prevenci strumy jodizovanou solí [3]. Poznatky molekulární a genetické patogeneze jsou mimo rozsah tohoto syllabu, lze však zjednodušit, že genetické mutace vznikají v papilárním karcinomu štítné žlázy a že část ATC má původ v tomto diferencovaném karcinomu štítné žlázy. Proces dediferenciace je ovlivňován např. mutací genu p53, který běžně řídí svou nukleární transkripci, řídí buněčný cyklus, opravu DNA a apoptózu. Jeho mutace vede k bujení, angiogenezi a dediferenciaci [4, 5]. Rozpoznání aktivace mutace genu pro B-typ RAF kinázy (BRAF) je poznatek o nejčastější genetické mutaci spojené s karcinomem štítné žlázy. BRAF je lokalizován na chromozomu 7 a je mohutným aktivátorem MAPK (mitogen-activated kinase pathway). Tato mutace se vyskytuje u 18–87 % karcinomů štítné žlázy, nejčastěji u PTC nebo u anaplastického karcinomu, který se vyvinul z PTC [6, 7, 8].

#### 3.3.1 Klinický obraz a diagnostika

Klinicky se ATC projevuje rychlým růstem, invazí do okolních tkání a rychlým metastazováním do vzdálených orgánů. Lokální nález je reprezentován rychle rostoucí nádorovou masou na přední ploše krku, dysfagií, chraptotem a stridorem. Často je prokazatelná infiltrace krčních žil se vznikem nádorových trombů. Jsou postiženy a hmatné lymfatické uzliny krku. Další šíření nádoru je spojeno s bolestí krku, hubnutím a dušností při plicních metastázách. Při stanovení diagnózy je nádor většinou objemný, fixovaný a chirurgicky radikálně neresekabilní [2]. Až 50 % nemocných již má plicní metastázy. Pro diagnostiku onemocnění má základní přínos ultrazvukové vyšetření a biopsie tenkou jehlou. Cytologický nález většinou dokáže zhodnotit typ nádoru. Při event. nejasných nálezech, z hlediska diferenciální diagnózy přichází v úvahu především odlišení maligního lymfomu, je nutná klasická biopsie při chirurgickém výkonu. Při zvažování možnosti léčby je indikováno vyšetření krku a mediastina pomocí NMR nebo CT. Tyto metody se také používají při vyhledávání vzdálených metastáz.

Klinický průběh a špatnou prognózu jen částečně ovlivňují faktory, kterými jsou věk, pohlaví, velikost nádoru, jeho resekabilita nebo vzdálené metastázy. Průměrná délka přežití je jen 6 měsíců a nemocný umírá na následky lokálního šíření a vzdálené metastázy. Lokální růst se projevuje invazí a obstrukcí průdušnice a jícnu [9]. Multivariátní analýza prokázala, že za prognosticky příznivé faktory lze považovat věk pod 60 roků, intrathyreoideální tumor a možnost radikální chirurgické léčby se zevním ozářením [10].

### 3.3.2 Léčba

Při zvažování terapie ATC je nutné i nemocné, kteří nemají prokazatelné vzdálené metastázy, považovat za nemocné s celkovým (generalizovaným) postižením. Je indikována multimodální terapie – chirurgický výkon kombinovaný podle možností s radioterapií a chemoterapií.

Chirurgický resekční výkon by měl odstranit nádorovou tkáň a při histologickém vyšetření by resekční linie neměla prokazovat nádorové postižení. V zásadě se jedná o provedení TTE a o disekci uzlin centrálního a laterálního kompartmentu. Provedení takto definovaného chirurgického výkonu je často technicky nemožné, ale pokud je možný, je považován za zásadní pozitivní prognostický faktor [11].

Podle možností by měl být rozsah výkonu maximálně radikální. Radikalita je na místě, i když je zřejmé, že operace je jen paliativní (debulking). Chirurgický výkon jako jediný může zásadně ovlivnit kvalitu života. Resekce nádoru s následnou radio- a chemoterapií může oddálit obstrukci dýchacích cest a udušení nemocného, i když na celkovou dobu přežití nemá zásadní vliv. Z paliativních výkonů má význam ošetření stenózy průdušnice tracheálním stentem, který oddálí potřebu provedení tracheostomie.

Na operační výkon navazuje adjuvantní radio- nebo radiochemoterapie. Předmětem diskuse je význam neoadjuvantní terapie v terapii ATC. Neoadjuvantní chemoterapie může zmenšit nádorovou tkáň a původně inoperabilní nádor se může stát operabilním. Výhodou primární chemoterapie je také prevence vzniku vzdálených metastáz [12, 13]. Špatná prognóza ATC je spojena se snahou průběh onemocnění ovlivnit a systémová léčba nabízí několik modalit.

ATC není výrazněji chemosenzitivní a jen kombinace cytotoxických látek přináší částečné zpomalení onemocnění [14]. Společnou vlastností karcinomů štítné žlázy je jejich výrazná vaskularizace vyvolaná VEGF (vascular endothelial growth factor); jedna z cest, jak terapeuticky ovlivnit ATC, je použití látek tlumících angiogenezi (anti-angiogenetická léčba). Jejich použití je ve stadiu klinických zkoušek [15].

Další cestu terapie nabízejí inhibitory tyrozinkinázy, které ovlivňují buněčný cyklus a potencují cytotoxicitu některých chemoterapeutik (kyselina valproová potencuje účinek doxorubicinu) [16]. Samotná radioterapie neovlivní průběh ATC, v kombinaci s chirurgickým výkonem a chemoterapií ovlivní krátkodobě délku přežití u některých nemocných. Moderní techniky radioterapie šetří okolní tkáň, ale i tak jsou spojeny se vznikem faryngitidy, tracheitidy, ezofagitidy a poškozením kožního krytu [17].

Zlepšení výsledků radioterapie může přinést metoda tzv. hyperfrakcionované terapie, kdy během jednoho dne je opakovaně provedeno několik ozáření a tím je snížena toxicita léčby [18]. Další přínos v radioterapii a zlepšení prognózy nemocných s ATC lze očekávat od současného použití látek způsobujících radiosenzitivitu (taxany) a radioterapie [19, 20].

**Literatura**

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 1998; 83: 2638–2648.
2. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005; 103: 1330–1335.
3. Besic N, Hocevar M, Zgajnar J. (2010). Lower incidence of anaplastic carcinoma after higher iodination of salt in Slovenia. *Thyroid* 2010; 20: 623–626.
4. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr. Relat. Cancer* 2009; 16: 17–44.
5. O’Neill JP, Power D, Condrón C, Bouchier-Hayes D, Walsh M. Anaplastic thyroid cancer, tumorigenesis and the therapy. *Ir. J. Med. Sci.* 2010; 179: 9–15.
6. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12: 245–262.
7. Trovisco V, Soares P, Sobrinho-Simoes M. B-RAF mutations in the etiopathogenesis, diagnosis, and prognosis of thyroid carcinomas. *Hum Pathol.* 2006; 37:781–786.
8. Begum S, Rosenbaum E, Henrique R, Cohen Y, Sidransky D, Westra WH. BRAF mutations in anaplastic thyroid carcinoma: implications for tumor origin, diagnosis and treatment. *Mod Pathol.* 2004;17:1359–1363.
9. Kihara M, Miyauchi A, Yamauchi A, Yokomise H. Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Surg. Today* 2004; 34: 394–398.
10. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130: 1028–1034.
11. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J. Surg.* 2001; 25: 617–622.
12. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfels A, Grimelius L, Akerman M, Hjelm Skog A L, Wallin G. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br. J. Cancer* 2002; 86: 1848–1853.
13. Yau T, Lo CY, Epstein RJ, Lam AK, Wan KY, Lang BH. Treatment outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: survival improvement in young patients with localized disease treated by combination of surgery and radiotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 2500–2505.
14. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2155–2160.
15. Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, Wasman JK, Cooney MM, Savvides PS, Bokar JA, Dowlati A, Wang D, Agarwala SS. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid* 2009; 19: 233–240.



16. Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, Poli R, Bosco O, Mastrocola R, Aragno M, Boccuzzi G. Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, enhances sensitivity to doxorubicin in anaplastic thyroid cancer cells. *J. Endocrinol.* 2006; 191: 465–472.
17. Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao K S. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck* 2007; 29: 387–400.
18. Brierley JD. Update of external beam radiation therapy in thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 2289–2295.
19. Troch M, Koperek O, Scheuba C, Dieckmann K, Hoffmann M, Neirdeele B, Raderee M. High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 54–57.
20. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1083–1091.

### **3.4 Medulární karcinom štítné žlázy (MTC)**

#### **3.4.1 Charakteristika**

MTC se odvozuje z tzv. parafolikulárních buněk, které patří do APUD systému a embryologicky pocházejí z neurální lišty. Růst MTC může být ohraničený nebo infiltrativní. Buňky produkují kalcitonin, CEA, ACTH. MTC se vyskytuje ve formě sporadické, která postihuje asi 75 % nemocných s tímto karcinomem, a ve formě familiární (25 %). Obě formy se často vyskytují ve štítné žláze bilaterálně, s časným postižením lymfatických uzlin – nejčastěji centrálního kompartmentu [1]. Na rozdíl od nemocných se sporadickou formou se u nemocných s hereditární formou může synchronně nebo metachronně vyvinout feochromocytom. Spojení výskytu endokrinních tumorů vedlo k popisu tzv. mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN 2), která je autosomálně dominantním onemocněním a která je reprezentována 3 různými jednotkami: MEN 2A (MTC, feochromocytom a/nebo primární hyperparathyreóza), MEN 2B (MTC, feochromocytom a typické klinické abnormality – ústní neuromy, megacolon, kostní změny) a na familiární MTC (jen medulární karcinom) [2]. Kromě metastazování do regionálních lymfatických uzlin MTC hematogenně metastazuje především do jater [1]. Také u MTC se nádory o velikosti pod 1 cm označují jako mikrokarcinomy. Multicentrický výskyt je prokazatelný asi u 20 % histologických nálezů.

Prognóza MTC je dána výskytem uzlinových nebo vzdálených metastáz při diagnóze onemocnění [1]. Pěti- a desetileté přežití je průměrně 90 % a 86 % [1].

Tzv. MEN 2 locus je lokalizován na 10. chromozomu a bylo prokázáno, že mutace jeho RET protoonkogenu (Rearranged during Transfection, RET) je genetickým podkladem familiárního MTC [3, 4]. RET působí na membránový buněčný receptor, který aktivuje intracelulární tyrozinkinázu a ta se podílí na kontrole růstu (proliferace) tkání odvozených z neurální lišty. Bylo prokázáno více než 20 genetických mutací RET, které způsobují vznik

hereditárního MTC [5]. Mutace genu vede k permanentní aktivizaci receptoru tyrozinkinázové aktivity a nekontrolovatelnou buněčnou proliferaci a tvorbu nádorů. U nemocných s hereditární formou MTC představují všechny C buňky potenciální malignitu. MTC se vyvíjí z hyperplastických C buněk a časový úsek potřebný ke vzniku karcinomu je závislý na genotypu nemocného [6]. Při stanovení diagnózy MTC nejsou hereditární souvislosti u mnoha nemocných zřejmé a u všech nemocných je po stanovení diagnózy indikováno genetické vyšetření. Hereditární charakter u původně hodnocených sporadických karcinomů se dá prokázat u 5–10 % nemocných [1].

Etiologie sporadického MTC není zcela jasná. Asi u poloviny nemocných je prokazatelná RET mutace [7].

### 3.4.2 Diagnostika

Projevem MTC je rostoucí uzel štítné žlázy; pozdější příznaky vyplývající z růstu nádoru a infiltrace okolí jsou chrapot, dysfagie a dušnost. Produkce kalcitoninu a jeho vysoká hladina v séru způsobuje průjmy, flush a bolesti kostí [1]. Část nemocných je identifikována genovým screeningem [1]. U MTC je prokazatelná zvýšená bazální hladina kalcitoninu a její patologický vzestup po stimulaci pentagastrinem. Vyšetření hladiny kalcitoninu u nemocných s uzlovou strumou by mělo být standardním vyšetřením [8, 9]. Jeho zvýšená hladina má vysokou prediktivní hodnotu; současně je však třeba si uvědomit, že zvýšená hladina může být způsobena hyperplazií C buněk. Význam ná vyšetření hladiny CEA v séru, jeho zvýšení je prokazatelné u 30 % nemocných MTC. Biopsie tenkou jehlou uzlu štítné žlázy za UZ kontroly je standardním vyšetřením a cytologický nálezn umožní odlišit MTC od jiného patologického nálezu. Dokonalé zhodnocení lokálního nálezu zajistí UZ vyšetření krku včetně lymfatických uzlin; další vyšetření krku a mediastina upřesní CT a NMR vyšetření [10]. U MTC s pokročilým lokálním nálezem se doplňuje ezofago- a tracheoskopie. Při vyhledávání metastáz je kromě výše uvedených metod indikováno celotělové PET CT [11]. U všech nemocných je indikováno genetické došetření, při průkazu familiární formy je navíc potřebné došetření event. přítomnosti feochromocytomu a hyperparathyreózy. Monitoraci nádoru zajišťuje sledování hladin kalcitoninu a CEA.

### 3.4.3 Léčba MTC

Na rozdíl od diferencovaných karcinomů štítné žlázy C buňky MTC nevyčtyávají radiojód. Také jeho citlivost k radioterapii je velmi nízká. Chirurgický výkon je tedy jediným radikálním přístupem v léčbě MTC. Totální thyreoidektomie je doporučený výkon u MTC, v úplném rozsahu je indikována u jednoznačně hereditárních forem s RET mutací, kdy je třeba odstranit všechny C buňky. Časté uzlinové metastázy MTC jsou indikací k disekci lymfatických uzlin. Za mandatorní výkon se považuje disekce uzlin centrálního krčního kompartmentu [12]. Správné provedení tohoto výkonu je spojeno s odstraněním dolních příštítných tělísek a po histologickém vyšetření jsou implantovány

do m. sternocleidomastoideus nebo jsou uchovány pro event. pozdější implantaci. Některá pracoviště striktně při indikaci operačního výkonu kalkulují s oboustranným výskytem karcinomu a jeho časným metastazováním, a proto považují současnou oboustrannou cervikální disekci za základní výkon s TTE. Lymfadenektomie všech 4 kompartmentů se doporučuje u všech nemocných s pozitivním uzlinovým nálezem. Systematická lymfadenektomie v tomto rozsahu je delikátní výkon, který vyžaduje použití jemné techniky, bipolární koagulaci a použití zvětšujících brýlí. Při splnění těchto podmínek se nezvyšuje počet komplikací, ale naopak se snižuje výskyt rekurencí a prodlužuje se délka přežití nemocných [13].

Vysoké hladiny kalcitoninu jsou indikací k revizi a disekci lymfatických uzlin laterálního krčního kompartmentu [12]. Radikální výkon je spojen s rizikem poranění n. laryngeus recurrens a u nehereditární formy je třeba zachovat vitální příštítné tělísko (zpravidla horní). Snahou je (a podle možnosti) mít pod kontrolou a chirurgicky ošetřovat lokální nález na krku.

Jako prevence vzniku hereditárních forem MTC je indikována profylaktická thyreoidektomie. U nemocných s MEN 2A je doporučena dětem ve věku 4–6 roků, u dětí s MEN 2B je operace indikována již v prvním roce života [5, 14]. Pokud je provedena TTE v tomto věku, je malá pravděpodobnost postižení lymfatických uzlin nádorem. Při negativním pentagastrinovém testu a negativním nálezem na lymfatických uzlinách je za dostatečný výkon považována jen TTE bez disekce lymfatických uzlin centrálního kompartmentu [15].

Nezbytnou součástí léčby je adekvátní hormonální substituce, která má dosáhnout normální hladiny TSH. Je sledována hladina kalcitoninu a CEA v séru. Při jejich vzestupu jsou indikovány další došetření k průkazu nádoru (viz výše). V detekci rekurentního MTC má zásadní význam došetření metodou [(18)F]FDG-PET/CT skenu [16].

U nemocných se vzdálenými, především jaterními metastázami, nelze rozsah výkonu paušalizovat. Jejich výskyt je často miliární. Chirurgická resekce metastáz je indikována jen při výskytu solitárních ložisek, a to i v případech, že se jedná debulking nádoru.

V literatuře je hodnocena řada nechirurgických, principiálně paliativních přístupů v terapii MTC, které zlepšují kvalitu života nemocných; podání analogů somatostatinu, terapie beta zářiči (radio-ligand therapy) – ligandem může být např. yttrium vázané na oktreotid, další možnosti terapie představuje zevní ozáření, chemoembolizace jaterních metastáz a celková chemoterapie inhibitory tyrozinkinázy [10, 17, 18]. Radio-ligand therapy je určena především pro nemocné s bolestmi kostí nebo těžkými průjmy ke zlepšení kvality života. Symptomatická terapie neovlivní růst nádoru.

## Literatura

1. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88:1139–1148.

2. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*. 1996; 276:1575–1579.
3. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458–460.
4. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Hoppener JW, van Amstel HK, Romeo G: A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375–376.
5. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H; European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group: Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1517–1525
6. Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H: Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1104–1109.
7. Eng C, Mulligan LM. Mutations of the RET proto-oncogene in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes, related sporadic tumours, and Hirschsprung disease. *Hum Mutat* 1997; 9: 97–109.
8. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, Hufner M, Niederle B, Brabant G; German Society for Endocrinology (DGE) – Thyroid Section: Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112: 52–58.
9. Scheuba C, Kaserer K, Weinhäusl A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B. Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery*. 1999;126: 1089-1095.
10. Gimm O, Sutter T, Dralle H: Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 156–165.
11. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E: 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 64–71.
12. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H: Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26: 22–28.
13. Dralle H, Gimm O. Lymph node excision in thyroid carcinoma. *Chirurg*. 1996; 67: 788–806.
14. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Gortz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Hoppner W: Pro-

phylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg* 1998; 22: 744–750.

15. Gill JR, Reyes-Mugica M, Iyengar S, Kidd KK, Touloukian RJ, Smith C, Keller MS, Genel M: Early presentation of metastatic medullary carcinoma in multiple endocrine neoplasia, type IIA: implications for therapy. *J Pediatr* 1996;129: 459–464.

16. Skoura E, Datsaris IE, Rondogianni P, Tsagarakis S, Tzanela M, Skilakaki M, Exarhos D, Alevizaki M. Correlation between Calcitonin Levels and [(18)F]FDG-PET/CT in the Detection of Recurrence in Patients with Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *SRN Endocrinol.* 2012; 2012: 375231. Epub 2012 May 10.

17. Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A, Lupoli G, Abbruzzese A, Tagliaferri P, Lupoli G: Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 91:1797–1808.

18. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, Lopera Sierra M, Cremonesi M, Chinol M, Macke HR, Paganelli G: Receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19: 65–71.

### **3.5 Lymfomy štítné žlázy (+ sarkomy štítné žlázy a metastázy do štítné žlázy)**

Lymfomy štítné žlázy se vyskytují častěji u žen vyššího věku (nad 60 let). Často se současně vyskytuje Hashimotova chronická lymfocytární tyreoiditida. Převažují non-Hodgkinovy lymfomy z B buněk. Četnější (75 %) jsou vysoce maligní lymfomy [1].

Klinickým projevem lymfomu štítné žlázy je její růst nebo vznik uzlu. Zvětšené krční lymfatické uzliny jsou asi u 1/3 nemocných. Lokální růst vede ke stridoru nebo dysfagii.

Ultrazvukové vyšetření a biopsie tenkou jehlou jsou standardním postupem, cytologický nález však nemusí být jednoznačný a definitivní zhodnocení umožní až histologické vyšetření. Názory na léčbu nejsou jednoznačné; je doporučována kombinovaná chirurgická a radioterapie [1], která vyplývá z operačního získaného histologického materiálu. Maligní lymfomy jsou také citlivé na zevní ozáření a chemoterapii. Chemoterapie je indikována při systémové recidivě.

Sarkomy štítné žlázy jsou vzácné, agresivním růstem podobné anaplastickému karcinomu. Prognóza přežití je krátká. Nejčastěji se jedná o hemangiosarkom. Léčba je podle nálezu chirurgická – TTE a disekce lymfatických uzlin.

Výskyt metastáz do štítné žlázy není zřejmě častý. Jejich vyhledávání při generalizaci tumoru není běžným vyšetřením. Nejčastěji se jedná o metastázy karcinomu prsu, ledvin a plic. Je samozřejmě správné na možnost metastazování u nemocných s nádorovým onemocněním myslet a každý rostoucí uzel štítné žlázy standardně došetřit. Při solitární metastáze je indikován výkon v rozsahu lobektomie až totální thyreoidektomie [2].

## Literatura

1. Lam KY, Lo CY, Kwong DL, Lee J, Srivastava G. Malignant lymphoma of the thyroid. A 30-year clinicopathologic experience and an evaluation of the presence of Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol.* 1999; 112: 263–270.

2. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer.* 1997; 79: 574–578.

## 3.6 Karcinom příštítných tělísek

### 3.6.1 Charakteristika

Karcinom příštítných tělísek je vzácné maligní nádorové onemocnění často s fatálním průběhem. V literatuře se popisují jednotlivé případy nebo malé skupiny nemocných. Jeho časně rozpoznání oproti benignímu onemocnění příštítných tělísek je pro osud nemocného zásadní. Při hodnocení nemocných s primární hyperparathyreózou bylo prokázáno, že 3 % byla způsobena karcinomem [1].

Na rozdíl od benigního adenomu, který se vyskytuje především u žen, karcinom postihuje se stejnou frekvencí muže a ženy. Muži mají u tohoto onemocnění výrazně horší prognózu [2]. Převážná většina karcinomů příštítného tělíska (90 %) je hormonálně aktivní s hypersekrecí parathormonu. Molekulárně geneticky byly prokázány mutace genu (HRPT2/CDC73), který způsobuje hereditární hyperparathyreózu, jeho mutace je však také těsně spojena s výskytem parathyreoideálního karcinomu [3]. Histopatologický nález typicky prokazuje invazi nádorových buněk do pouzdra, cévní invazi a trabekulární růst. Karcinom metastazuje vcelku časně do lymfatických uzlin.

### 3.6.2 Diagnostika

Předoperační staging a včasné odlišení karcinomu od benigního adenomu současně vyšetřovací metody prakticky neumožňují. Klinické příznaky vyplývají z výrazné hyperkalcémie a jsou extrémně vysoké hodnoty parathormonu v séru; u pokročilých stavů je hmatná rezistence na krku. Vyskytují se příznaky vyplývající z osteitis cystica fibrosa. Z vyšetřovacích metod je zásadní ultrasonografie a radionuklidové vyšetření ( $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi), které umožní lokalizovat nádor, ale nejsou přínosné ve zhodnocení jeho ev. malignity. Při suspekci na karcinom se doporučuje předoperační CT nebo NMR vyšetření osteitis cystica fibrosa [4]. Využití biopsie tenkou jehlou je v diagnostice onemocnění příštítných tělísek hodnoceno kontroverzně; při podezření na karcinom se toto vyšetření nedoporučuje pro technickou obtížnost cytologického odlišení benigního a maligního nálezu a pro riziko rozsevu nádorové tkáně při punkci [5].

### 3.6.3 Léčba

Chirurgický výkon je jediným radikálním přístupem v léčbě karcinomu příštítného tělíska a zásadně ovlivňuje prognózu onemocnění. Doporučenou léčbou je dokonalá chi-

chirurgická exstirpace (resekce) s negativním histologickým nálezem na okrajích materiálu. Je však zřejmé, že primární výkon, pokud se nejedná o pokročilý nález, není spojen s informací o karcinomu. Následná operace by měla být onkologicky radikální, měla by odstranit okolní měkké tkáně včetně laloku štítné žlázy a odstranit spádové lymfatické uzliny. Jejich ošetření bývá podceňováno, ale je prokázáno, že 2/3 nemocných mají uzlinové metastázy. U každého nemocného se suspektním karcinomem by měla být provedena minimálně en bloc resekce lymfatických uzlin centrálního kompartmentu. Riziko rekurence snižuje resekce lymfatických uzlin ipsilaterálního jugulárního kompartmentu [6, 7]. Rekurence onemocnění se přesto vyskytuje u 50 % nemocných.

Chirurgická reintervence je metodou volby, i když se často jedná o paliativní výkon, který však výrazně ovlivní metabolické poruchy vyvolané nadprodukcí parathormonu a hyperkalcémií. Chemoterapie a zevní ozáření jsou většinou neúčinné v terapii parathyreoideálního karcinomu a nemocní podstupují opakované chirurgické výkony, které jsou spojeny s komplikacemi. Vzdálené metastázy se nejčastěji vyskytují v kostech a plících. Při nárůstu biochemických markerů a podezření na rekurenci je indikováno došetření zobrazovacími metodami se zaměřením na krk, hrudník a skelet. Hyperkalcémie refrakterní na chirurgickou léčbu může být medikamentózně ovlivněna bisfosfonáty [8]. Pokud se kontrola hyperkalcémie stává neřešitelnou, nemocní umírají častěji na její komplikace než na důsledek nádorové infiltrace.

Parathyreoideální karcinom je vzácné onemocnění spojené s vysokou rekurencí a úmrtností. Po svém průkazu je často podhodnoceno v rozsahu a tím je nedostatečně radikálně chirurgicky léčeno. Prognózu nemocných může zlepšit onkologicky radikální operace.

### Literatura

1. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol.* 1999; 8:155–165.
2. Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surg.* 2009; 33: 2343–2354.
3. Sulaiman L, Haglund F, Hashemi J, Obara T, Nordenström J, Larsson C, Juhlin CC. Genome-Wide and Locus Specific Alterations in CDC73/HRPT2-Mutated Parathyroid Tumors. *PLoS One.* 2012; 7: e46325.
4. Fakhra S, Branstetter BF 4th, Pryma DA. Parathyroid imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008; 18: 537–549.
5. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* 2012; 13: 11–23.
6. Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 89: 136–142.
7. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 16–22.
8. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Curr Med Chem.* 2008; 150: 415–421.

# 4 Nádory nadledvinek (adrenalektomie)

(V. Študent)

## 4.1 Historie

První popis nadledvin a snahu o vysvětlení jejich funkce můžeme nalézt v *Opuscula Anatomica* z roku 1563. Navzdory poměrně včasnému rozpoznání nadledvin a jejich dělení na dvě části, kůru a dřev (Civier, 1805), byl jejich základní význam rozpoznán až precizním pozorováním Addisona (1855). Ten popsal příznaky nadledvinové nedostatečnosti u pacienta, který zemřel na destrukci nadledvin následkem tuberkulózy. Experimentálně však již v roce 1856 Brown-Sequard provedl u několika zvířat oboustrannou adrenalektomii a rozpoznal, že nadledviny jsou k životu nezbytné.

Hyperfunkce nadledvinové kůry byla dokumentována až v roce 1912 závěrečnou zprávou o 11 případech dnes již klasického Cushingova syndromu. Ta byla publikována v roce 1932 u pacientů s basofilními adenomy hypofýzy (Cushing 1912, 1932).

Následný pokrok v pochopení adrenální sekrece steroidů vedl k vytvoření přesných diagnostických testů vhodných k identifikaci Cushingova syndromu (Orth, 1995), adrenokortikálních forem hypertenze (Biglieri, 1990), kongenitální adrenální hyperplazie (New a Speiser, 1989), adrenálního karcinomu (Vaughan a Carey, 1989) a jiných nadledvinových onemocnění.

Medulární nadledvinový tumor byl poprvé popsán Frankelem v roce 1886. Londýnským fyziologem byla popsána presorická substance z nadledvinové dřevě a nazvána adrenalin (Oliver a Sharpey-Schafer, 1885).

Chirurgická léčba onemocnění nadledvin je v zájmu nejen urologů, ale i chirurgů. Rovněž někteří dětské chirurgové se zabývají problematikou chirurgické léčby nadledvinových lézí. Tento široký zájem z mnoha chirurgicky zaměřených oborů je pravděpodobnou příčinou celé řady dosud publikovaných operačních technik.

Do roku 1990 byl chirurgický přístup k nadledvině spojen s víceméně rozsáhlou operační ránou a s ní spojenou nezbytně větší morbiditou. V roce 1991 Gagner prezentoval své první zkušenosti s transperitoneální laparoskopickou adrenalektomií (LA) u tří pacientů s benigními lézemi nadledvin. Po této první publikované možnosti využití laparoskopie v miniinvazivní chirurgii nadledvin prezentovalo mnoho dalších autorů své zku-



šenosti s různými mininvazivními přístupy k nadledvinám. Druhou nejjrozšířenější alternativou laparoskopie je retroperitoneoskopie, poprvé popsána Gaurem. Později byly publikovány první úspěšné zkušenosti s laparoskopickou adrenalectomií u hormonálně aktivních tumorů, zvláště pak LA pro feochromocytom.

## 4.2 Předoperační příprava

Jedinou účinnou léčbou feochromocytomu je chirurgická exstirpace. Výjimku představuje léčba feochromocytomu v pozdním těhotenství. Pacientky by měly být léčeny a-adrenergními blokátory, per os podáváním fenoxibenzaminu, dokud plod nedosáhne dostatečné zralosti.

V rámci předoperační přípravy se podávají a-adrenergní blokátory. Umožňují pacientův stav stabilizovat, usnadňují výkon pro chirurga i anesteziologa, stejně jako zvyšují bezpečnost pro pacienta. Fenoxibenzamin hydrochlorid, dlouhodobě působící a-adrenergní blokátor, kontroluje tlak u pacientů s feochromocytomem. Úvodní dávka je 20–30 mg p.o., zvyšuje se o 10–20 mg/den, dokud se tlak nestabilizuje. Obvykle je třeba použít dávku 40–100 mg/den.

Dále se v rámci předoperační přípravy užívají b-adrenergní blokátory, jako propranolol. Beta blokátory chrání proti arytmiím a umožňují snížit dávku a-adrenergních blokátorů. Beta blokátory musejí být užívány opatrně, a to pouze při současném užívání a-blokátorů, neboť mohou při samotném použití zvyšovat periferní cévní rezistenci. Propranolol se podává per os v dávce 20–40 mg/3–4krát denně.

Kromě a- a b- blokátorů je důležité upravit stav hydratace a objem krve, protože mnoho pacientů má snížený intravaskulární objem. Ke zvýšení intravaskulárního objemu je možné použít krystaloidy, 5% glukózu s Ringer laktátem. Alfa i beta blokátory se podávají i v den operačního výkonu.

## 4.3 Anestezie

Anesteziologické vedení pacienta při chirurgickém odstraňování feochromocytomu je zaměřeno především na kontrolu kardiovaskulárního systému (Robertson et al, 1990; Artusio, 1995). Přesné monitorování je nesmírně důležité, zahrnuje EKG, měření krevního tlaku (kontinuální měření pomocí arteriální linky), močový výdej a centrální žilní tlak. Pokud má pacient dysfunkci levé komory, může se rovněž použít Swan-Ganzův katetr na měření tlaku v plicnici v zaklínění.

Pacient by měl být při přijetí k operačnímu zákroku relaxovaný, tudíž je vhodné použít některou z forem premedikace, jako barbituráty (pentobarbital v dávce 100–300 mg), a to asi hodinu před přijetím na operační sál. Vhodná je celková anestezie s kombinovaným přístupem – indukce intravenózní látkou (např. thiopental), následovaná inhalační látkou (např. isofluran). V době indukce anestezie se může objevit výrazná vazopresorická odpověď, tudíž bychom měli mít k dispozici vhodné alfa-adrenergní a beta-adrenergní bloká-

tory k intravenóznímu použití. V akutním případě se doporučuje použít fentolamin, krátce působící alfa blokátor ke kontrole tlaku při indukci anestezie. Fentolamin může být podán 1–5 mg jako bolus nebo v kontinuální infuzi (50 mg fentolaminu na 500 ml Ringerova roztoku). Jinak se také může podat nitroprusid sodný pro kontrolu závažné hypertenze, měl by být podán v dávce 50 mg v 250 ml roztoku 5% glukózy a vody.

Během zákroku, obzvláště během manipulace s tumorem, se mohou objevit epizody hypertenze, stejně tak arytmií. Použití celkové anestezie umožňuje anesteziologovi sledovat vývoj operace, a jakmile je krevní zásobení tumoru sníženo, můžeme zvýšit tekutiny a současně snížit hloubku anestezie. Beta-adrenergní blokátory (např. propranolol, esmolol) by měly být vyhrazeny pro perzistentní tachykardie nebo arytmie, jež nereagují na podání alfa-blokátorů.

Při použití adekvátní předoperační blokády a- i b-adrenergními blokátory se hypotenze po odstranění tumoru objevuje zřídka. Pokud systolický krevní tlak poklesne pod 100 mm Hg, podá se norepinefrin (4–8 mg/ve 500 ml fyziologického roztoku) a tlak by se měl stabilizovat nad 100 mm Hg.

## 4.4 Klasické operace

### 4.4.1 Anatomické poznámky

Nadledviny mají okrově žlutou barvu, podle které je možné odlišení od okolního tuku. Pravá nadledvina je trojboká a krátká, levá je zpravidla větší a půlměsíčitě protáhlá. Nadledviny obklopuje tukově-vazivová tkáň (obr. 8 barevné přílohy).

Arteriální zásobení je konstantní a pochází ze tří zdrojů: a. suprarenalis superior je větví a. phrenica, a. suprarenalis media přivádí krev přímo z břišní aorty, a. suprarenalis inferior zpravidla odstupuje z a. renalis. Tyto arterie se mnohdy během adrenalectomie nedají přesně identifikovat.

Nadledvinové žíly se spojují do centrální žíly probíhající podél dřene nadledviny a jsou lokalizované relativně konstantně. Pravá v. suprarenalis je krátká, vystupuje z nadledviny mediálně a ústí posterolaterálně do v. cava inferior. V. suprarenalis sinistra je delší, vystupuje z dolního okraje nadledviny a ústí do v. renalis sinistra.

Znalost anatomických vztahů, a to hlavně cévního zásobení, je nutností pro každého operátora. Základním předpokladem pro úspěšnou a neproblémovou adrenalectomii je identifikace a včasná ligace nadledvinových žil.

### 4.4.2 Indikace adrenalectomie

Cushingův syndrom centrálního typu – Cushingova choroba (oboustranná adrenalectomie ve dvou etapách, ale lze i současně), Cushingův syndrom periferního typu (jednostranná adrenalectomie při adenomu či karcinomu nadledviny), Connův syndrom (jednostranná adrenalectomie při adenomu či oboustranná při bilaterální kortikální hyperplazii), získaný adrenogenitální syndrom (jednostranná adrenalectomie při adeno-

mu kúry nadledviny s nadprodukcí androgenů) a feochromocytom (jednostranná adrenalectomie, pokud se jedná o nádor v jedné nadledvině).

#### 4.4.3 Operační přístupy

Existuje mnoho přístupů k nadledvině. Ten správný závisí na předpokládané patologii nadledviny, velikosti nadledviny, velikosti léze, habitu nemocného a v neposlední řadě na zkušenosti a zvyklostech operátora (Vaughan, 1999).

Operační přístup ke každému případu by měl být uvážen jednotlivě, i když existují preferované přístupy pro dané postižení. Například lumbotomický přístup je doporučován pro malé, dobře lokalizované léze nadledvin. Transabdominální přístup je naopak nejvhodnější u mnohočetných feochromocytomů.

Rozsáhlý karcinom nadledviny vyžaduje torakoabdominální přístup, ale dobře lokalizovaný feochromocytom může být odstraněn stejným přístupem, pokud nejsou známky multifokální léze. V současné době je mnoho patologických lézí nadledvin řešeno laparoskopicky. Nicméně požadavek zachování klasických operačních postupů zůstává, chceme-li se v některých složitějších případech vyhnout komplikacím (Vaughan, 2001).

##### 4.4.3.1 Zadní přístup

Může být využit pro jednostrannou či oboustrannou adrenalectomii u malých tumorů. V minulosti byl tento přístup užíván v případě diagnostikovaného hyperaldosteronismu, ale ještě bez možnosti přesné lokalizace tumoru. Výkon začíná subperiostální resekcí žebra, je nezbytné se vyhnout pleuře a bránici odsunout kraniálně. Po otevření Gerotovy fascie je tuková tkáň odsunuta od paravertebrálních svalů, čímž je odhalen subdiafragmatický prostor. Játra jsou oddělena od horního pólu nadledviny a poté je přerušeno kraniální cévní zásobení. Při přístupu zprava se mediálně objeví vena cava inf. Do ní vstupuje nadledvinová žíla, viditelná z dorzolaterálního pohledu, tuto je nutno obezřetně přerušit. Tahem za ledvinu stlačíme nadledvinu kaudálně. Je nutno postupovat obezřetně, abychom nepoškodili apikální arterie, jdoucí z art. renalis dx.

Vlevo je postup obdobný, je nutné přerušit ligamentum splenorenale, čímž si umožníme laterální přístup. Postup je pak jako při retroperitoneoskopii.

##### 4.4.3.2 Modifikovaný zadní přístup

Tento postup se používá pro pravostrannou adrenalectomii. Je založený na anatomic-kém vztahu pravé nadledviny, která leží hluboko vzadu a vysoko v retroperitoneu za játry. Kromě toho pravá široká suparenální žíla vstupuje do vena cava inferior u vrcholu pravé nadledviny. Pacient je uložen do modifikované polohy pro zadní lumbotomii podle Gil-Verneta, 1965 (obr. 9 barevné přílohy).

V této poloze je resekováno 11. či 12. žebro s ohledem na šetření pleury. Následuje discize přílehlého úseku bránice, jsou odpreparována játra a peritoneum od Gerotovy

fascie. Nadledvina je uložena na paraspinálních svalech a je zásobována drobnými nadledvinovými arteriemi, které probíhají za dolní dutou žílou a vynořují se nad snopci paraspinálních svalů. Tyto drobné arterie ligujeme (či klipujeme) a přerušujeme. Po jejich přerušení lze nadledvinu mobilizovat a zpřístupnit dolní dutou žílu. Největší výhodou tohoto přístupu je snadná identifikace suprarenálních žil vstupujících do vena cava inferior. Ty lze snadno a bezpečně pod zrakovou kontrolou přerušit.

#### **4.4.3.3 Lumbotomie**

Lumbotomie je standartní extrapleurální, extraperitoneální přístup. Doplněná o resekci 11. žebra představuje vynikající přístup k pravostranné či levostranné adrenalektomii (Riehle a Lavengood, 1985).

##### **Pravostranná adrenalektomie z lumbotomie**

Při adrenalektomii na pravé straně, po dokončení vlastní lumbotomie, je odtažen okraj jater od Gerotovy fascie. Nadledvinu je často obtížné identifikovat. Abychom se vyhnuli poranění parenchymu nadledviny, je vhodná retrakce ledviny kaudálně, disekce, preparace postupuje z laterální strany mediálně s precizní ligací drobných mnohočetných arterií. Zatímco operátor klipuje arterie jednou rukou, druhá ruka odtahuje nadledvinu a ledvinu kaudálně. Po přerušení cév se odhalí nadledvina.

Dále je prospěšné identifikovat vena cava inferior a oddělit mediální arteriální zásobení, které umožní pohyb dolní duté žíly pro lepší zviditelnění suprarenálních žil. Tyto žíly podvážeme nebo zaklipujeme, pak protneme.

U pacientů s obrovským adrenálním karcinomem je nutné provést en bloc resekci nadledviny a ledviny, podle zásad platných pro radikální nefrektomii.

Odlíšný postup je u pacientů s feochromocytomem, kde je především nutné se zaměřit na protnutí hlavní suprarenální žíly. Anesteziolog by měl být v tomto případě upozorněn na okamžik přerušení suprarenální žíly, neboť často dochází k poklesu krevního tlaku, a to i v případě, kdy je pacient dobře hydratován a užívá alfa-adrenergní blokátory.

##### **Levostranná adrenalektomie z lumbotomie**

Na levé straně slouží lumbokostální oblouk jako orientační bod. Gerotovu fascii odtáhneme mediálně a dolů, odhalíme tak splenorenální ligamentum, které bychom měli protnout, abychom neporanili slezinu. Zatímco operátor pracuje na ventrální straně ledviny, slezina a pankreas jsou vyzdviženy kranálně, čímž se odhalí přední strana nadledviny. Nejprve oddělíme nadledvinu shora, přičemž tlačíme ledvinu a nadledvinu kaudálně.

Mediálně opatrně přerušíme frenickou větev z venózní drenáže. Tato céva nebývá zmíněna v chirurgických atlasech, přesto může po přerušení způsobit problematické krvácení. Mediální oddělení podél crus bránice a aorty pokračuje k ledvině žíle a nakonec je dvojité podvázána suprarenální žíla a přerušena.

Po odstranění nadledviny je nutné zkontrolovat krvácení, také bránici pro možné poškození pleury a rovněž ledvinu.

#### **4.4.3.4 Torakoabdominální přístup**

Torakoabdominální přístup s přerušením 9. a 10. žebra se používá u velkých adenomů, některých velkých adrenálních karcinomů, dobře lokalizovaných feochromocytomů, obzvláště lokalizovaných vpravo. Incize a otevření rány jsou standardní, následovány radiální incizí bránice a řádným odsunutím peritonea.

#### **4.4.3.5 Transabdominální přístup**

Transabdominální přístup se často používá u pacientů s feochromocytomem, u pediatrických pacientů a u některých pacientů s adrenálními karcinomy. Tímto přístupem se dá dosáhnout kompletní revize dutiny břišní a je vhodný pro bilaterální tumory či k odhalení možných vícečetných feochromocytomů nebo odstranění adrenálních metastáz.

Provádí se transverzální nebo Chevronova incize, která umožňuje lepší přehled oblastí obou nadledvin než incize ve střední čáře. Po incizi příčných svalů břišních a šikmých břišních svalů je obnaženo peritoneum. Při vstupu do peritoneální dutiny by měl chirurg jemně palpatovat paraaortální krajinu a oblast kolem nadledviny. Je nutné sledovat změny tlaku, které mohou upozornit na přítomnost feochromocytomu. Tento postup však v dnešní době není nutný, neboť máme k dispozici excelentní zobrazovací techniky, které dokáží tumor lokalizovat. Při postižení pravé nadledviny mobilizujeme hepatální flexuru kolon kaudálně. Incize je vedena v laterální části zadního peritonea kraniálním směrem, abychom mohli mobilizovat játra. Incize v peritoneu poté pokračuje směrem dolů, přitom se odhaluje přední stěna dolní duté žíly, do níž vstupuje pravá renální žíla. Jakmile je dolní dutá žíla dobře viditelná, zaměříme se na identifikaci přídatných hepatálních žil. Ty bývají nejčastěji 1–2 a podle potřeby je ligujeme, neboť snadno a problematicky krvácejí. Jejich podvaz nám umožní zpřístupnit další 1–2 cm dolní duté žíly, čímž rovněž můžeme odhalit malé přídatné suprarenální žíly. Po odsunutí dolní duté žíly mediálně bezpečně podvážeme a přerušíme suprarenální žíly.

Jak již bylo zmíněno, chirurg by měl informovat anesteziologa o podvazu žíly u pacientů s feochromocytomem, neboť může dojít k poklesu krevního tlaku, které vyžaduje podání volumexpanderů nebo i vazopresorických látek.

#### **4.4.4 Komplikace**

**Peroperační komplikace** se týkají cirkulačních změn. Při neopatrné manipulaci s patologicky změněnou nadledvinou dochází k vyplavení katecholaminů a následně hypertenzní reakci. Naopak k hypotenzii může vést vlastní přerušování hlavní suprarenální žíly, předávkování hypotenziv během výkonu nebo opožděné vysazení hypotenziv po eliminaci zdroje katecholaminů. Nekontrolované krvácení může být rovněž příčinou hypotenze.

**Pooperační komplikace** mohou být opět spojené s přetrvávající hypertenzí, kdy je nutno pátrat po reziduální tkáni feochromocytomu a je nezbytné odstranit všechny jeho zbytky.

#### 4.4.5 Parciální adrenalectomie

Parciální adrenalectomie je operační výkon na nadledvině, zachovávající tumorem nepostíženou funkční tkáň nadledviny. Jeho bezpečnost byla ověřena na souboru nemocných s hyperaldosteronismem (Nakada, 1995). Parciální adrenalectomie je proveditelná rovněž laparoskopicky, jak ukazují i naše zkušenosti (Študent, 2002). Zvážení této adrenal-sparing surgery přichází v úvahu zvláště u funkčně solitárních nadledvin. Přínos tohoto výkonu není dosud objasněn při druhostranné normálně funkční nadledvině (Gross, 1991).

### 4.5 Laparoskopická adrenalectomie

Rychlý rozvoj a dostupnost laparoskopické techniky umožnil provádět adrenalectomii laparoskopicky. Nyní se stává metodou volby. Laparoskopická adrenalectomie byla poprvé prezentována Gagnerem v roce 1992. Mnoho dalších autorů poté uvádělo své výsledky a prezentovalo přednosti laparoskopické adrenalectomie před otevřeným výkonem.

Bylo popsáno poměrně mnoho laparoskopických přístupů k nadledvinám. Nejběžnější z nich jsou laterální transabdominální přístup, přední transabdominální přístup, laterální retroperitoneální a zadní retroperitoneální přístup. Každý z těchto přístupů má své specifické výhody a nevýhody. Znalost chirurgické anatomie a pečlivá operační technika jsou důležitým předpokladem úspěšného provedení laparoskopické adrenalectomie, se zachováním principu minimální invazivity.

#### 4.5.1 Indikace

Laparoskopická adrenalectomie je efektivní a spolehlivá technika pro odstranění solidní nadledvinové tkáně. Hormonálně aktivní tumory, včetně adenomů produkujících aldosteron, glukokortikoidy, androgeny nebo estrogenu, a středně velké solitární feochromocytomy lze bezpečně odstranit laparoskopicky. Rovněž bilaterální hyperplazie nadledvin může být ve vybraných případech léčena laparoskopicky.

Hormonálně neaktivní tumory větší než 3 cm na CT snímcích, s prokazatelným nárůstem objemu, a tumory větší než 4 až 5 cm jsou podle recentních názorů vhodné k laparoskopickému řešení (Janetschek). V případě, že radiologické vyšetření budí podezření na maligní etiologii expanze, rozhoduje zkušenost a dovednost operátora o indikaci laparoskopie. Specifická anatomie cévního zásobení tumoru a vztah k okolním orgánům jsou důležité při zvažování laparoskopické adrenalectomie.

Dosud neexistuje shoda, jaký je velikostní limit pro laparoskopickou adrenalectomii. Je jisté, že s velikostí tumoru narůstají technické potíže a zvyšuje se i operační riziko. Větší tumory jsou spojeny s rizikem malignity.

Gagner v roce 1997 prezentoval odstranění tumoru o průměru 14 cm. Jeho limit k indikaci laparoskopické adrenalectomie představují expanze velikosti do 15 cm. Brunt a spolupracovníci doporučují zvýšenou obezřetnost u laparoskopické adrenalectomie u tumorů větších než 6 cm. Neexistuje jednoznačné doporučení, do jaké velikosti tumoru nadledviny je možná laparoskopická adrenalectomie, ale u tumorů větších než 6 cm by měla být indikace laparoskopie posuzována uvážlivě na individuální bázi. Je nutno brát v úvahu stupeň obtížnosti, předpokládanou dobu operačního výkonu, přítomnost aberantních cév a potenciální riziko maligní invaze.

#### 4.5.2 Absolutní kontraindikace laparoskopické adrenalectomie

Absolutní kontraindikací jsou:

- invazivní kortikální karcinom nadledviny vyžadující en bloc resekci ledviny a perinefritického tuku, sleziny, ocasu pankreatu, bránice a lymfatických uzlin,
- v těhotenství by se hormonálně aktivní nadledvinové tumory neměly odstraňovat laparoskopicky,
- mnohočetné feochromocytomy s jasně maligním chováním nebo postižením lymfatických uzlin.

#### 4.5.3 Relativní kontraindikace laparoskopické adrenalectomie

Relativní kontraindikace představují:

- stavy po intraabdominálních traumatech nebo chirurgických výkonech,
- morbidní obezita,
- koagulopatie,
- velké feochromocytomy,
- předchozí trauma nebo operace sleziny, jater, ledviny nebo ocasu pankreatu mohou předem vyloučit bezpečnou laparoskopickou operaci,
- četné srůsty mohou limitovat operátěrovu schopnost získat adekvátní pracovní prostor, přehled o cévních strukturách a bezpečnou disekci a odstranění tumoru nadledviny.

Morbidní obezita může vyžadovat zvýšený intraabdominální insuflační tlak pro dostatečný pracovní prostor. Tento vyšší intraperitoneální tlak může bránit venóznímu návratu krve. Velké množství retroperitoneálního tuku rovněž přispívá k obtížnosti disekce. Navíc u pacientů se silnou břišní stěnou nemusí být délka nástrojů dostatečná pro preparaci pod bránici. Feochromocytomy jsou spojovány s častější incidencí konverze, neboť tyto tumory bývají větší než ostatní funkční kortikální adenomy. Bezpečné odstranění feochromocytomů vyžaduje minimální manipulaci s nadledvinou, aby se předešlo vyplavení katecholaminů s asociovanou hypertenzní krizí a kardiálními arytmiemi. V sérii 97 feochromocytomů, publikované Gagnerem, se 60 % postoperačních komplikací objevilo při odstraňování 25 feochromocytomů. Peroperační hypertenze se objevila v 56 % z těchto 25 případů.

#### 4.5.4 Laterální transperitoneální přístup

Tato technika je často zmiňována v odborné literatuře, pravděpodobně pro své jasné výhody. Zkušení laparoskopisté mají poměrně značné zkušenosti v identifikaci, preparaci a mobilizaci intraabdominálních orgánů. Lze snadno rozpoznat v dutině břišní celou řadu orientačních bodů, které usnadňují preparaci. Pacient je uložen v poloze na boku. Gravitace pomáhá odsunout mobilizovanou slezinu či játra tak, aby bylo umožněno plné obnažení nadledviny. Dostatečný přístup umožňuje disekci velkých adrenálních tumorů. Při adrenalektomii pro feochromocytom tento přístup umožňuje operatérovi klipovat či ligoval nadledvinové cévy jen s minimální manipulací a retrakcí tumoru. Navíc transperitoneální přístup umožňuje přístup k sousedním orgánům.

Výhodnou se jeví možnost z tohoto přístupu provést další výkon na ipsilaterální straně (excizi, marsupializaci cisty) i kontralaterální adrenalektomii. Rovněž se snadněji vyhneme neúmyslným poraněním sousedních orgánů. Souhrně lze říci, že transabdominální přístup představuje univerzálnější a snadnější metodu, a to i pro méně zkušeného laparoskopistu, než retroperitoneální přístup. Nevýhody toho přístupu zahrnují problémy s rozrušováním srůstů u pacientů s nitrobřišními lézemi, zvláště u pacientů po předchozích výkonech.

#### 4.5.5 Přední transperitoneální přístup

Přední transperitoneální přístup není příliš často prezentován v literatuře. Lee a Chung preferují přední transperitoneální přístup, kdy je pacient uložen v poloze na zádech s abduktovanými nohama a podloženou lumbární páteří. Přístup k nadledvinám za relativně malého pracovního prostoru je poměrně obtížný při srovnání s laterálním transabdominálním přístupem. Navíc jsou nezbytné různé přídavné retraktory. Chirurg pracuje proti gravitaci a musí stále silou tahat za orgán, místo aby jej uvolňoval od jiných struktur. Jiným problémem je skutečnost, že tzv. lůžko nadledviny je při této pozici nejnižší, takže krev, irigační tekutina zůstávají na spodině a znepráhledňují operační pole a tím se prodlužuje operační čas. Nicméně výhodou tohoto přístupu jsou jasné anatomické vztahy a možnost provedení bilaterální adrenalektomie.

#### 4.5.6 Příprava k laparoskopické adrenalektomii

Den před výkonem má nemocný tekutou dietu, vhodné je klyzma, k prevenci embolie elastické punčochy a miniheparinizace. Výkon provádíme vždy v endotracheální anestezii. Je výhodné zavést nazogastrickou sondu k dekompresi žaludku. Před výkonem rovněž zavádíme katetr do močového měchýře, ke sledování diurézy během výkonu i po něm.

Pacient je uložen v semilumbotomické poloze, strana s tumorem je elevovaná. Stůl je lehce „zlomený“, paže a ruce musejí být chráněny proti otlakům. Kůže je dezinfikována běžným dezinfikčním prostředkem, ale nejen v místě předpokládaných vpichů, ale od brada-vek až po symfýzu, a to celá břišní stěna, vzhledem k možné konverzi.



#### 4.5.7 Pravostranná transperitoneální adrenalektomie

První troakar je umístěn ve střední linii těsně nad pupkem. Neprve je po kožní incizi zavedena Veressova jehla, insuflován CO<sub>2</sub> do dutiny břišní, tlak je stanoven na 14 mm Hg sloupce. Poté zaveden vlastní 10mm troakar a endokamera. Dutina břišní je přehlédnuta 30stupňovou optikou (obr. 10 barevné přílohy). Po ukončení aspekce dutiny břišní je pacient i se stolem nakloněn do lumbotomické polohy, pravým bokem nahoru. Následuje zavedení dalších 3 troakarů. Umístění troakarů je závislé na zvyklostech a zkušenostech operátéra. Dva troakary jsou umístěny asi 2 cm distálně pod 12. žebrem, ve střední a přední axilární linii. Tyto troakary jsou užívány k zavedení vlastních operačních nástrojů (5 mm pro grasper, 10 mm pro nůžky, disektor, harmonický skalpel a nasazení endoklipů na odstupující nadledvinové vény). Třetí troakar je umístěn ve střední klavikulární čáře, mezi okrajem 12. žebra a pupkem. Je určen pro laparoskopickou 30stupňovou optiku. Jaterní retraktor je poté zaveden v uvolněném troakaru nad pupkem.

Následuje zraková kontrola dutina břišní, identifikace eventuálních srůstů nad operační oblastí nebo jiných anomálií. Adheze, které znemožňují přístup do oblasti s nadledvinou, jsou přerušeny. Většinou není nutná mobilizace colon ascendens nebo hepaticální flexury. Obnažení oblasti pravé nadledviny je závislé na dostačující mobilizaci jater. K tomu je nutné přerušení triangulárního ligamenta, k usnadnění mediální retrakce jater. Retraktor je umístěn tak, aby se vytvořil prostor mezi játry a boční stěnou těla. Zbývající část triangulárního ligamenta, přední a zadní koronární ligamentum jsou nastříhnutá tak, aby se uvolnil pravý lalok jater od diafragmy, tím je obnažena celá podjaterní krajina. Mobilizace jater pokračuje mediálně a laterálně, dokud není identifikována vena cava inferior.

Zadní část pravého jaterního laloku může adherovat ke kapsle nadledviny či k vena cava inferior. V této situaci je nejprve identifikována vena cava inferior nad renálním hilem. Duodenum (jeho druhá část) je mobilizováno mediálně, abychom obnažili renální hilus. Dále postupujeme kraniálním směrem podél vena cava inferior, abychom uvolnili pravý jaterní lalok. Identifikujeme a podle potřeby přerušujeme či zachováme akcesorní jaterní vény. Při pečlivé preparaci podél laterálního okraje vena cava inferior identifikujeme hlavní nadledvinovou žílu. Po její dostatečné izolaci nasazujeme na odstup z dolní duté žíly nejméně 2 endoklipy, další na stranu nadledviny. Poté ji ostře nůžkami přerušujeme. Alternativně lze užít vaskulární in-line stapler k přerušení a rozdělení pravé nadledvinové žíly.

Arteriální větvě zásobující nadledvinu jsou většinou malé, takže můžeme použít s výhodou k uvolnění nadledviny harmonický skalpel. Mohou se však vyskytnout i arterie s větším průměrem, vhodné k použití endoklipů. Uvolňování nadledviny poté pokračuje kraniálně, směrem k bránici. Identifikujeme arteria et vena phrenica inferior, které přerušujeme dle jejich velikosti buď mezi endoklipy či harmonickým skalpelem. V této fázi se nedoporučuje pokračovat v uvolnění laterálního okraje nadledviny. Dokud je nadledvina

fixována kraniálně a laterálně, můžeme celkem s přehledem preparovat cévy vycházející z renálního hilu. Často širší arterii suprarenalis inferior, vycházející z arteria renalis dextra, lze snadno identifikovat a je vhodné ji přerušit mezi dvěma endoklipy. V této fázi operačního výkonu, při preparaci arteria suprarenalis inferior, se musíme vyhnout poškození renálního hilu. Jakmile je dolní pedikl přerušen, nadledvina může být snadno mobilizována. Použijeme k tomu grasper k zachycení Gerotovy fascie, překrývající nadledvinu. K přerušení Gerotovy fascie mezi nadledvinou a ledvinou použijeme buď elektrokauter (nůžky nebo háček), anebo harmonický skalpel. Malé cévy z okolního tuku k nadledvině mohou být přerušeny koagulací. Nadledvina je kompletně uvolněna kromě avaskulární laterální části, která je však snadno oddělitelná.

#### 4.5.8 Levostranná transperitoneální adrenalectomie

Pro odstranění levé nadledviny je pacient uložen na pravý bok do semilumbotomické polohy. Po zavedení supraumbilikálního troakaru jsou dva přídatné troakary zavedeny asi 2 cm pod okraj žebra v přední a střední axilární čáře (obr. 11 barevné přílohy).

Třetí troakar může být zaveden ve střední klavikulární čáře, 3 až 4 cm proximálně. Velikost troakarů odpovídá jako vpravo velikosti nástrojů, které chirurg bude potřebovat během výkonu. Nejprve provádíme diagnostickou laparoskopii, identifikujeme eventuální adheze, které mohou limitovat přístup do levého horního kvadrantu. Pokud získáme aspoň základní orientaci v dutině břišní, lze provést jejich disekci elektrokauterem či harmonickým skalpelem. Operátor by měl identifikovat slezinu, levý lalok jaterní, lienální flexuru, sestupný tračník a levou ledvinu. Vlastní preparace začíná mobilizací lienální flexury, která padá vlastní vahou mediálně. Následuje dokončení mobilizace sleziny, tzn. oddělení od Gerotovy fascie a stěny tělní.

Laterální splenická ligamenta mohou být uvolněna až k úrovni gastrického fundu. Pokud se daří slezinu řádně uvolnit, lze ji odsunout mediálně tak, aby nepřekážela při další preparaci, bez nutnosti použití dalšího nástroje (retraktoru). Pokud se to nezdaří, je nezbytné zavedení dalšího troakaru (10 mm) pro retraktor k odsunutí sleziny kraniálně.

Na horním okraji nadledviny identifikujeme vasa frenica inferior, pokud jsou mohutnější, přerušujeme je endoklipy, gracilnější cévy lze přerušit harmonickým skalpelem. Následuje disekce mediální strany nadledviny kaudálním směrem, přerušujeme drobné arterie jdoucí z aorty, opět buď endoklipy či harmonickým skalpelem. Použitá metoda zase závisí na velikosti tepénky a rovněž na zkušenosti operátora.

Po uvolnění mediální strany je již snadno viditelná levá nadledvinová žíla ústící do levé renální žíly. Po jejím dokonalém vypreparování se běžně přeruší mezi endoklipy.

Nepřijemné krvácení mohou způsobit akcesorní drobné žíly mezi levou renální žílou a nadledvinou, ty je nutné rovněž identifikovat a ošetřit. Poměrně často se vyskytují drobné tepénky odstupující přímo z levostranné art. renalis a zásobující nadledvinu, často jsou schovány za renální žílou v ledvinném hilu. Nezbytné je přerušení s velkou pečlivostí, ji-

nak způsobí nepříjemné krvácení. Zbývající laterální část nadledviny lze uvolnit již většinou bez větších komplikací za použití harmonického skalpelu.

Po kompletním uvolnění nadledviny je preparát uložen do orgánového lapsaku a vpíchem po supraumbilikálním trokaru vytažen ven.

#### 4.5.9 Retroperitoneální přístup

Retroperitoneální přístup může mít podle některých autorů řadu výhod (Munch, 1994). U pacientů, kteří již měli v minulosti několik nitrobršních výkonů, může být další transabdominální přístup riskantní a zatížen komplikacemi. Retroperitoneální přístup vylučuje, při neotevření dutiny břišní, pooperační střední komplikace včetně minimálního rizika prologovaného ileózního stavu a bakteriální kontaminace. Operatér nachází ve většině případů operační pole bez srůstů, adhezí a jizevnatých tkání. Eventuální pooperační kolekce tekutiny je jen v retroperitoneálním prostoru.

Na druhou stranu je pracovní prostor v retroperitoneu limitovaný. S tím souvisí menší pracovní prostor a omezený počet troakarů, které můžeme použít. Abychom omezili křížení nástrojů a zvětšili pracovní prostor, je nezbytná mobilizace peritonea mediálně. V roce 1992 Gaur popsal balónkovou disekci retroperitoneálního prostoru k získání většího prostoru v retroperitoneu, k lepší vizualizaci retroperitonea. Tato práce zásadní měrou zvýšila zájem o retroperitoneální laparoskopii.

Po uvedení do celkové anestezie je pacient uložen do lumbotomické polohy, včetně chránění brachiálního plexu a fixace horní končetiny před poškozením z útlaku. Krajina ledviny je elevována a stůl je zlomen tak, aby se prostor mezi posledním žebrem a lopatou kosti kyčelní co nejvíce rozevřel. Po dezinfekci rány je provedena iniciální 2 cm incize pod hrotem 12. žebra. Svalové vrstvy m. obliq. externus, m. obliq. int. a m. transversus abdominis jsou tupě rozhrnuty. Digitálně je poté postupováno v retroperitoneu, peritoneum je odsunuto mediálně ve snaze vytvořit prostor, buď hned vhodný pro vlastní výkon, nebo aspoň minimální prostor pro balónkový disektor. V případě použití balónkové disekce lze použít komečně vyráběné balonky. Jejich cena je však vysoká, takže i na pracovištích v ekonomicky vyspělých zemích se používá prostřední prst chirurgické rukavice, která je nasazena na tužší katetr. Balónek je po zavedení naplněn 500 až 1000 ml fyziologického roztoku, náplň je ponechána minimálně 5 minut, kvůli hemostáze. Balónek je poté vypuštěn a vytažen. Pokud pracovní prostor není dostatečný, je možné jej opět digitálně upravit. Následuje buď bezprostřední vsunutí kanyly a po dotažení okrajů kůže stehem insuflace CO<sub>2</sub>, nebo s výhodou digitální kontroly zavedeme další pracovní troakary, které rozmístíme tak, aby se vzájemně nekřížily.

#### 4.5.10 Operační taktika a technika

Většina operatérů preferuje transperitoneální přístup. Přehledný anatomický přístup je jeho největší výhodou. Někteří operatéři však dávají přednost retroperitoneálnímu přístupu, neboť nemusí mobilizovat nitrobršní orgány.

V celkové anestezii, v poloze na zádech, zavedeme krátkou incizí pod pupkem Veressovu jehlu a plníme dutinu břišní CO<sub>2</sub> na tlak 15 mm Hg sloupce. Poté zavedeme 10mm troakar pro endokameru. Operatér většinou pracuje s grasperem a s endoskopickými disekčními nůžkami zavedenými 5mm troakary. Troakary 10/12 mm jsou nezbytné pro zavedení aplikátoru endoklipů, tj. laparoskopických cévních staplerů a retraktoru na játra či slezinu. Po kompletním uvolnění nadledviny je tumor uzavřen do speciálního igelitového sáčku na vytažení tumoru (lapsaku) a po dilataci vpichu vytažen podél troakaru.

#### 4.5.11 Komplikace

Jsou stejné jako u otevřeného výkonu, tzn. prudké změny krevního tlaku, peroperačně způsobené manipulací s endokrinně aktivním tumorem. Závažné krvácení rovněž komplikuje laparoskopický výkon, při nechtěné perforaci peritonea dochází k úniku insulovaného oxidu uhličitého do dutiny břišní a poté se manipulační prostor v retroperitoneu ještě zmenší.

#### 4.6 Roboticky asistovaná laparoskopická adrenalectomie

Při použití S-typu da Vinci (Intuitive Surgical) robotického systému se nejčastěji využívá transperitoneální boční přístup. Pacient je umístěn v poloze na boku v 20° obrácené Trendelenburgově poloze. Robotické troakary jsou zavedeny pod optickou kontrolou. Během výkonu chirurg sedí u operační konzoly, z které řídí pohyby operačních ramen, zatímco asistent zůstává u operačního stolu a pomáhá chirurgovi pomocí laparoskopických nástrojů. Dále je výkon obdobný jako u laparoskopické adrenalectomie.

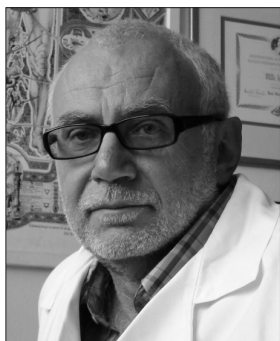
Práce hodnotící robotickou versus laparoskopickou adrenalectomii shledávají vyšší peroperační morbiditu u robotických výkonů, přibližně stejnou délku výkonu a pobytu v nemocnici. Finanční náklady při užití robota jsou však až o 30 % vyšší. Závěrem tohoto hodnocení je, že laparoskopická adrenalectomie je ve srovnání s robotickou lepší z hlediska proveditelnosti, nemocnosti a nižších finančních nákladů (Morino, 2004).

#### Literatura

1. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. London, Samuel Highley, 1855.
2. Berber E, Mitchell J, Milas M, et al.. Robotic posterior retroperitoneal ; adrenalectomy. Operative technique. Arch Surg 2010;145: 781–784.
3. Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. Surg Clin North Am.1991;76:523–537.
4. Gill IS, Schweizer D, Nelson D. Laparoscopic versus open adrenalectomy in 210 patients: Cleveland Clinic experience with 210 cases. J Urol suppl., 1999;161:21( abstract 70).
5. Guazzoni G., Cestari A., Montorsi F, et al. Laparoscopic treatment of adrenal diseases : 10 years on. BJUI. 2004; 93: 221–227.

6. Morino M, Beninca G, Giraudo G, et al. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc.* 2004; 18: 1742–1746.
7. Nehes MA, Ruan DT. Minimally invasive adrenal surgery: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(3): 193–197.
8. Janetckek G, Finkenstedt G, Gasser R et al. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma. Adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol.* 1998; 160: 330–4.
9. Student V, Fiala R, Zatura F, Kolar Z, Frysak Z, Vomacka J. Transperitoneal laparoscopic vs open adrenalectomy for adrenal tumors: a comparative study. *BJU International.* 2004;94:296–297.
10. Študent V., Belej K., Vidlář A., Hartmann I., Zátura F. Laparoskopická parciální adrenalectomie pro feochromocytom. *Česká Urologie.* 2001; 5: 28–31.
11. Walther M CM, Keiser HR, Choyke PL, et al: Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. *J Urol.* 1999;161:395–398.

## Curriculum vitae



### **MUDr. Jiří Gatěk, Ph.D.**

**Studium:** 1974 Univerzita Palackého Olomouc, lékařská fakulta, 2003 doktorandské studium Ph.D. Masarykova universita Brno, lékařská fakulta.

**Zaměstnání:** od roku 1990 Nemocnice Atlas, Zlín, přednosta chirurgického oddělení.

**Zahraniční studijní pobyty:** Yonsei University Seoul, M.D. Anderson Cancer center Houston, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York, Institute Curie Paris France, National Cancer Center Tokyo, St. George Hospital Sydney, University of New South Wales Sydney, H. Lee

Moffitt Cancer Center Tampa, AKH Vienna.

**Pedagogická činnost:** Odb. as. – Humanitní fakulta, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně od roku 2004, Externí lektor Lékařská fakulty Masarykovy univerzity, I. chirurgická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně.

**Členství v českých lékařských organizacích:** Česká chirurgická společnost ČLS JEP od roku 2008 – člen výboru, od roku 2009 předseda mamologické sekce České chirurgické společnosti ČLS JEP.



### **prof. MUDr. Petr Bachleda, CSc.**

Přednosta II. chirurgické kliniky FNOL a LFUP v Olomouci. Absolvent LF UP v Olomouci 1979, atestace I. a II. stupně z chirurgie, atestace z cévní chirurgie, 33 let všeobecná (+ chirurgie krku), 26 let cévní a transplantační chirurgie.

**Pedagogická činnost:** Od r. 1988 dosud LF UP Olomouc, výuka chirurgie na I. nebo II. chirurgické klinice, školitel 8 studentů postgraduálního studia (6 studium ukončilo).

**Vědecko-výzkumná činnost:** Hlavní řešitel nebo spoluřešitel 5 grantů (IGA, GA), výzkumný záměr MSM 2004 – hlavní řešitel.

**Odborné stáže se zaměřením na cévní a transplantační chirurgii:** IKEM Praha; Klinika všeobecné a transplantační chirurgie Essen a Klinika cévní chirurgie a ledvinných transplantací Düsseldorf; AKH Vídeň; Medizinische Hochschule Hannover.

**Publikační a přednášková činnost:** 140 publikací (autor a spoluautor); 2 monografie; spoluautor 3 monografií; 954 citací (278 SCI); 280 přednášek (autor a spoluautor).

**Členství ve vědeckých společnostech:** Česká chirurgická společnost, Česká kardiovaskulární společnost, Česká transplantační společnost (místopředseda výboru).



**Prof. MUDr. Jiří Klein, PhD., FETCS**

**Atestace I. stupně** z oboru chirurgie: 1990

**Atestace II. stupně** z oboru chirurgie: 1995

**Postgraduální doktorandské studium (Ph.D.):** 2000 (Mediastinální lymfadenektomie při resekci plic pro karcinom)

**Atestace z plicní chirurgie:** 2001

**Habilitace:** 2002 (Chirurgické postupy při řešení krvácivých komplikací portální hypertenze)

**Specializační zkouška z chirurgické onkologie:** Paříž, Francie, 2005

**Jmenování profesorem:** 2007

**Specializační zkouška z kardiovaskulární a hrudní chirurgie FETCS** (Fellow of the Board of Thoracic and Cardiovascular Surgeons: Krakow, Polsko, 2009)

**Specializační zkouška z onkochirurgie:** 2012

**Pracovní zařazení:** I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc – od roku 1987 (sekundární lékař – profesor, úvazek 0,1) doposud. Onkologická klinika FN a LF UP Olomouc od roku 2012 – (profesor, úvazek 0,1) doposud.

KNTB Zlín, a.s., primář chirurgického oddělení – od roku 2009 doposud.

**Specializace:** Hrudní chirurgie, onkologická chirurgie, abdominální chirurgie, mini-invazivní chirurgie, chirurgie portální hypertenze.



**Doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.**

**Současné zaměstnání:** Přednosta Urologické kliniky FN Olomouc

**Dřívější zaměstnání:** 1984–1986 ÚVN Praha-Střešovice, urologické oddělení, lékař – civilní zaměstnanec

1986–1991 Fakultní nemocnice Olomouc, Urologická klinika – sekundární lékař

1991–2006 Lékařská fakulta UP Olomouc, odborný asistent, vedoucí oddělení

Od roku 1992 se věnuje miniinvazivní chirurgii v urologii, zejména laparoskopii, kterou rozšířil v urologii v ČR, od roku 2009 vedoucí Univerzitního robotického centra ve FN Olomouc.

**Kvalifikace:** 1977–1983 všeobecné lékařství, Lékařská fakulta UP Olomouc; 1986 atestace z urologie I. stupeň; 1991 atestace z urologie II. stupeň; 1996–1999 doktorandský studijní program – Ph.D.; 2005 jmenován docentem pro obor chirurgie

**Členství v odborných lékařských společnostech:** 1986 až dosud člen ČUS (Česká urologická společnost); 1986 až dosud Evropská urologická asociace – člen; 1996 až dosud Česká transplantační společnost, 2011 až dosud předseda České robotické společnosti ČLS JEP