

1  
2016/155

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## Z OBSAHU:

Populační screening kolorektálního karcinomu v České republice [Zavoral M. et al.](#)

Nové zobrazovací metody v endoskopické diagnostice nádorů trávicího ústrojí [Špičák J.](#)

Onemocnění horní části trávicího traktu: zhoubná onemocnění foregutů [Duda M. et al.](#)

Maligní biliární obstrukce [Hucl T. et al.](#)

Karcinom pankreatu – současný efektivní diagnosticko-terapeutický postup [Ryska M.](#)

Časná detekce sporadického karcinomu pankreatu [Frič P. et al.](#)

Za profesorem Vratislavem Schreiberem [Škrha J.](#)

# 12<sup>th</sup> International Congress of Cell Biology

Exploring Cellular Structure and Function

[www.iccb2016.org](http://www.iccb2016.org)

Submit Your Abstract and Register Online **NOW!**

July 21–25, 2016, Prague, Czech Republic  
Prague Congress Centre

## KEYNOTE LECTURES

- Betzig Eric Imaging life at high spatiotemporal resolution  
Chalfie Martin Determining neuronal cell fate in *C. elegans*  
Cossart Pascale What bacteria – in particular *Listeria* – have learnt to cell biologists  
Gall Joseph Giant chromosomes and deep sequences: what the amphibian oocyte tells us about transcription  
Goldman Robert Intermediate filament networks are systems integrators in mammalian cells  
zur Hausen Harald Bovine milk and meat as risk factors for human diseases  
Simons Kai The dynamic organisation of cell membranes  
Walter Peter From protein folding to cognition: the serendipitous path of discovery

## SYMPOSIA LECTURES

- Almouzni Geneviève Shaping chromatin in the nucleus, key architects  
Bártek Jiří Genome integrity maintenance: mechanisms and relevance for cancer and aging  
Baumeister Wolfgang Structural biology in a cellular context  
Di Fiore Pier Paolo The Numbp53 axis connects asymmetric cell division and tumor suppression in mammary stem cells  
Gasser Susan Heterochromatin and its crucial role in genome maintenance  
Grosveld Frank Transcription and the dynamics of the 3D structure of the genome  
Heald Rebecca Mechanisms of mitosis and size control in *Xenopus*  
Hetzer Martin How the nuclear membrane controls genome function  
Hirokawa Nobutaka Kinesin superfamily molecular motors, KIFs: from regulation of neuronal functions and development to diseases  
Hořejší Václav Immunoreceptor signaling  
Humphries Martin Regulation of cell adhesion through the cell cycle  
Jacobs Howy Maintenance of mitochondrial fidelity  
Leptin Maria Subcellular and supracellular mechanisms of cell morphogenesis  
LeRoith Derek The role of GH/IGF-I axis in the regulation of glucose metabolism and its disturbances  
Lin Haifan Uniting the genome: multifaceted roles of the Piwi-piRNA pathway in the germline  
Martienssen Rob Epigenetic reprogramming and small RNA  
Mayor Satyajit Active control of cell membrane composition  
McKnight Steven A solid state conceptualization of information transfer from gene to message to protein  
Misteli Tom Deep imaging to see the genome  
Nigg Erich Impact of centrosome aberrations on microcephaly and cancer  
Oren Moshe The fifty shades of p53  
Peters Jan-Michael How cohesin controls sister chromatid cohesion and chromatin structure  
Silver Pamela Designing biology – from basic cell biology to application

- Vandenabeele Peter Role of RIPKs in life and death decisions  
Wang Xiaodong Biochemical pathways of cell death  
Watt Fiona Studying epidermal stem cells at single cell resolution  
Yoshimori Tamotsu Autophagy: its molecular basis and anti-disease function  
Zerial Marino Molecular mechanisms of endosome biogenesis and fusion

## SPECIAL LECTURES

- Bertuzzi Stefano The curious incident of the translational dog that didn't bark. Where is cell biology going? Where will a PhD in science take you?  
Mattaj Iain Promoting excellence by choice; EMBL and international life science collaboration

## MINISYMPOSIA TOPICS

- Cell biology of host-pathogen interactions  
Mechanisms of intracellular trafficking  
Epigenetic control of cell fate  
Microtubule organization in health and disease  
Lamins and chromatin during development and ageing  
Emerging technologies for cell biology  
DNA replication, repair and recombination  
Pluripotent stem cells  
Chromosome segregation and aneuploidy  
Nuclear periphery  
Shaping the cell  
Host cells and vector borne pathogens  
Tissue microenvironment under physiological condition and disease  
Neurons meeting glia in the brain plasticity, disease and therapy  
Dynamics of the gene expression machinery  
Centrioles, centrosomes and cilia: function and dysfunction  
Chromatin plasticity and nuclear architecture  
Cell adhesion dynamics in tissue organization  
Cell biology and nanomedicine  
Plant development and adaptation  
Non-coding RNAs in health and disease  
Structural biology  
Cancer cell biology  
Cell signalling/Systems and computational biology  
Cell biology of metabolic diseases

(Peter Šebo + Pascale Cossart)  
(Daniela Corda + Margaret Robinson)  
(Guoliang Xu + Petra Hájková)  
(Mónica Bettencourt-Dias + Pavel Dráber)  
(Roland Foisner + Tomáš Vomastek)  
(Alasdair Steven + Stanislav Kmoch)  
(Cristina Cardoso + Eva Bártová)  
(Alexey Tomilin + Aleš Hampl)  
(William Earnshaw + Iain Cheeseman)  
(Yosef Gruenbaum + Ohad Medalia)  
(Buzz Baum + Tomáš Mazel)  
(Libor Grubhoffer + Marshall Bloom)

(Hernandes Carvalho + Karel Smetana Jr.)  
(Marko Brankatschk + Miloš Pěkný)  
(David Tollervey + Thoru Pederson)

(Jordan Raff + Renata Basto)  
(Evi Soutoglou + Eran Meshorer)  
(Carien Niessen + Corinne Albigès-Rizo)  
(Gareth Griffiths + Arwyn Jones)  
(Jiří Friml + María-Carmen Risueño)  
(Claus Azzalin + Štěpánka Vaňáčková)  
(Ueli Aebi + Christian Spahn)  
(Elias Campo + Marek Trněný)  
(Marino Zerial + Philippe Bastiaens)  
(Derek LeRoith + Martin Haluzik)

ONLINE ABSTRACT SUBMISSION & REGISTRATION OPENED

→ < [info@iccb2016.org](mailto:info@iccb2016.org) >

EXHIBITION & SPONSORSHIP REQUESTS

→ < [sponsorship@iccb2016.org](mailto:sponsorship@iccb2016.org) >

Oral Abstracts Submission Deadline March 31, 2016

Poster Abstracts Submission Deadline May 15, 2016

Early Registration Deadline April 30, 2016

Sponsors' Enrolment Deadline March 31, 2016

Exhibition Space Booking Deadline April 30, 2016

More information at [www.iccb2016.org](http://www.iccb2016.org)

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## VEDOUcí REDAKTOR

**MUDr. Petr Sucharda, CSc.**

III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

## REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.  
předseda redakční rady  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.  
Ústav biofyziky 1. LF UK  
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,  
Ústřední vojenská nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní  
medicíny (KARIM) 2. LF UK FNM a IPVZ  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber  
Ordinace praktického lékaře pro dospělé  
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.  
II. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.  
Osteocentrum LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH  
Kancelář WHO v ČR  
Rytiřská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.  
Farmakologický ústav 2. LF UK  
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA  
Klinika dětské a dospělé ortopedie  
a traumatologie 2. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.  
Ústav klinické biochemie a laboratorní  
diagnostiky 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## OBSAH

Sucharda P. Úvodník .....	5
Zavoral M. Gastrointestinální onkologie – prevence, diagnostika i léčba .....	6
<b>Původní práce</b>	
Zavoral M. et al. Populační screening kolorektálního karcinomu v České republice .....	7
Bunganič B. et al. Vyšetření mutace KRAS v EUS-FNA preparátech pacientů s tumorem pankreatu .....	48
Hříbek P. et al. Prognostický význam ART skóre u pacientů s intermediárním hepatocelulárním karcinomem .....	52
<b>Přehledové články</b>	
Špičák J. Nové zobrazovací metody v endoskopické diagnostice nádorů trávicího ústrojí .....	13
Duda M. et al. Onemocnění horní části trávicího traktu: zhoubná onemocnění foregutů .....	23
Hucl T. et al. Maligní biliární obstrukce .....	30
Ryska M. Karcinom pankreatu – současný efektivní diagnosticko-terapeutický postup .....	38
Frič P. et al. Časná detekce sporadického karcinomu pankreatu .....	44
<b>Osobní zprávy</b> .....	56
<b>Aktuality</b> .....	58

## CONTENTS

Sucharda P. Editorial .....	5
Zavoral M. Gastrointestinal oncology – prevention, diagnosis and therapy .....	6
<b>Original article</b>	
Zavoral M. et al. Population colorectal cancer screening in the Czech Republic .....	7
Bunganič B. et al. KRAS mutation assay on EUS-FNA specimens from patients with pancreatic mass .....	48
Hříbek P. et al. ART score prognostic significance in patients with intermediate hepatocellular carcinoma .....	52
<b>Review Articles</b>	
Špičák J. Novel imaging methods in endoscopic diagnosis of gastrointestinal tumors .....	13
Duda M. et al. Foregut diseases: foregut neoplasms .....	23
Hucl T. et al. Malignant biliary obstruction .....	30
Ryska M. Pancreatic cancer – current effective diagnostic and therapeutic approach .....	38
Frič P. et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer .....	44
<b>Personal News</b> .....	56
<b>News</b> .....	58

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Praha 2016

### ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/cls](http://www.prolekare.cz/cls)

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz) nebo +420 602 244 819



**Vedoucí redaktor:**  
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

**Redaktor:**  
Mgr. Martin Čermák

**Vydává: Česká lékařská společnost  
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

**Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.**  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

**Výroba a tisk**  
Ocean Design

**Inzerce:** ČLS JEP, z. s.  
Sokolská 31, 120 00 Praha 2  
tel.: +420 224 266 223  
e-mail: [nto@cls.cz](mailto:nto@cls.cz); [cзма@cls.cz](mailto:cзма@cls.cz)

**V ČR rozšiřuje:** Nakladatelství Olympia, s. r. o.  
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

**V SR:** Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.  
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA  
Infolinka: 0800 188 826, [www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)  
Email: [info@ipredplatne.sk](mailto:info@ipredplatne.sk), [objednavky@ipredplatne.sk](mailto:objednavky@ipredplatne.sk)

**Vychází:** 8krát ročně  
**Předplatné:** na rok pro ČR je 800,00 Kč,  
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává  
a objednávky předplatitelů přijímá:**  
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 296 181 805, e-mail: [nto@cls.cz](mailto:nto@cls.cz)

Rukopis byl předán do výroby 29. 1. 2016.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.  
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,  
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých  
procházejí zdvojeným recenzním řízením.  
Articles published in the Journal of Czech  
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

**Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:**  
[www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny)



# Na úvod nového ročníku

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 5

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,  
ještě před rokem bych začínal tento úvodník slovy „Dostává se Vám do rukou první číslo...“. Číslo tohoto, již 155. ročníku Časopisu lékařů českých, nejstaršího česky vydávaného odborného medicínského časopisu, už bude držet v rukou málokdo. Převzal jsem funkci vedoucího redaktora v okamžiku, který pro ČLČ představuje novou šanci. Je to poprvé od roku 1862, kdy všichni členové České lékařské společnosti J. E. Purkyně budou mít možnost přečíst si elektronicky šířené vydání, aniž by museli mít předplatné.

Tato nebývalá snadná dostupnost je jedním z předpokladů naplnění záměru předsednictva ČLS JEP, aby ČLČ byl časopisem vědeckým ve smyslu medicíny založené na důkazech, přístupným a zajímavým pro co nejširší okruh lékařské a vědecké obce. Ke splnění tohoto cíle vede jen jedna cesta: přísné nároky na obsahovou i formulační úroveň přijatých článků v kombinaci s aktivním výběrem renomovaných garantů tematicky zaměřených čísel. Chtěli bychom, aby v době, kdy lze i na domácí půdě očekávat vznik tzv. predátorských, pseudovědeckých časopisů, otiskujících za poplatek prakticky cokoli, představoval Časopis lékařů českých pro autory kvalitních původních prací i přehledných článků publikační možnost té nejvyšší domácí úrovně, s excerptací v renomovaných mezinárodních databázích včetně databáze PubMed a s indexací v seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum, vývoj a inovace Úřadu vlády ČR.

Inovace se nedotkne pouze čtenářů, ale i našich autorů a recenzentů. Společnost MeDitorial používá moderní redakční systém (s poněkud nemedicínským názvem Orel), do kterého autoři vloží jak text svého příspěvku, tak i všechny další potřebné údaje. V rámci tohoto systému, on-line, proběhne i recenzní řízení a veškeré opravy a korektury. Nemůže se tedy

stát, že by se článek někam ztratil nebo že by byly zaměněny různé verze. Od recenzentů nebudeme chtít, aby vypisovali, že má článek správnou stavbu a je napsán dobře česky – jejich úkolem bude posoudit aktuálnost, komplexnost a především vědecký charakter recenzovaných textů.

Dovolte mi závěrem krátké vyznání dvěma velkým osobnostem české medicíny. Nastoupil jsem na 3. interní kliniku (tehdy) Fakulty všeobecného lékařství a Fakultní nemocnice II v době, kdy byl Josef Marek čerstvým docentem a vedoucím lůžkového oddělení, na kterém jsem řadu let pracoval jako sekundární lékař. Ačkoli nás dělí přesně 20 let, docela hodně jsme se sblížili a poznal jsem jeho bezmeznou oddanost medicíně i ochotu věnovat každému pacientovi tolik času, kolik pro něj považoval za potřebné – byly doby, kdy končil ambulance dávno po desáté hodině večerní. Svůj návrh na jmenování profesora Marka Rytířem českého lékařského stavu považuji dodnes za to nejlepší, co jsem na společenském poli udělal. S profesorem Schreiberem jsem se naopak na klinice spíše jen potkával. Nevěnoval jsem se blíže endokrinologii, ale obdivoval jsem jeho brilantní přednášky i břitké příspěvky v diskusi. Nebyl z těch, kteří by kohokoli přehlíželi, ale přeci jen mladý sekundář bez velkých vědeckých ambicí, věnující se obezitě... Jeho „Dobrý, Sucharda, dobrý...“ po přednášce ve Spolku lékařů českých byla proto asi ta největší pochvala, jakou jsem kdy vyslechl. Dvě zdánlivě protikladné osobnosti, dvě velké postavy české vědy a klinické medicíny, které připomínáme v tomto čísle ČLČ. Časopisu, který byl s 3. interní klinikou propojen skoro dvě desetiletí osobou prof. MUDr. Jana Petráška, DrSc., vedoucího redaktora v letech 1985 až 2001. Je mi velkou ctí a závazkem, že mohu na tuto tradici nyní navázat.

**Petr Sucharda**

# Gastrointestinální onkologie – prevence, diagnostika i léčba

Miroslav Zavoral

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 6

Vážené čtenářky, vážení čtenáři, dostává se Vám do rukou první číslo Časopisu lékařů českých (ČLČ) v roce 2016, které je zaměřeno na gastrointestinální onkologii a bylo připraveno Společností pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP (SGO). SGO sdružuje specialisty z mnoha oborů, které se zabývají péčí o pacienty s nádory trávicího traktu (gastroenterologie, chirurgie, onkologie, radiodiagnostika a radioterapie, praktické lékařství). Tato společnost vznikla před čtyřmi roky, kdy dne 14. ledna 2011 proběhlo ustavující shromáždění v pražské Ústřední vojenské nemocnici, kterého se mimo jiné zúčastnili bývalý prezident Václav Havel a Dagmar Havlová, kteří patří mezi čestné členy společnosti. Jejich Nadace Vize 97 je významným podporovatelem SGO.

SGO se postupně rozvíjela jak v České republice (v současnosti má 120 členů), tak i na mezinárodní scéně, kde je členem Evropské společnosti pro digestivní onkologii (European Society of Digestive Oncology [ESDO]). Cílem společnosti je zlepšení péče o onkologické pacienty, a to informacemi pro odbornou i laickou veřejnost, screeningovými programy, dispenzárními doporučeními, pokroky v diagnostice a léčbě a v neposlední řadě podporou vzdělávání.

V prosinci 2015 proběhl 3. národní kongres o kolorektálním karcinomu (3NKKK), organizovaný ve dvouletých intervalech, jehož se zúčastnilo 300 odborníků. V listopadu tohoto roku se v Praze uskutečnil 1. národní kongres gastrointestinální onkologie s mezinárodní účastí. Pozvání již potvrdili přední čeští i zahraniční specialisté, mimo jiné prof. P. Sharma, hlavní propagátor metody radiofrekvenční ablace u pacientů s Barrettovým jícnem, nebo prof. N. Arber, expert v oblasti nádorů gastrointestinálního traktu (GIT). Již tradiční odbornou akcí jsou Postgraduální kurzy SGO, které se konají dvakrát ročně, ať už jako součást multioborového Jarního setkání v Lokti nebo národních kongresů organizovaných SGO (3NKKK byl již osmým takovým kurzem). V postgraduálním vzdělávání SGO podporuje výměnné stáže se zahraničními pracovišti. V roce 2015 proběhlo výběrové řízení na první vzdělávací pobyt na Technické univerzitě v Mnichově, který se uskuteční v letošním roce.

V tomto čísle naleznete příspěvky zaměřené na problematiku endoskopie, nádorů foregut, pankreatu, žlučových cest, jater a tlustého střeva a konečníku.

Endoskopická diagnostika přednádorových a nádorových lézí GIT prodělala v posledních letech bouřlivý rozvoj. Díky novým metodám je možné lépe určit následný terapeutický postup (endoskopie versus operace). Základem je tzv.

virtuální chromoendoskopie, kdy lze pomocí speciálního barevného rozlišení určit závažnost a pokročilost lézí. Tyto metody se používají i v horní části trávicí trubice (jícn, žaludek, dvanáctník). Choroby v těchto lokalizacích se na základě embryonální vývoje stále častěji nazývají onemocněním foregut.

V oblasti kolorektálního karcinomu (KRK) je dominantním tématem sekundární prevence. V České republice probíhá od roku 2000 Národní program screeningu kolorektálního karcinomu. Po přechodu na populační program v roce 2014 došlo ke vzestupu pokrytí populace o 4,3 % oproti roku 2013. Díky tomu bylo diagnostikováno o 42 % více adenomů a o 20 % více karcinomů v kolorektu v porovnání let 2013 a 2014. Tato příznivá čísla s sebou ovšem nesou i prodlužování čekacích dob na preventivní kolonoskopie. Význam programu potvrzují nejnovější epidemiologická data, jež ukazují pokles incidence (o 2,2 %) a mortality na KRK (o 17,5 %) v letech 2003–2013.

Karcinom pankreatu zůstává nevládnutým zhoubným nádorem trávicího ústrojí. Jeho prevalence trvale roste a 5leté přežití činí pouze 3–5 %. Jeho rizikové faktory (dlouhotrvající diabetes a obezita) a časné symptomy (nově vzniklá porucha glykoregulace a ztráta tělesné hmotnosti) u osob starších 50 let přivádí tyto nemocné k praktickým lékařům a diabetologům spolu s velkou kohoutou nových diabetiků 2. typu. U nich zůstávají tyto nemocní většinou až do objevení se lokálních a systémových příznaků, které jsou projevem pokročilé fáze choroby. Časné rozlišení T2DM a T3cDM je základní podmínkou zlepšení současného stavu. Tento úkol je naléhavý, neboť ČR zaujímá celosvětově první místo v incidenci karcinomu pankreatu (Globocan 2012).

Výzkum v problematice hepatocelulárního karcinomu (HCC) je mimo jiné zaměřen na stratifikaci pacientů dle závažnosti onemocnění tak, aby bylo možné racionalizovat terapii pomocí transarteriální chemoembolizace.

Věřím, že toto číslo bude přínosné pro Vás i pro Vaši klinickou praxi.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.**

Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a Ústřední vojenské nemocnice - Vojenské fakultní nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6  
Tel.: 973 208 367  
e-mail: miroslav.zavoral@uvn.cz

# Populační screening kolorektálního karcinomu v České republice

<sup>1</sup>Miroslav Zavoral, <sup>1</sup>Gabriela Vojtěchová, <sup>2</sup>Ondřej Májek, <sup>2</sup>Ondřej Ngo, <sup>1</sup>Tomáš Grega, <sup>3</sup>Bohumil Seifert, <sup>2</sup>Ladislav Dušek, <sup>1</sup>Štěpán Suchánek

<sup>1</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

<sup>2</sup>Institut biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity v Brně

<sup>3</sup>Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 7–12

## SOUHRN

Kolorektální karcinom (KRK) je třetím nejčastějším zhoubným onemocněním ve vyspělých zemích a jeho incidence neustále narůstá. Tento trend má setrvalý charakter i přesto, že KRK patří mezi nejlépe preventivně ovlivnitelné malignity. Národní program screeningu KRK v České republice, zavedený v roce 2000, sleduje světové trendy vycházející z evidence based medicine. Aktuálně jsou jeho základními nástroji imunochemické testy na okultní krvácení do stolice (s kolonoskopií v případě jejich pozitivitu) a screeningová kolonoskopie. Vzhledem ke stagnující účasti cílové populace bylo v lednu 2014 za-

vedeno cílené adresné zvaní, kdy jsou občané pravidelně vyzýváni k účasti na screeningu a jejich odezva je následně vyhodnocována. Screening, který takto organizovaně zasahuje celou cílovou populaci, nazýváme populační.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**kolorektální karcinom, populační screeningový program, kolonoskopie, testy na okultní krvácení, adresné zvaní**

## SUMMARY

**Zavoral M., Vojtěchová G., Májek O., Ngo O., Grega T., Seifert B., Dušek L., Suchánek Š. Population colorectal cancer screening in the Czech Republic**

Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignant disease in developed countries and its incidence is steadily growing. This trend has a stable character despite the fact that CRC is among the best prevention influenced malignancies. National CRC screening program in the Czech Republic, which was established in year 2000, follows the world trends resulting from evidence based medicine. Currently, the basic tools of screening program

are immunochemical fecal occult blood tests and colonoscopy in case of their positivity or screening colonoscopy. Stagnation of participating population resulted to initiation of address invitation of the target population in January 2014, in which citizens are regularly invited to attend the screening program and their response is subsequently evaluated. Screening that impacts whole target group is called population screening.

## KEYWORDS

**colorectal cancer, population screening program, colonoscopy, fecal occult blood tests, address invitation**

## ÚVOD

Kolorektální karcinom je genetické onemocnění vycházející z epitelových buněk tlustého střeva. Tzv. sporadická forma kolorektálního karcinomu tvoří cca 80–85 % všech KRK. Proces kancerogeneze, změna normální sliznice přes adenom na karcinom, trvá v průměru 8–10 let (1) a poskytuje nám dostatek času k odvrácení nepříznivé prognózy. V rámci screeningu lze premalignní léze detekovat, odstranit a zabránit tak vzniku zhoubného onemocnění nebo zachytit KRK v časném, snáze léčitelném stadiu. Populační screening kolorektálního karcinomu je program sekundární prevence usilující o včasný záchyt onemocnění v populaci (2).

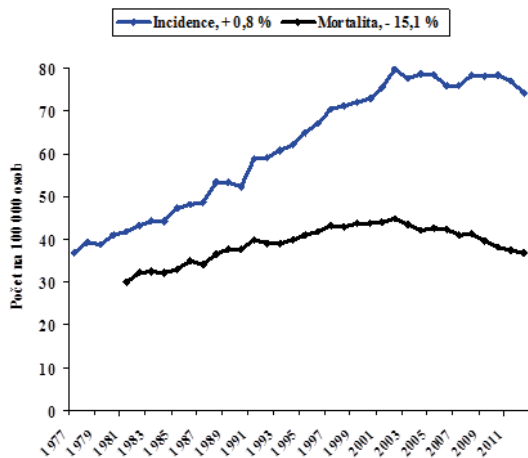
## EPIDEMIOLOGIE KRK

Kolorektální karcinom (KRK) představuje ve vyspělých zemích významný zdravotnický a socioekonomický problém. V Evropě je druhým nejčastějším zhoubným onemocněním u obou pohlaví (hned za karcinomem plic u mužů a karcinomem prsu u žen) a čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na malignitu (po karcinomu plic, jater a žaludku). V roce 2012

dosahovala celosvětová roční incidence tohoto onemocnění 1,4 milionu případů (3). Středoevropské země (Slovensko, Maďarsko, Česko) tradičně patřily mezi oblasti s nejvyšší incidencí a mortalitou na KRK v Evropě, s hodnotami dvoj- až trojnásobně vyššími než země s nejnižším výskytem (např. Bosna a Hercegovina, Řecko). Změna pro Českou republiku (ČR) nastala až v roce 2012, kdy byla sesazena ze 3. místa v obou ukazatelích na 9. příčku v mortalitě a 5. v incidenci tohoto zhoubného onemocnění (3).

Dle Národního onkologického registru (NOR) byl v ČR mezi lety 2002 a 2012 zaznamenán mírný vzestup incidence KRK (+0,8 %) při významném poklesu mortality (-15,1 %) (obr. 1). Tento trend s sebou přináší dramatický nárůst pacientů s anamnézou kolorektálního karcinomu (+55,3 %), které je třeba mj. kolonoskopicky dispenzarizovat. V roce 2012 bylo v ČR diagnostikováno 8336 nových případů KRK a 3628 úmrtí na toto onemocnění.

Prognóza pacientů je závislá na stadiu onemocnění v době diagnózy. Od roku 2000 do roku 2010 vzrostl záchyt KRK ve stadiu I ze 16 na 24 % (obr. 2). Tato epidemiologická data jsou důkazem efektivního screeningu KRK v ČR. Typický věk



**Obr. 1** Časový vývoj incidence a mortality KRK v ČR (zdroj: Národní onkologický registr [NOR], www.svod.cz)

českého pacienta s kolorektálním karcinomem leží v intervalu 63–77 let. Téměř čtvrtina jedinců je však v době diagnózy mladší 60 let. Celoživotní riziko vzniku KRK nezanedbatelně stoupá na začátku 6. decenia, proto je screening KRK v ČR zaměřen na bezpříznakové jedince starší 50 let.

**PREVENCE KRK**

Primární prevence spočívá v úpravě jídelníčku a životosprávy. Sekundární prevence zahrnuje dvě metody: screening (časné rozpoznání nemoci u asymptomatických jedinců) a surveillance vysokorizikových skupin (dispensarizace). Screening je zaměřen na záchyt tzv. sporadického kolorektálního karcinomu, jehož nejvýznamnějším rizikovým faktorem je neovlivnitelný endogenní faktor – věk.

**SCREENING KRK**

Cílem screeningu KRK je zvýšení četnosti záchytu zhoubných nádorů kolorekta, tzv. pokročilého adenomu, a dále zvýšení podílu časných stadií KRK na úkor stadií pokročilých. Očekávaným výstupem je redukce incidence a mortality KRK. Bylo prokázáno, že stanovení časné diagnózy KRK u asymptomatického jedince je spojeno s 90% pravděpodobností 5letého přežití. V případě trvání symptomů 3 měsíce nebo 7 měsíců dochází k poklesu pravděpodobnosti pětiletého přežití na 40, resp. 25 % (4).

Klíčovým bodem screeningových programů je dosažení co největšího pokrytí cílové populace. Z tohoto důvodu je preferován organizovaný celoplošný populační screeningový program založený na včasné identifikaci a následném cíleném pozvání každého jedince k provedení screeningu (5).

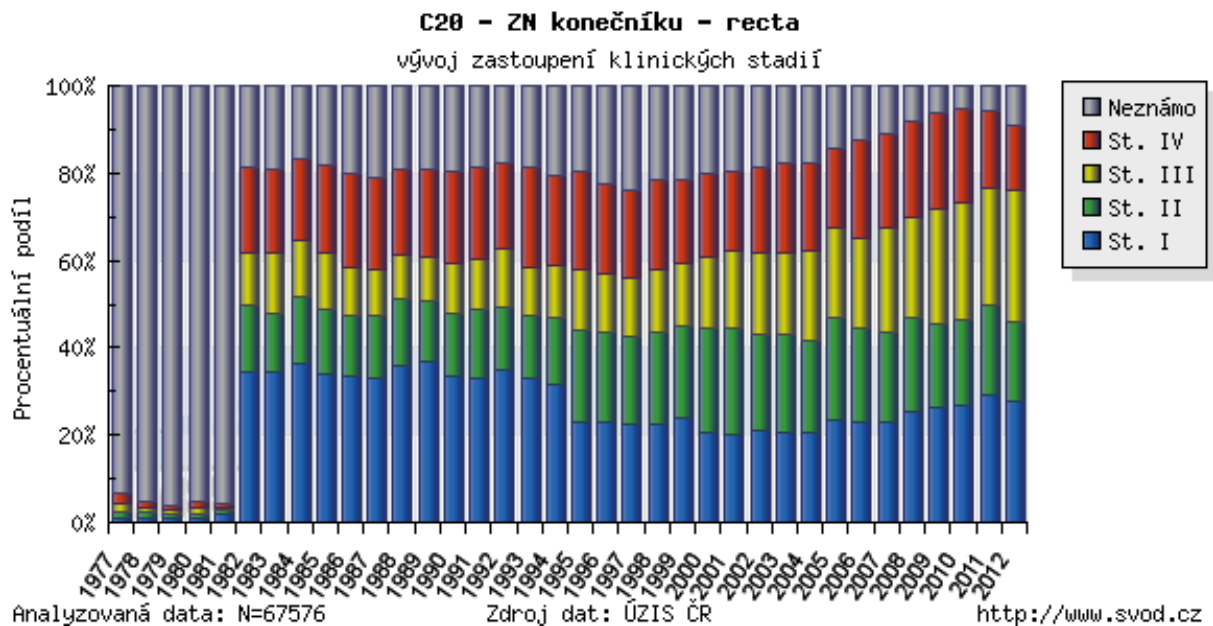
**SCREENINGOVÉ METODY**

Obecně rozlišujeme screeningové programy jednoetapové a dvouetapové. Jednoetapové programy spočívají v provádění samotné screeningové kolonoskopie (6), flexibilní sigmoidoskopie (7, 8) nebo CT kolonografie (9). Dvouetapové screeningové programy využívají testy na okultní krvácení do stolice (TOKS) a kolonoskopii, která následuje po pozitivním TOKS.

**TESTY NA OKULTNÍ KRVÁCENÍ DO STOLICE**

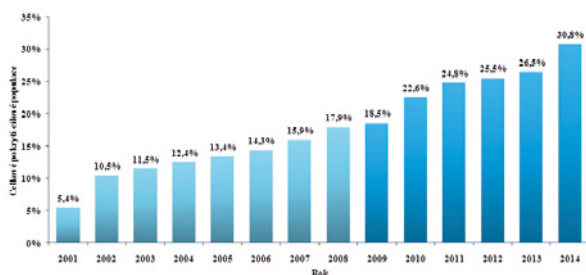
TOKS je neinvazivní vyšetření, které detekuje pouhým okem neviditelné stopy krve ve stolici. Adenomové polypy krvácejí sporadicky a polypy menší než 15 mm nekrvácejí prakticky vůbec. K detekci signifikantní kolorektální neoplazie je tedy nezbytné pravidelné opakování vyšetření. V současné době máme k dispozici dva hlavní typy TOKS:

Guajakový test (gTOKS) je založen na peroxidázové reakci, která je zatížena falešnou pozitivitou (např. po pozření



**Obr. 2** Podíl klinických stadií KRK v ČR (zdroj: Národní onkologický registr)





**Obr. 3** Celkové pokrytí cílové populace screeningovým programem

červeného masa) i falešně negativními výsledky (např. po užití vitamínu C). Vyšetření tedy musí předcházet dieta s omezením určitých potravin. Výhodou gTOKS je kromě nízkých nákladů a snadné manipulace i randomizovanými studiemi prokázané snížení mortality na KRK o 15–21 % při dvouletém a o 33 % při ročním intervalu (10).

Imunochemické TOKS (*fecal immunochemical test [FIT]*) jsou založené na přímé detekci lidského hemoglobinu a nemocní se před vyšetřením nemusejí dietně omezovat. Nedávno publikované studie prokázaly vyšší senzitivitu FIT pro kolo- rektální neoplazii a vyšší compliance cílové populace oproti gTOKS (11, 12). Rozlišujeme kvalitativní, semikvantitativní a kvantitativní FIT. Je známo, že fyziologická koncentrace fekálního hemoglobinu závisí na věku a pohlaví. Většina studií preferuje nastavit pozitivní hodnotu testů (tzv. cut-off) v rozmezí od 75 do 100 ng/l (13).

## KOLONOSKOPIE

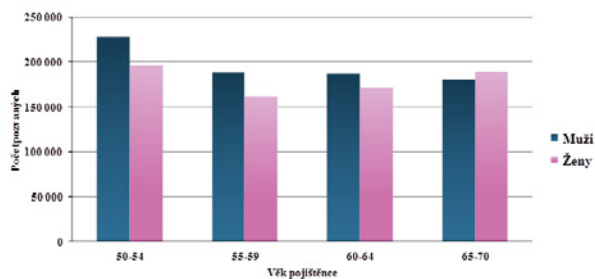
Kolonoskopie je považována za zlatý standard screeningu KRK, i když dosud nebyla provedena randomizovaná studie potvrzující snížení mortality KRK pomocí této metody. Randomizované studie prokázaly snížení mortality KRK o 43 % a vyšší compliance pacientů v porovnání s kolonoskopií při použití flexibilní sigmoidoskopie (14, 15).

Pankolonoskopie byla prováděna jen v případě nálezů adenomu většího než 10 mm, s tubulovilózní či vilózní složkou, nebo při nálezů mnohočetných adenomů. Alternativní metody (CT kolonografie, kolonická kapsle, molekulární testování) se pro nedostatečný průkaz efektivity a finanční nákladnost zatím nestaly rutinní součástí evropských screeningových programů.

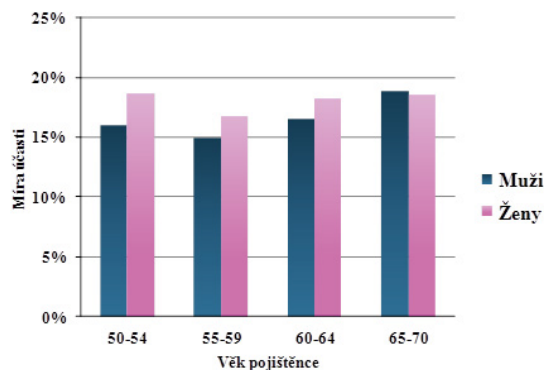
## SCREENING KRK V ČR

Screening KRK má v České republice letitou tradici. Již v roce 2000 byl v ČR (jako v pořadí 2. zemi na světě) zahájen národní program screeningu KRK u asymptomatických jedinců. Bezpříznakovým jedincům od 50 let věku byl nabídnut guajakový test na okultní krvácení do stolice, následovaný kolonoskopií v případě jeho pozitivitu. Vzhledem ke zvyšujícím se nárokům na kvalitu programu byla v roce 2006 vytvořena ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně (IBA) on-line databáze (Registru screeningových kolonoskopií) založená na sběru anonymně individuálních dat. Údaje zde uložené slouží ke kontrole kvality screeningového programu.

Počátkem roku 2009 došlo k úpravě programu zavedením imunochemických testů na okultní krvácení do stolice



**Obr. 4** Adresné zvaní, poprvé pozvaní pojištěnci v roce 2014



**Obr. 5** Míra účasti po adresném zvaní u poprvé pozvaných pojištěnců

(FIT) a jednostupňového screeningu v podobě screeningové kolonoskopie. Asymptomatickým jedincům ve věku od 50 do 54 let je nyní nabízen test na okultní krvácení do stolice (TOKS) v jednoráčním intervalu. V případě jeho pozitivitu následuje TOKS + kolonoskopie. Od 55 let věku byla zavedena možnost volby testu na okultní krvácení do stolice ve dvouletém intervalu nebo screeningové kolonoskopie, která může být zopakována v intervalu deseti let. Současně byla vytvořena široká národní síť specializovaných pracovišť pro screeningovou kolonoskopií. Do screeningu jsou od roku 2009 kromě praktických lékařů a gastroenterologů zapojeni také ambulantní gynekologové.

Národní program screeningu kolorektálního karcinomu prochází kontinuálním vývojem. Od roku 2013 dochází – v souladu s nejnovějšími poznatky – k útlumu gTOKS a postupnému přechodu na FIT. Využívané jsou všechny typy FIT bez stanovení jednotné mezní hodnoty (cut-off).

## POPULAČNÍ SCREENING

Ani sebelepší preventivní program není funkční, pokud se do něj nezapojí cílová skupina občanů. Zavedením imunochemických testů na okultní krvácení do stolice, screeningové kolonoskopie a zapojením ambulantních gynekologů došlo v roce 2013 k nárůstu pokrytí cílové populace na 26,5 % (obr. 3). Dle Evropských doporučení je však pro signifikantní změnu incidence a mortality KRK nezbytná účast minimálně 45 % (optimálně až 65 %) obyvatel (16).

Ve snaze o zvýšení adherence cílové populace byl v lednu 2014 změněn stávající oportunní screeningový program na

populační, a to zavedením státem organizovaného adresného zvaní. Občané jsou svými zdravotními pojišťovnami korespondenčně vyzýváni k participaci na screeningu KRK a ženy též na screeningu nádorů hrdla děložního a nádorů prsu. Program zvaní je koordinován Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s plátcí zdravotní péče a s odbornými lékařskými společnostmi.

Pojištěnec ve věku 50-70 let je pozván k účasti na kolo- rektálním screeningu, pokud splňuje následující požadavky: nebyl léčen pro KRK, neabsolvoval v posledních 3 letech TOKS či v posledních 5 letech preventivní kolonoskopii, nebyl u něj v minulosti (nebo minimálně v posledních 4 letech) vykázán terapeutický endoskopický či chirurgický výkon, nebyl léčen pro KRK a je pojištěncem dané zdravotní pojišťovny alespoň čtyři roky. Pokud se zvaný pojištěnec do screeningu nezapojil (tzn. nebyl u něj vykázán příslušný screeningový kód), je pozván opakovaně.

Další inovací programu, zavedenou od roku 2015, je změna úhrady preventivních kolonoskopií (zvýšení ocenění výkonu a režie, úhrada nad rámec regulace a prodloužení času výkonu).

### VÝSLEDKY SCREENINGOVÉHO PROGRAMU KRK

Od zavedení on-line sběru individuálních dat v roce 2006 do října 2015 bylo v rámci screeningu KRK provedeno (resp. dosud do on-line databáze zadáno) 191 082 kolonoskopií, 154 996 z nich bylo TOKS-pozitivních a 36 086 tzv. screeningových (tab. 1).

Jedním z indikátorů kvality kolonoskopie je adenoma detection rate (ADR), tedy podíl pacientů, u kterých byl diagnostikován adenomový polyp. U TOKS-pozitivní kolonoskopie činí ADR za výše uvedené období 36,6 % (celkem 56 703 jedinců s adenomy), u screeningové kolonoskopie pak 26,7 % (celkem 9 640 jedinců). Tab. 1 dále dokládá postupné zvyšování ADR u TOKS-pozitivní kolonoskopie (z 29,6 % v roce 2006 na 40,9 % v roce 2014). Polská studie prokázala spojitost mezi ADR konkrétního endoskopisty a rizikem intervalového karcinomu. Hodnota ADR by neměla být nižší než 20 % (17).

U 6 608 pacientů (3,5 %) byl v rámci screeningového programu nalezen karcinom. V detekci karcinomů je – na rozdíl od adenomů – patrný sestupný trend. Dochází ke

**Tab. 1** Výsledky kolonoskopických vyšetření v ČR dle indikace (zdroj: Registr screeningových kolonoskopií)

Výsledky kolonoskopických vyšetření v ČR dle indikace (2006 – říjen 2015)						
	Rok	Kolonoskopie	Adenomy	Podíl	Karcinomy	Podíl
TOKS + kolonoskopie	2006	5 321	1 576	29,60 %	335	6,30 %
	2007	5 675	1 635	28,80 %	337	5,90 %
	2008	7 457	2 368	31,80 %	445	6,00 %
	2009	11 710	3 779	32,30 %	599	5,10 %
	2010	18 328	6 234	34,00 %	828	4,50 %
	2011	20 131	7 139	35,50 %	734	3,60 %
	2012	21 135	7 803	36,90 %	777	3,70 %
	2013	21 972	8 758	39,90 %	818	3,70 %
	2014	28 795	11 779	40,90 %	959	3,30 %
	2015*	14 472	5 632	38,90 %	445	3,10 %
	Celkem	154 996	56 703	36,60 %	6 277	4,00 %
Screeningová kolonoskopie	2009	1 362	345	25,30 %	24	1,80 %
	2010	4 399	1 076	24,50 %	43	1,00 %
	2011	4 577	1 162	25,40 %	42	0,90 %
	2012	4 495	1 145	25,50 %	35	0,80 %
	2013	4 966	1 361	27,40 %	49	1,00 %
	2014	9 288	2 613	28,10 %	81	0,90 %
	2015*	6 999	1 938	27,70 %	57	0,80 %
		Celkem	36 086	9 640	26,70 %	331
<b>Celkem</b>		<b>191 082</b>	<b>66 343</b>	<b>34,70 %</b>	<b>6 608</b>	<b>3,50 %</b>

\*říjen 2015

**Tab. 2** Přehledné výsledky screeningu KRK (zdroj: Registr screeningových kolonoskopií)

Přehledné výsledky screeningu KRK (2006 – říjen 2015)					
Rok	Kolonoskopie	Adenomy	Podíl	Karcinomy	Podíl
2006	5 321	1 576	29,60 %	335	6,30 %
2007	5 675	1 635	28,80 %	337	5,90 %
2008	7 457	2 368	31,80 %	445	6,00 %
2009	13 072	4 124	31,50 %	623	4,80 %
2010	22 727	7 310	32,20 %	871	3,80 %
2011	24 708	8 301	33,60 %	776	3,10 %
2012	25 630	8 948	34,90 %	812	3,20 %
2013	26 938	10 119	37,60 %	867	3,20 %
2014	38 083	14 392	37,80 %	1 040	2,70 %
2015*	21 471	7 570	35,30 %	502	2,30 %
<b>Celkem</b>	<b>191 082</b>	<b>66 343</b>	<b>34,70 %</b>	<b>6 608</b>	<b>3,50 %</b>

\*říjen 2015

snížení podílu pacientů s KRK z 6,3 % v roce 2006 na 2,7 % v roce 2014 (tab. 2). Následující tab. 3 dokládá vysokou kvalitu preventivních kolonoskopií v Česku, která obstojí i v mezinárodním srovnání.

## ADRESNÉ ZVANÍ – VÝSLEDKY

Během prvního roku působení populačního screeningu KRK bylo osloveno 1500897 jedinců, tedy 52,7 % cílové populace (obr. 4). Na pozvání k participaci na screeningovém programu zareagovala téměř pětina osob (17,3 %) absolvováním TOKS či screeningové kolonoskopie (obr. 5). Ve druhé polovině roku 2014 obdrželo 95097 pojištěnců druhý zvací dopis, na základě kterého se více než desetina (11,8 %) dostavila k vyšetření. Zavedením institutu adresného zvaní došlo k vzestupu pokrytí cílové populace o 4,3 % oproti roku 2013 (obr. 3) a bylo dosaženo historicky nejvyšší účasti za dobu působení programu (30,8 %). Mezi lety 2013 a 2014 byl dále zaznamenán nárůst vyšetření TOKS o 30 % a screeningových kolonoskopií o 87 % (tab. 1).

Díky adresnému zvaní bylo v roce 2014 detekováno o 42 % více adenomů a o 20 % více karcinomů než v předchozím roce. O pozitivním vlivu na konkrétního jednotlivce, kterému byl časně diagnostikován KRK nebo bylo odstraněním adenomu zabráněno jeho vzniku, není pochyb. Z populačního hlediska je však adherence cílové populace ke screeningu KRK stále suboptimální a nelze zatím očekávat významný vliv na in-

cidenci a mortalitu tohoto zhoubného onemocnění. Mezi faktory, které jsou obecně spojeny s nižší adherencí, patří mužské pohlaví, mladší věk, nižší vzdělání a příslušnost k etnické menšině (16).

## BUDOUCNOST SCREENINGU KRK

Mezi hlavní výzvy screeningového programu patří navýšení účasti cílové populace. Cest k úspěchu je hned několik: zvýšení akceptability a senzitivity vyšetření, modifikace dosavadních screeningových metod, eventuálně využití metod nových.

Španělská multicentrická randomizovaná studie Colon Prev porovnává FIT ve dvouletém intervalu se screeningovou kolonoskopií. Dle předběžných výsledků jsou obě metody ekvivalentní v detekci KRK (shodně 0,1 %), kolonoskopie lépe zachycuje pokročilé adenomy (1,9 vs. 0,9 %) a adenomy (4,2 vs. 0,4 %). Na druhou stranu jedinci zařazení do skupiny FIT se ochotněji zapojovali do screeningu (18).

Dosavadní screeningové metody se neustále vyvíjejí. V ČR již dochází k postupné náhradě guajakových TOKS imunochemickými. Důvodem je vyšší senzitivita a specifita FIT pro adenomy i KRK, vyšší akceptabilita cílovou populací a možnost nastavení cut-off s ohledem na věk a pohlaví jedince (19). Dalším krokem by mohlo být zavedení tzv. kombinovaných fekálních testů, které detekují lidský hemoglobin a zároveň abnormální DNA ve stolici. Kombinované testy se

**Tab. 3** Srovnání českého programu s doporučeními EU (2006–2014) (zdroj: Registr screeningu KRK a Evropská doporučení pro screening KRK)

Srovnání českého programu s doporučeními EU (2006 – 2014)						
	Adenomy	EU Ø	Pokročilé adenomy	EU Ø	KRK	EU Ø
TOKS + kolonoskopie	36,3	26,8 – 30,3	17,2	...	4,2	6,2 – 8,5
Screeningová kolonoskopie	26,5	14,9 – 37,5	7,5	4,9 – 8,6	0,9	...

vyznačují vyšší senzitivitou (92,3 vs. 73,8 % u FIT), ale zatím nižší specificitou (86,6 vs. 94,9 % u FIT) (20).

Kapslová kolonoskopie (KK) druhé generace, se senzitivitou a specifivitou pro diagnostiku kolorektální neoplazie (88, resp. 99 %), se zdá být přijatelnou screeningovou metodou pro cílovou populaci (21). V irské prospektivní studii byla kolonická kapsle použita u screeningové populace s pozitivním FIT. Tento druhý „filtr“ snížil nutnost kolonoskopie o 71 % (22). V současné době probíhají dvě randomizované studie zkoumající využití CT kolonografie v první linii screeningu KRK v porovnání s FIT a s flexibilní sigmoidoskopií.

Dle recentních studií se zdá, že pacienti s metabolickým onemocněním, zejména diabetici 2. typu, a nemocní s ICHS mohou mít vyšší riziko kolorektální neoplazie (23). Proto od roku 2013 probíhá v ČR multicentrická prospektivní studie s cílem ověření tohoto předpokladu v české populaci a s možností využití těchto výsledků ve screeningovém programu KRK (24). Na základě retrospektivní analýzy rizikových faktorů KRK (věk, pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza, nikotinismus, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) u screeningové populace ve věku 40–66 let bylo stanoveno skóre pravděpodobnosti detekce kolorektální neoplazie (25). Úprava programu dle individuálního rizika vzniku sporadického KRK se zdá být tou správnou cestou, po které se screeningový program v budoucnu vydá.

### ZÁVĚR

Screening kolorektálního karcinomu má klíčovou úlohu v kontrole incidence a mortality na toto onemocnění. Jeho efektivita závisí na dostatečné účasti cílové populace. Již v prvním roce po zavedení adresného zvaní došlo k nárůstu počtu screeningových výkonů a zvýšení detekce kolorektální neoplazie. Výhledově předpokládáme modifikaci screeningového programu dle individuálního rizika kolorektální neoplazie a zavedení méně invazivních screeningových metod.

### Literatura

1. Conteduca V, Sansonno D, Russi S et al. Precancerous colorectal lesions (Review). *Int J Oncol* 2013; 43: 973–984.
2. Dušek L, Májek O, Blaha M, Daneš J, Zavoral M et al. Koncepce populačního screeningu v České republice, metodika a první výsledky adresného zvaní občanů do preventivních onkologických programů. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 2S59–2S68.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2013. URL: <http://globocan.iarc.fr>
4. Deyhle P. Colonic cancer-diagnosis, check-up, prevent. *Internist (Berl)* 1979; 20: 39–43.
5. Zavoral M, Suchánek S, Závada F et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5907–5915.
6. Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G et al. Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2027–2033.
7. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2345–2357.
8. Atkin W, Kralj-Hans I, Wardle J et al. Colorectal cancer screening. Randomised trials of flexible sigmoidoscopy. *BMJ* 2010; 341: c4618.
9. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 1207–1217.
10. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–1371.
11. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 131–147.
12. Bowyer HL, Vart G, Kralj-Hans I et al. Patient attitudes towards faecal immunochemical testing for haemoglobin as an alternative to colonoscopic surveillance of groups at increased risk of colorectal cancer. *J Med Screen* 2013; 20: 149–156.
13. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 398–401.
14. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1624–1633.
15. Robb K, Power E, Kralj-Hans I et al. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer: uptake in a population-based pilot programme. *J Med Screen* 2010; 17: 75–78.
16. Segnan N, Patnick J, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis (1st ed.). European Union, 2010: 206–232.
17. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010 May 13; 362(19): 1795–1803.
18. Quintero E, Castells A, Bujanda L et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012 Feb 23; 366(8): 697–706.
19. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008 Jul; 135(1): 82–90.
20. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014 Apr 3; 370(14): 1287–1297.
21. Zavoral M, Májek O, Tachecí I, Beneš M, Drastich P, Vojtěchová G et al. Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a kolonoskopie v detekci polypů a karcinomů tlustého střeva a konečníku – multicentrická, prospektivní, cross-over studie. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(3): 218–224.
22. Holleran G, Leen R, O'Morain C et al. Colon capsule endoscopy as possible filter test for colonoscopy selection in a screening population with positive fecal immunology. *Endoscopy* 2014 Jun; 46(6): 473–478.
23. Krämer HU, Müller H, Stegmaier C et al. Type 2 diabetes mellitus and gender-specific risk for colorectal neoplasia. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 341–347.
24. Suchánek Š, Májek O, Grega T, Ngo O, Mináriková P, Brogyuk N, Seifert B, Dušek L, Zavoral M. Cílený screening kolorektálního karcinomu u diabetiků 2. typu a osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem – první průběžné výsledky multicentrické prospektivní studie. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(5): 411–416.
25. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E et al. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* 2014 Jul; 63(7): 1112–1119.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.**

Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a Ústřední vojenské nemocnice - Vojenské fakultní nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6  
Tel.: 973 208 367  
e-mail: miroslav.zavoral@uvn.cz



# Nové zobrazovací metody v endoskopické diagnostice nádorů trávicího ústrojí

Julius Špičák

Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 13–22

## SOUHRN

Pokroky ve zobrazení, digitalizaci a technologiích všeho druhu vedou ke vzniku potenciálně účinných zobrazovacích modalit, které umožňují zvětšení zobrazení až na subcelulární úroveň, barevné rozlišení i sledování patofyziologických pochodů. Z těchto nových metod jsou komerčně dostupné NBI, FICE, i-scan a KFE.

Nejvíce prozkoumaná je NBI. Její přínos byl prokázán v diagnostice neoplazií u Barrettova jícnu a skvamocelulárního karcinomu jícnu a ve zpřesnění charakteristiky časného karcinomu žaludku. Umožňuje poměrně přesně určit typ změn u adeno-

mových polypů tlustého střeva, nicméně v praxi se takto nevyužívá. Demonstruje atrofii tenkého střeva u celiakie, ale není schopna posoudit intraepitelovou lymfocytózu. U nespecifických střevních zánětů v detekci dysplazií její přínos není významný a zlatým standardem zůstává přímá chromoendoskopie. KFE je stále předmětem klinického výzkumu, rutinnímu využití brání i vysoká cena.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**zobrazení, nové technologie, kolonoskopie, NBI, FICE, i-scan, autofluorescence, konfokální endomikroskopie, neoplazie**

## SUMMARY

### Špičák J. Novel imaging methods in endoscopic diagnosis of gastrointestinal tumors

Advances in imaging, digitization and all kinds of technologies result in development of potentially efficient imaging modalities, which enable magnification to subcellular levels, color differentiation and observation of pathophysiological processes. NBI, FICE, I-scan and KFE are new commercially available modalities.

NBI is the most explored one. Its contribution has been shown in diagnosis of Barrett's neoplasia and esophageal squamous cell carcinoma and in characterization of early stomach cancer. It enables rather accurate

characterization of changes in adenomatous colonic polyps; however it is not used for this purpose in clinical practice. It can demonstrate atrophy of small bowel mucosa in celiac disease, but it is not able to evaluate intraepithelial lymphocytosis. Its contribution in dysplasia detection in inflammatory bowel disease is not significant; chromoendoscopy remains the gold standard. The use of CFE remains experimental; the routine use is limited also due to its high cost.

## KEYWORDS

**imaging, new technologies, colonoscopy, NBI, FICE, i-scan, autofluorescence, confocal endomicroscopy, neoplasia**

## ÚVOD

Endoskopie je průlomová a po všech stránkách kontinuálně se zdokonalující disciplína. Pokud jde o diagnostiku, je hlavním cílem spolehlivě rozpoznat patologické procesy a správně je určit jak po stránce biologické povahy, tak i co do rozsahu onemocnění. Protože oboru dominují nádorová onemocnění, je z povahy problému nanejvýš důležité včas diagnostikovat a správně interpretovat maligní onemocnění a jejich prekurzory.

Nevýhodou všech endoskopických metod je problematická tolerance, u kolonoskopie také nepříjemná příprava, v případě odběru biopsických vzorků časový odstup stanovení vyplývající z používaných technologií a omezené propustnosti patologických pracovišť, jež se musejí vypořádat se zvyšujícími se požadavky na vyšetření, a dále celkově poměrně vysoká cena.

Ideálem by bylo určit biologickou povahu procesu a jeho rozsah časně a průběžně během jednoho sezení. K tomuto ideálu míří níže popsané technické inovace.

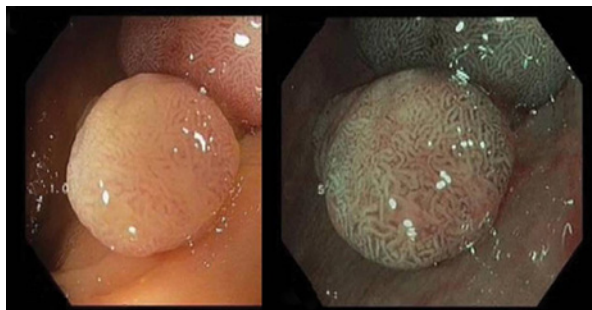
Základní vlastností zobrazovacích systémů je rozlišovací schopnost, což je vzdálenost dvou bodů, které jsme schopni odlišit. U videoendoskopů je rozlišovací schopnost funkcí denzity pixelů, takže čím je vyšší, tím rozlišovací schopnost narůstá. U standardních endoskopů je jich 100 000–400 000, rozložených v poměru 4 : 3, tj. 640–700 pixelů na šířku a 480–525 pixelů vertikálně. Endoskopy o vysoké rozlišovací schopnosti (HD) obsahují 850 000–1 000 000 pixelů a jsou schopny detekovat objekty o průměru 10–71  $\mu\text{m}$ , zatímco rozlišovací schopnost prostého oka je 125–165  $\mu\text{m}$ . V poslední době se prosazuje zobrazení v poměru 5 : 4.

Pro dosažení HD zobrazení je nutné, aby všechny komponenty endoskopické jednotky, tedy endoskop s čipem, procesor, monitor a přenosové kabely, byly HD kompatibilní. Zvětšovací endoskopy využívající pohyblivé čočky mohou dosáhnout 150násobného zvětšení. Provádí vlastně přiblížení k objektu se zachováním počtu pixelů, a tedy rozlišovací schopnosti. Elektronické zvětšení přibližuje obraz na displeji

1,5–2× s následkem nižšího počtu pixelů na zobrazenou plochu. Další zlepšení zobrazení může spočívat obecně v dalším zvětšení, případně až na subcelulární úroveň, a zvýraznění povrchových struktur (1).

### VIRTUÁLNÍ CHROMOENDOSKOPIE - NARROW-BAND IMAGING (NBI), FICE, I-SCAN

Metoda využívá spektroskopické charakteristiky videoendoskopů prostřednictvím sekvenční iluminace s výsledkem zvýrazněné vaskularizace a povrchových struktur, podobně jako tomu je u standardní chromoendoskopie. Standardní videoendoskop užívá celé spektrum světla (400–700 nm). Metoda je založena na tkáňové penetraci světla v závislosti na koncentraci hemoglobinu, protože jednotlivé vlnové délky jsou jím absorbovány nestejnoměrně. Bílé světlo proniká pouze do sliznice, zatímco červená část spektra proniká hlouběji. NBI využívá sekvenční červeno-zeleno-modrou iluminaci se speciálním filtrem, který zvyšuje podíl modrého svazku vlnové délky 415 nm zabarvujícího hnědě kapiláry povrchu sliznice a filtru zvyšujícího podíl iluminace zeleným světlem o vlnové délce 540 nm s modrým zobrazením hlubších cév, což při integraci do jednoho obrazu vede ke zvýraznění povrchových barevných a tvarových a cévních kontur (2) (obr. 1, 2). Využití tohoto fenoménu umožňuje endoskopie se zvětšením obrazu.



Obr. 1 Zobrazení polypu pomocí NBI

Další systémy nepracují s filtry, ale s počítačovou manipulací, která pomocí spektrální matrix selektuje vlnové délky jednotlivých pixelů. Toto zobrazení tedy není založeno na interakci světla a tkáně, nýbrž manipuluje jednotlivé komponenty s vytvořením virtuálního obrazu o výraznějších barevných a strukturálních konturách. Na tomto principu pracují systémy Fujinon intelligent chromoendoscopy (FICE, Fujinon, Japonsko) a i-scan (Pentax, Japonsko). Jak naznačuje název, přídatného barviva se neuvžívá. Systém umožňuje přepínat mezi různými moduly, které opět zvýrazňují strukturální odlišnosti (3).

### ZOBRAZENÍ S VYUŽITÍM AUTOFLUORESCENCE (AF)

AF využívá rozdílu v různých koncentracích fluoreskujících biomolekul, jako jsou elastin, kolagen a NADH, mezi normální tkání a neoplastickou lézí. Biologicky odlišné tkáně se zvýrazňují při osvětlení modrým světlem o vlnové délce 400–475

nm. Neoplastické léze se ztlustěním mukózy a zvýšením obsahu hemoglobinu emitují autofluorescenci méně než okolí (4). Autofluorescence indukovaná laserem může být analyzována s automatizovaným výsledkem charakteristiky adenomové tkáně (ano/ne). Příslušně vybavená sonda se zavádí bioptickým kanálem k polypu (5).

### OPTICKÁ KOHERENTNÍ TOMOGRAFIE (OCT)

Tato technika byla jako první klinicky použita v oftalmologii ke zobrazení struktur uvnitř bulvy a následně byla aplikována i v dalších specializacích. OCT pracuje na podobném principu jako ultrazvukové vyšetření, avšak k dosažení zobrazení příčného řezu tkáně do hloubky 2 mm využívá vlnové délky blízké infračervenému světlu. Na rozdíl od ultrazvuku OCT sonda nevyžaduje kontakt a poskytuje daleko vyšší rozlišovací schopnost 2–4  $\mu\text{m}$  vs. 100  $\mu\text{m}$ . V ojedinělé klinické studii OCT diagnostikovala neoplazii v Barrettové jícnu s 68% senzitivitou a 82% specifivitou. V současné době žádný OCT přístroj není běžně k dispozici (6).

### Spektroskopie

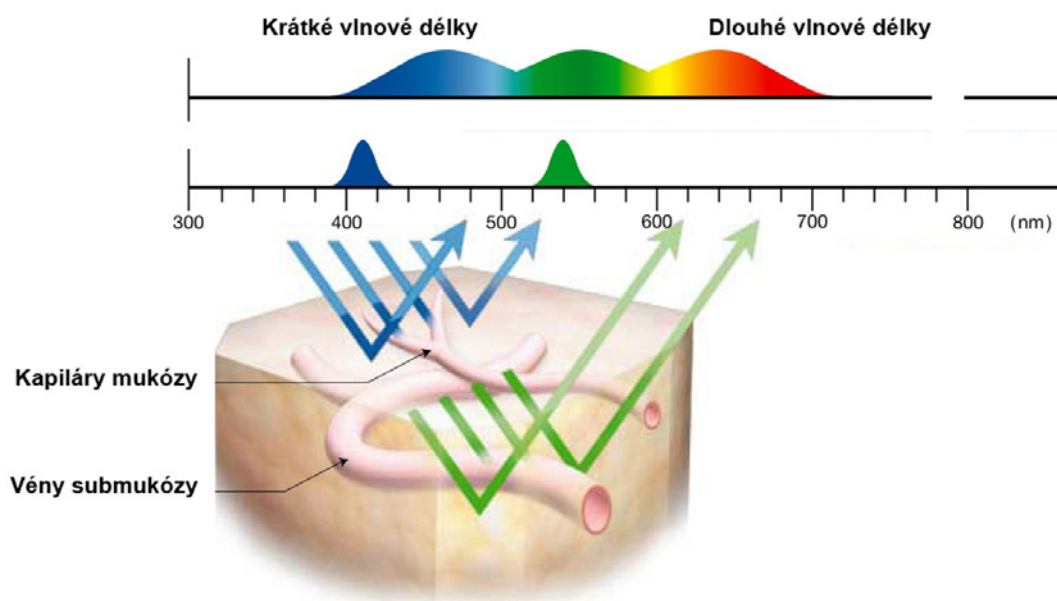
Podobně jako jiné metody je i tato založena na interakci světla s tkání. Spektroskopie zkoumá strukturu světelných odrazů, která je velmi variabilní. Světlo se může odrazet přímo i komplikovaně, může být absorbováno i odrazem měnit vlnovou délku. Tyto vlastnosti se mění v důsledku biologických pochodů.

Elastická rozptýlená spektroskopie (elastic scattering spectroscopy) analyzuje charakter rozptýlení odrazů ve vztahu k mikroarchitektuře nádorové tkáně. Podle recentní retrospektivní studie 218 polypů dosáhla tato metoda 91,5% senzitivity, 92,2% specifity a 91,9% přesnosti (7). In-elastická (Raman) rozptýlená spektroskopie vytváří tzv. Raman spektrum. Byly vytvořeny prototypy sond o různých vlastnostech, které se zasouvají do bioptického kanálu endoskopu a rotací mapují povrch jícnu v poněkud opožděném časovém modu. Jedna z posledních studií se zabývala in vitro vyšetřením vzorků odebraných při kolonoskopii. Při 10 s a 1s akvizici dosahovala přesnost v rozlišení normální, adenomové a adenokarcinomové tkáně 74,1% a 63,5% (8).

Low-coherence enhanced backscattering spectroscopy podává informace o hlubších strukturách a nabízí tak potenciální využití ve stagingu. Inelastic (Raman) scattering spectroscopy analyzuje změny vlnových délek odraženého světla způsobené vibrací buněčných struktur. Tyto změny jsou velmi subtilní a instrumenty sofistikované, a proto náchylné k nesprávné interpretaci. Fluorescenční spektroskopie se zakládá na principu změněné vlnové délky re-emitovaného světla ve vztahu k emitované fluorescenci. Iluminuje se laserem, fluorofor může být endogenní (kolagen, flaviny) i exogenní (porfimer sodíku, protoporfyrin IX indukovaný kyselinou aminolevulovou). Informace může být podána formou kvantitativní i vizuální. Prototypy se podobně jako u konfokální mikroendoskopie mohou zavádět bioptickým kanálem konvenčních endoskopů nebo se integrují v jeden systém, případně se využívají samostatně (9).

### KONFOKÁLNÍ ENDOMIKROSKOPIE (KFE)

První publikace o této technologii pochází z roku 2004. Využívá exogenních kontrastních látek a laserového světla



Obr. 2 Princip NBI

s cílem zobrazit tkáň na subcelulární úrovni. Podobně jako jiné technologie hledá uplatnění ve všech systémových specializacích. Vysoká rozlišovací schopnost se dosahuje iluminací tkáně laserem s následnou reflexí fluorescence. Název konfokální odkazuje na uspořádání emitovaného laseru zaměřeného dle zvolené hloubky a detekovaného reflexu stejnou detekční čočkou. Využívá jen přímo směřující paprsky, což maximálně zvyšuje rozlišovací schopnost až na úroveň virtuální histologie (tzv. optická biopsie).

V gastroenterologii jsou v současné době k dispozici dva odlišné systémy. Mikroendoskop Pentax integruje konfokální technologii s konvenčním gastroskopem či kolonoskopem Pentax (EG-3870CIK, EC-3840CIK); (EKE). Zobrazuje buněčné vrstvy do hloubky 250  $\mu\text{m}$ , takže poskytuje zobrazení analogická s histologickými řezy, ovšem v rovinně lumen v zorném poli 475  $\times$  475  $\mu\text{m}$ . Horizontální rozlišovací schopnost na úrovni 0,7  $\mu\text{m}$  a vertikální 7  $\mu\text{m}$  je nejvyšší ze všech optických modalit. Frekvence jednotlivých scanů je 1,6 či 0,8/sec.

Systém Cellvizio-Gi (Mauna Kea Technologies, Paříž, Francie) využívá laserovou sondu, kterou lze zavést pracovním kanálem jakéhokoliv běžného endoskopu. Zahrnuje modely CholangioFlex, GastroFlex (standardní a UHD) a ColoFlex (standardní a UHD). Životnost sond nedovoluje o mnoho více než 20 použití. Hloubka zobrazení dosahuje 40–70  $\mu\text{m}$  u CholangioFlexu, 70–130  $\mu\text{m}$  u standardního GastroFlexu a ColonoFlexu a 55–65  $\mu\text{m}$  u sond UHD. Rozsah zorného pole činí 325  $\mu\text{m}$ , 600  $\mu\text{m}$  a 240  $\mu\text{m}$  u jednotlivých typů sond. Tento systém umožňuje endoskopistovi porovnávat obraz endoskopický i konfokální, protože sonda se zobrazuje v endoskopickém zorném poli. Systém však není schopen snímat prohlíženou tkáň po vrstvách, přičemž rozlišovací schopnost se pohybuje mezi 1 a 3,5  $\mu\text{m}$ . Jednotlivé obrázky následují přibližně desetinásobně rychleji, než je tomu u přístroje Pentax.

Snímání obrazů oběma systémy je podmíněno kontaktem s vyšetřovanou tkání. Oba systémy jsou přibližně stejně drahé a zájemce musí počítat s více než 2 000 000 Kč (10).

Udává se, že zacvičení do KFE vyžaduje 100 výkonů pod dohledem (11).

U obou systémů je k zobrazení buněčných struktur nezbytně exogenně dodávané barvivo. Používají se celkově podávaný fluorescein a topický akriflavin. Výhodou fluoresceinu je zobrazení hlubších struktur, například lamina propria, avšak neshromažďuje se v jádrech buněk. Akriflavin byl původně užíván jako antibakteriální agens a jeho kumulace v blízkosti jader navozuje úvahu o možném mutagením potenciálu, nicméně vedlejší účinky nebyly zaznamenány. Do hlubších struktur neproniká. Pouze první látka je schválena FDA.

Je otázkou, jaká je spolehlivost interpretace těchto virtuálně histologických nálezů ve srovnání s klasickou patologií. Zdá se, že meziexpertní variabilita je ve všech lokalizacích trávicího traktu přijatelná a překvapivě krátká je i doba nutná ke zvládnutí metody (tzv. learning curve). Výše uvedené systémy mají v důsledku užití technologie omezenou hloubku tkáňového zobrazení. Hlubší struktury je možné zobrazit vlnovými délkami blízkými infračervenému světlu a dvoufotonovou či multifotonovou mikroskopií využívající indocyaninovou zeleň (12).

## ENDOCYTOSKOPIE

Endocytoskopie dosahuje zobrazení na buněčné úrovni objektivem s vysoce zvětšující čočkou po standardním osvětlení. Vyzkoušeny byly tři prototypy firmy Olympus: Dva na principu sondy o délce 380 cm a průměru 3,2 mm poskytující zvětšení 450 $\times$  při zorném poli 300  $\mu\text{m}$   $\times$  300  $\mu\text{m}$  a 1125 $\times$  při zorném poli 120  $\mu\text{m}$   $\times$  120  $\mu\text{m}$  s výsledným zvětšením na 19 palcovém monitoru 570 $\times$  a 1400krát. V druhém je čočka integrovaná ve standardním gastroskopu a kolonoskopu a poskytuje 580násobné zvětšení. Na jeho konci je plastový nástavec, který umožňuje stabilizaci kontaktu endoskopu s pozorovanou tkání. Oba systémy poskytují zobrazení

v horizontální ose po kontaktu, jemuž předchází aplikace mukolytického činidla a barviva (n-acetylcystein, methylenová a toluidinová modř s oplachem) (13).

## MIKROENDOSKOPIE O VYSOKÉM ROZLIŠENÍ (HIGH-RESOLUTION MICROENDOSCOPY [HRME])

Zobrazení na buněčné úrovni se dosahuje aplikací fluorescence, na rozdíl od KFE však využívá iluminace LED, a zobrazení se tak dosahuje v reálném čase. Penetrace není tak hluboká jako u KFE, technologie je však potenciálně levnější (kolem 4000 USD), aniž by v současné době byla komerčně dostupná. Podobně jako u endocytózy se sonda zavádí bioptickým kanálem mateřského přístroje. V předběžných studiích byl identifikován Barrettův jícn a adenokarcinom jícnu se senzitivitou 87 % a specificitou 61 % (14).

## MULTIFUNKČNÍ MIKROENDOSKOPY

Rozvoj nových technologií se snahou integrovat jednotlivé fyzikální principy je fascinující. Objevil se multifunkční mikroendoskop o zevním průměru 200 µm a 5000 pixelech dosahující rozlišovací schopnost <math>1 \mu\text{m}</math>. Flexibilní instrument lze zasouvat i do cév a kromě zobrazení měří fyziologické parametry, například koncentraci hemoglobinu (15).

## MOLEKULÁRNÍ ZOBRAZENÍ

Požadavek na nové technologie vyplývá zejména z podstaty kancerogeneze u Barrettova jícnu a částečně také u ulcerózní kolitidy a gastritidy, kdy premaligní prekurzory mohou být standardní endoskopii i při použití chromoendo-

skopie nezobrazeny. Sturm et al. jako první vyvinuli peptid specificky se vážící k pokročilé dysplazii a adenokarcinomu u Barrettova jícnu a prokázali 75% senzitivitu a 97% specificitu (16).

Další možnosti zobrazení vyplývají z konceptu kmenových buněk, kdy lze porovnat rozdíl v expresi unikátních buněčných struktur na povrchu barrettovských buněk, které mohou být rozpoznány cytotoxickými protilátkami (17). Technika fluorescenční KFE sondy umožňuje monitorovat expresi katepsinu E, která se zvyšuje souběžně s progresujícím maligním potenciálem prekurzorů karcinomu pankreatu (18). Těžko odhadnutelný potenciál skrývají proteomové technologie, jež směřují od identifikace spektra proteinů k jejich kvantifikaci (19).

## VIZUALIZACE FYZIOLOGICKÝCH POCHODŮ

Výhodou endomikroskopie oproti histologii je skutečnost, že prosta artefaktů zobrazuje struktury v reálném čase a zobrazením mikroskopických změn napomáhá poznání patofyziologických pochodů. Střevní sliznicí pronikají nepatrné otvůrky, které jsou dobře zobrazitelné u myšího modelu, kde jsou u experimentální kolitidy četnější dříve, než se objeví jakékoliv makroskopické zánětlivé změny. Podobné změny na tenkém střevě odpovídají bakteriální translokaci.

Fyziologické pochody se dále zvyrazňují imunohistochemickým barvením značením peptidů a protilátek. Je možné značit specifickými karboxy-fluoresceinovými ligandy somatostatínové receptory u myší, adenomy u člověka topickou aplikací specifického značeného peptidu a karcinom i protilátkami proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) (20).

**Tab. 1** Diagnostika kolorektální neoplázie pomocí NBI, FICE a autofluorescence bez zvětšení

Autor	Rok	Technika	N	Senzitivita (%)	Specificita (%)	PPV (%)	NPV (%)
Henry	2010	NBI	126	93,0	88,0	93,0	91,0
Su	2006	NBI	110	95,7	87,5	93,0	92,1
Tischendorf	2010	NBI	100	87,9	90,5	92,7	84,4
Rex	2009	NBI	451	92,0	87,0	88,0	91,0
Longcroft-Wheaton	2011	FICE	232	88,0	-	-	-
Pohl	2009	FICE	321	93,2	61,2	88,0	76,4
Yoshida	2011	FICE	151	89,4	88,0	93,4	83,4
Sato	2011	AFI	358	92,7	92,9		

**Tab. 2** Diagnostika kolorektální neoplázie pomocí NBI a FICE se zvětšením

Autor	Rok	Technika	N	Senzitivita (%)	Specificita (%)	PPV (%)	NPV (%)
Machida	2004	NBI	43	100,0	75,0	91,2	100
Sano	2009	NBI	150	96,4	92,3	97,3	90,0
Wada	2010	NBI	617	90,9	97,1	-	-
Tanaka	2011	NBI	289	100,0	98,9	-	-
Togashi	2009	FICE	107	93,0	70,0	90,0	76,0
Dos Santos	2010	FICE	111	97,8	79,3	93,0	92,0
Leung	2014	NBI	360				



## VYUŽITÍ JEDNOTLIVÝCH METOD U KONKRÉTNÍCH DIAGNÓZ

### KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Účinnost jednotlivých systémů se zkoumá v relevantních klinických jednotkách se snahou nádorové změny klasifikovat. Kudo si jako první povšiml, že charakter a uspořádání krypt neoplastických lézí z endoskopického pohledu může predikovat biologickou povahu neoplastického procesu (21). Plné využití jeho podnětu bylo umožněno zvětšovací endoskopii s NBI a vyústilo v klasifikaci, která byla opakovaně přepracována Kudem i jeho následovníky.

Běžnou endoskopií zůstává dle metaanalýzy nezachyceno 22 % polypů (22). Důvody jsou špatná příprava, charakteristika léze (plochý polyp) a technika či nezkušenost endoskopisty. U 482 nemocných se zkoumal přínos NBI ve srovnání s konvenční kolonoskopií. Detekce polypů byla významně vyšší v kontrolní skupině než ve skupině NBI (102 vs. 72; RR 0,75), nicméně v určení pacientů s polypy a adenomy nebyl rozdíl statisticky významný. Podobně metaanalýza 5 studií a 2479 nemocných neshledala mezi NBI a kontrolami v žádném z obvyklých parametrů významné odlišnosti (23). Se stejným záměrem byly publikovány tři studie s FICE, aniž by prokázaly zvýšený ADR (24). Přehled studií hodnotících účinnost moderních zobrazovacích technik v detekci kolorektálních neoplazií je uveden v tab. 1 a 2.

Velmi zajímavá recentní studie zkoumala přínos NBI v tandemové studii a jednotlivé skupiny byly postaveny takto: standardní kolonoskopie → NBI, NBI → standardní kolonoskopie, standardní kolonoskopie 2krát. Mezi jednotlivými skupinami nebyl v záchytu adenomů významný rozdíl, rozhodujícím faktorem bylo tandemové uspořádání (25).

Vedle krypt (pit pattern) je důležitou charakteristikou neoplazií kapilární síť. Rastogi definoval celkem pět charakteristik odlišujících neoplastické léze (vedle povrchu také krypty a kapilární síť) (26).

Poměrně nedávno se ustanovila mezinárodní skupina (Colon Tumor NBI Interest Group; Japonsko, Spojené státy americké, Evropa) a vyvinula poměrně jednoduchá kritéria klasifikující kolorektální neoplazie pomocí NBI bez zvětšení na tři kategorie (27). Podle klasifikace Sana ve stadiu I (hyperplastický polyp) není kapilární struktura patrná. U adenomových polypů má kapilární struktura pravidelný charakter (stadium II). Stadium III charakteristické nepravidelnou strukturou se ještě dělí na podskupiny podle denzity, zakončení, větvení a podtyp B je pozorován většinou v invazivních nádorech (28). Také podle Hiroshimy lze jednotlivé vzorce uspořádání kapilár rozdělit do tří skupin (29). Showa naproti tomu klasifikoval slizniční změny podle vaskulární struktury do šesti skupin: normální, nezřetelná, síť, hustá, nepravidelná a rozptýlená (30).

Endocytóza umožňuje tak detailní pohled, že jsou rozpoznatelné jednotlivé eryocyty putující kapilárami. Je možné diferencovat mezi normální a neoplastickou tkání stejně jako mezi adenomem a karcinomem. Nejčasnější známkou neoplazie jsou ložiska aberantních krypt. Jejich ústí je polygonální místo oválného, mají prodloužené jádro a lumen je lineární místo cirkulárního. Endocytoskopie vykazovala v diagnostice dysplazie nízkého stupně 91,4 % senzitivitu a 100 % specifitu. Při interexpertní variabilitě byla mezi patologem a endoskopistou hodnota  $\kappa$  0,68. Pozitivní predikční hodnota činila ve srovnání s patologií pro normální sliznici, hyperplastický polyp a invazivní karcinom 100 %,

pro adenom s dysplazií lehkého stupně 93,1 % a pro adenom s dysplazií těžkého stupně 90,1 % (31). V jedné z prvních studií vykazala elastická rozptýlená spektroskopie v rozlišení hyperplastických a adenomových polypů 84 % senzitivitu a stejnou specifitu (32).

Zajímavá je hypotéza, zda architektura zdánlivě normální rektální sliznice může predikovat výskyt proximálně lokalizovaných neoplazií. Ve studii na 216 nemocných prokázala sonda s polarizační spektroskopii změny v mikrovaskulární peruzi o senzitivitě 83 % a specifitě 82 % (33). AF podle některých autorů zvyšuje detekci adenomů a zpřesňuje jejich charakteristiku ve srovnání s NBI (34).

V jedné z prvních studií s KFE se ustanovila klasifikace změn odlišující normální, regenerující a nádorovou sliznici s velkou přesností na základě baze krypt a mikrovaskulatury a schopnost rozlišit tkáň dle rozdílných biologických procesů byla potvrzena dalšími studiemi (35). Protože fluorescein nebarví jádra, není možné alterovat s histologickým vyšetřením bez kombinace s povrchovým působením akriřavinu.

V rozlišení adenomových polypů dosáhla KFE 91 % senzitivitu (vs. 77 % senzitivita u chromoendoskopie), specifita činila 76 %. V diagnostice malých adenomů byla senzitivita KFE vs. 64 % u NBI, avšak specifita byla o něco nižší (78 vs. 92 %). Zdá se, že systém lze použít k posouzení drobných lézí, které pak po odstranění není nutné odeslat k histologickému ověření (strategie resect and discard). Metoda byla dále zkoumána v hodnocení reziduálního tumoru po polypektomii se senzitivitou a specifitou 97 %, respektive 77 % (vs. 72 % senzitivita a 77 % specifita prosté endoskopie). Vyhnutí se biopsie u rekurentních lézí je výhodné s ohledem na další endoskopickou resekci, která je v případě fibrózních změn navozených biopsií svízelnější. Rozlišení neoplastických vs. ne-neoplastických lézí zkoumala nedávná metaanalýza 91 studií. Senzitivita, specifita a NPV u jednotlivých metod byla následující: NBI 91,0; 85,6; 82,5 %; i-scan 89,3; 88,2; 85,6 %; FICE 91,8; 83,5; 83,7 %; AF 86,7; 65,9; 81,5 %; KFE 93,3; 89,9 a 94,8 % (36).

Výtěžnost jednotlivých modalit v zachycení adenomových polypů zkoumala recentní metaanalýza 42 studií. U AF, FICE/i-scan, NBI a standardní chromoendoskopie jsou hodnoty RR u ADR následující: 1,04; 1,09; 1,03; 1,36. Jinými slovy statisticky významný rozdíl byl jen u klasické chromoendoskopie (37). European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) ve svém doporučeném postupu doporučuje ve screening standardní kolonoskopii, NBI, FICE a i-scan u Lynchova syndromu, serátní polypózy a laterálně se šířících lézí. Jako náhradu histologie doporučuje NBI atd. jen v rámci striktně definovaných protokolů a po systematickém zaškolení (38).

### NESPECIFICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY

Přínos chromoendoskopie s indigokarmínem nebo methylenovou modří vyústil v její implementaci do všech doporučených postupů, přesto se u nás v běžné klinické praxi nevyužívá. Chromoendoskopii nehradí zdravotní pojišťovny a dalšími důvody jsou zdlouhavost a určitá komplikovanost metody. Přirozeně se vcelku automaticky předpokládaly podobné výsledky u virtuální endoskopie s NBI, případně FICE, i-scan či AFI, a tyto techniky byly zkoumány v přibližně 50 studiích. Ve většině případů se však předpoklady nenaplnily (viz tab. 3).

Dekker et al. detekoval 52 viditelných lézí u 17 nemocných vs. 28 lézí u 13 nemocných. Van den Broek et al. v tandemové

**Tab. 3** Diagnostika dysplazie pomocí NBI/autofluorescence u pacientů s IBD

Autor, rok	N	Indikace	Testované zobrazení	Kontroly	Cíl	Výsledky	P
Dekker, 2007	42	UC, screening	NBI	standardní kolo	dysplazie	pozitivní léze 9 vs. 12 falešně pozitivní léze 43 vs. 16	0,672 0,015
Matsumoto, 2007	46	UC, screening	NBI	dtto	dysplazie	8 vs 0,4 %	0,003
Van den Broek, 2008	2008	UC, screening	AF NBI	dtto AF	dysplazie	nerozpoznané 0 vs. 50 % senzitivita 100 vs. 75 %	
Matsumoto, 2010	48	UC, screening	AF	dtto	dysplazie	30 vs. 3,3 %	0,0001
Pellisè, 2011	60	UC, screening	NBI	indigokarmín	dysplazie	10 vs. 12 falešně pozitivní léze 126 vs. 196	0,644 0,001
Van den Broek, 2011	48	IBD, screening	NBI	dtto	dysplazie	13 vs. 11	0,727
Ignatovič, 2012	112	UC, screening	NBI	dtto	dysplazie	5 vs. 7 falešně pozitivní léze 12 vs. 4	0,57 0,06
Ethymiou, 2013	144	UC, screening	NBI	dtto	dysplazie	20 vs. 23	0,18

studii našli 13 ze 16 (81 %) neoplastických lézí při NBI a 11 ze 16 (69 %) neoplastických lézí při standardní endoskopii (39, 40). Další studie prokázala nesignifikantní trend v častějším záchytu u chromoendoskopie vs. NBI (41). V poslední publikované studii se zkoumala NBI vs. standardní kolonoskopie. Vzorky se odebraly v pravidelných intervalech a z viditelných lézí. Počet zachycených neoplazií se u obou technik významně nelišil, u NBI byl menší počet celkových biopsií a kratší čas vysouvání přístroje (42).

KFE spolehlivě vyhodnocuje aktivitu procesu. Typickými známkami jsou dilatace vyústění krypt, jejich nerovnoměrné uspořádání, zesílení prostoru mezi kryptami, jejich destrukce a fúze a abscesy s únikem fluoresceinu do jejich lumen, čímž se stává jasnějším proti okolnímu epitelu. Kromě buněčných struktur se hodnotí také bariérové defekty průnikem fluoresceinu přes epitel, což může být prediktivním markerem relapsu onemocnění. Cévní změny reprezentují dilatované a větvičí se venuly. Pozorování těchto změn a snaha o systemizaci vyústila v klasifikační schéma (43).

Nabízí se možnost účinné detekce dysplazie v terénu ulcerózní kolitidy, nicméně studie přinášejí rozporné výsledky, což může být způsobeno selekcí nemocných a různou intenzitou zánětu. Kiesslich prokázal u KFE 94% senzitivitu a 98% specifitu, zatímco van den Broek při srovnání KFE s NBI dosáhl méně působivých čísel (přesnost 81 %) (44, 45). Neumann popsal charakteristické rysy aktivní Crohnovy nemoci (nepravidelné dilatované krypty, mikroeroze, zvýšená vaskularizace a zánětlivá infiltrace) a uspořádal je do skóre se snahou o predikci rekurence a odpovědi na léčbu (46).

Řada studií prokázala, že KFE je schopna účinně určit místo cílené biopsie bez nutnosti biopsií etážově naslepo. Důležité je rozlišení léze dysplastické (dysplasia associated lesion or mass [DALM]) a adenomové polypoidní (adenoma-like mass [ALM]), protože v prvním případě je na místě totální kolektomie, zatímco druhá se odstraní polypektomií. U 36 nemocných s ulcerózní kolitidou byla stanovena biologická povaha polypoidní léze KFE s 97% přesností (47). V jiné studii Kiesslich prokázal, že fenomény úbytek buněk a narušení slizniční bariéry (mezery) mohou predikovat relaps se senzitivitou 62,5 %, specificitou 91,2 % a přesností 79 % (48). KFE také může být přínosem v diagnostice lymfocytární kolitidy, kde cílením následné biopsie eliminuje sampling error způsobený nerovnoměrnou distribucí patologických změn (49).

#### BARRETTŮV JÍCEN A SKVAMOCELULÁRNÍ KARCINOM

Stále častějším problémem jsou typické i atypické refluxní obtíže s negativním nálezem při standardní endoskopii. Sharma et al. prokázali při použití NBI častější výskyt mikroerozí a dilatovaných intrapapilárních kapilárních klíčků (50).

Přes vysokou proendoskopovanost běžné populace incidence adenokarcinomu, jehož pra-prekurzorem je Barrettův jícen, stále narůstá, a tak se hledají rizikové faktory i možnosti časného záchytu relevantních premalignit. Podle jedné metaanalýzy dosahovala senzitivita a specifita NBI v detekci těžké dysplazie v Barrettově jícnu 96, resp. 94 % (51). Podobných výsledků dosáhla metoda FICE (52).

Žádný z pokusů o klasifikaci krypt nebyl na rozdíl od tlustého střeva univerzálně akceptován (Guelrudova, Endova, Karova, Sharmova a Anagnostopoulouva klasifika-

ce); (53). AF v prospektivní studii o jednom (amsterdamském) centru prokázala v diagnostice neoplazie v Barrettově jícnu 91% senzitivitu a 43% specifictu (54). Recentní studie posuzovala kombinaci AF a NBI a poměr falešně pozitivních nálezů poklesl ze 40,5 % u AF na 9,5 % u NBI-AF. PPV pak vzrostla z 59,5 % u AF na 84,8 % u NBI-AF (55). Zcela nedávno publikovaná metaanalýza 7 studií s NBI, jež zahrnuje 3988 lézí (502 nemocných), prokázala senzitivitu a specifictu 0,91 a 0,95 vztaženo k pacientovi a 0,69 a 0,90 vztaženo k lézi (56).

Studie využívající rozptýlené spektroskopie srovnávané s biopsií vykazala detekci dysplazie s 90% senzitivitou (57). K podobně slibným výsledkům se přiblížily i další spektroskopické studie (58). OCT v prospektivní dvojité slepé studii zahrnující 33 pacientů dosáhla v detekci těžké dysplazie 68% senzitivitu a 85% specifictu (59). OCT je svým příčným zobrazením schopna posoudit sílu Barrettovské sliznice a detekovat reziduální žlázy po radiofrekvenční ablacii a tím predikovat úspěch léčby (60). V jiné studii prokázala zanořené žlázy (buried glands) u 63 % nemocných po kompletní eradikaci a u 72 % před ní, a navodila tak otázku o relevanci tohoto fenoménu (61).

Epitel Barrettova jícnu je dle KFE charakteristický vilózním povrchem s tmavými inkluzemi podpovrchové vrstvě odpovídající mucinu obletových buněk. Síť kapilár se od dlaždicového epitelu liší a neoplazie jsou typické zcela nepravidelnou buněčnou strukturou. Více acidofilní maligní buňky jsou tmavé v důsledku fluorescenční intenzity, která je pH-dependentní. Na základě poměrně jednoduché klasifikace strukturálních změn včetně kapilární sítě převýšila senzitivita KFE v detekci Barrettova jícnu a asociovaných neoplazií 90 % (62). V jiné studii byla potřeba biopsií cílených endomikroskopii k detekci neoplazií výrazně snížena a u 2/3 vyšetřovaných se biopsiím bylo možné zcela vyhnout (63). Podobně v další studii se potřeba biopsií ve skupině s KFE snížila o 52 % (64).

V několika studiích byl zkoumán přínos HRME. Podle jedné bylo při zkoumání slizničních vzorků dvěma gastroenterology a dvěma patology dosaženo 87% senzitivitu a 61% specificty. Ve stejné studii byly vzorky zkoumány prostřednictvím 59 charakteristik s dosažením senzitivitu 87 % a specificty 85 % (65).

Sliznice jícnu s dlaždicovým epitelem má hladký povrch bez krypt a biologická povaha neoplastické léze se posuzuje podle sítě kapilár. Inoue klasifikoval kličky kapilár do pěti typů podle dilatace, zvlnění, nepravidelného kalibru a formovaných struktur a Arima do skupin čtyř, zdá se však, že endoskopickou ultrasonografií v určení invaze nenahrazují (66, 67).

Skvamocelulární karcinom lze diagnostikovat endocytoskopií podle dvou kritérií: abnormální zabarvení, tvar a velikost jádra a zvýšená buněčná denzita. Podle jedné studie byl průměrný počet jader u karcinomu v jednom obrazu  $550 \pm 66,5$  vs.  $129 \pm 14,8$  u normální sliznice (68).

Kapilární síť také zobrazuje KFE. Pilotní studie prováděná dvěma endoskopií prokázala abnormální cytologii s 89% a 96% přesností a abnormální vaskulární strukturu s 85% přesností (69).

## KARCINOM ŽALUDKU A GASTRITIDA

Podobně i u sliznice žaludku se několik autorů pokusilo o klasifikační schémata na základě mikrostrukturálních změn, v klinické praxi se ovšem nevyužívají. Obecně se

v zemích západního světa s klesajícím, avšak stále významným výskytem karcinomu žaludku pečlivě diagnostice premaligních lézí pozornosti nedostává a gastritida se rutinně nebiotuje. Důvodem je také omezená dostupnost patologických oddělení.

Zejména v zemích s vysokým výskytem karcinomu žaludku a s významnou rolí endoskopické léčby je důležité přesně posoudit okraje léze s cílem dosažení kompletní resekce. Zdá se, že NBI v kombinaci se zoomem může být ve srovnání se standardní endoskopií přesnější (70). Někteří autoři popisují změny vaskularizace v souvislosti s hloubkou invaze, avšak predikční hodnota nenahrazuje endoskopickou ultrasonografií. Podle Yao et al. změněná struktura žaludeční sliznice pomocí NBI a zoom endoskopie u karcinomu zahrnuje narušení pravidelné sítě kapilár a demarkační zónu ohraničující lézi od zdravé tkáně (71).

Podobně jako v tlustém střevě je KFE schopna odlišit adenomové a hyperplastické polypy (72). Tato metoda je také zajímavým přínosem v diagnostice premaligních lézí a helicobakterové infekce. Leak fluoresceinu podobně jako u ulcerózní kolitidy signalizuje aktivní zánět. Naopak u normální žaludeční sliznice jsou epitelové buňky dobře ohraničené, s homogenní centrálně šedou cytoplazmou a tmavým okrajem; fluorescence je omezena subepiteliálně s rovnoměrnou distribucí. U helicobakterové infekce fluorescein snadno prochází na povrch epitelem s vysokou permeabilitou, takže regionálně je epitel jasnější. Nicméně známky poškození žaludeční sliznice pronikáním fluoresceinu na povrch jsou nespecifické.

Wang se pokusil klasifikovat helicobakterovou gastritidu v prospektivní studii na 118 nemocných. Na základě charakteru jamek a leaku fluoresceinu rozdělil gastritidu do tří skupin; dalšími kategoriemi pak byly normální nález, glandulární atrofie a intestinální metaplazie. Glandulární atrofie a intestinální metaplazie byly charakterizovány snížením počtu jamek s dilatovaným ústím, jamkami vilózního vzhledu a přítomností kartáčkového lemu a gobletových či absorbtivních buněk. Jednotlivým skupinám adekvátně přiřadil histologické nálezy. Senzitivita a specificta pro jednotlivé kategorie KFE dosahovala 82,9 % a 90,9 % pro diagnózu helicobakterové infekce, 94,6 % a 97,4 % pro predikci normální sliznice, 98,5 % a 94,6 % pro aktivní zánět, 92,9 % a 95,2 % pro diagnózu glandulární atrofie a 98,6 % a 100 % pro diagnózu intestinální metaplazie (73).

## ŽLUČOVODY A PANKREAS

Využívá se pouze KFE. Požadavkem je rozlišení benigních a maligních lézí žlučových cest se zásadně odlišnou prognózou a léčbou, kde je dosavadní diagnostika zahrnující použití endoskopické retrográdní cholangiopankreatografie, cholangioskopie a endoskopické ultrasonografie insuficientní.

KFE sonda (CholangioFlex) se zavádí pracovním kanálem lateroskopu. Rozlišovací schopnost je 3,5  $\mu\text{m}$ . GastroFlex vykazuje vyšší rozlišovací schopnost (1  $\mu\text{m}$ ), ale průměr sondy činí 2,6 mm a do žlučového se zavádí obtížně podél vodičného drátu. Výsledky reprezentované tímto instrumentem jsou zatíženy technickou nevyzrálostí.

KFE charakteristika příznačná pro malignitu zahrnuje epitelové struktury, bílé pruhy, široké tmavé pruhy & gt; 40  $\mu\text{m}$  a tmavé shluky buněk. Miamská klasifikace zahrnující 18 parametrů byla založena na konsenzuálním setkání šesti expertů. Diagnostický přínos v rozlišení benigních a maligních stenóz analyzovaly tři studie (celkem 256 nemocných)



s pozoruhodně podobnými výsledky: přesnost 79–82 %, senzitivita 89–98 %, specifická 67–77%. Výsledky byly negativně ovlivněny dříve zavedeným stentem a zánětem (přesnost 73 vs. 87 %). Dvě studie se zaměřily na interexpertní variabilitu a shledaly ji jednak nízkou ( $\kappa = 0,149$ ), jednak výrazně vyšší po specializovaném zaškolení (74, 75, 76).

V multicentrické studii byl zkoumán přínos KFE v diagnostice cystických tumorů pankreatu. Sonda se zaváděla jehlou pomocí endosonografie. Vilózní struktury byly příznacně pro neoplazie a senzitivita KFE činila 59 %, specifická pak byla 100% (77). V další studii zaměřené na cystické neoplazie se zkoumal přínos KFE v kombinaci s cystoskopií a bylo dosaženo 100% senzitivity, ovšem u malého souboru nemocných (78).

### CELIAKIE

U celiakie je v důsledku nerovnoměrného postižení běžná falešná negativita histologického vyšetření. Endomikroskopie zobrazuje vilózní atrofii a hyperplazii krypt s velkou přesností a monitoruje úspěšnost léčby (79). Rozlišuje tři různé typy sliznice. Normální sliznice je tenká, s dlouhými pravidelnými klky lemovaná vrstvou snadno rozpoznatelných epitelových buněk. Druhý typ je charakteristický silnými zkrácenými klky. Třetí typ odpovídá úplně vilózní atrofii – vyznačuje se absencí klků a přítomností rozšířených krypt.

Podle studie Venkateshe et al. dosáhla senzitivita, specifická a pozitivní predikční hodnota KFE u 9 nemocných (1384 KFE obrázků) 100, 80 a 81% (80). Podle studie na dospělých byla senzitivita dostatečná pro přítomnost intraepitelových lymfocytů, avšak slabší pro vilózní atrofii (74 %) a hyperplazii krypt (52 %) (81).

### DALŠÍ KLINICKÉ APLIKACE

Zmíněné metody byly využity i v méně obvyklých klinických situacích. U akutní střevní reakce hostitele na příjemce (GvHD = graft versus host disease) dosahovala senzitivita KFE 74 % a specifická 100 %. Metoda může být cenná u vysokého rizika krvácení. Dalšími potenciálními možnostmi jsou všechny druhy kolitid včetně amébové a peroperační diagnostika nádorů (82).

### ZÁVĚR

Endoskopie se průběžně zdokonaluje s obecným cílem maximální výtěžnosti jednotlivých výkonů. Konkrétním cílem je dosažení určení biologické povahy patologického procesu a jeho rozsahu během jednoho vyšetření pokud možno bez nutnosti tkáňového odběru.

Jednotlivé techniky (konkrétně NBI, FICE a i-Scan) k tomu cíli jednoznačně směřují a do určité míry jej již dosahují, avšak pouze ve specializovaných centrech. V širší klinické praxi se dosud ve větší míře neuplatňují. Srovnávací studie nejsou vždy přesvědčivé – také proto, že se srovnávají vždy jen dvě následující generace. Kdyby byla podrobena srovnání generace historická, byly by rozdíly markantní.

Další metody mikroendoskopie dosud nepřesáhly etapu klinického výzkumu. Nejprobádanější a jediná komerčně dostupná je KFE, nicméně bližší dostupnosti brání vysoká cena a poměrně zdlouhavé zaškolení. Při hypotetickém uplatnění v širší klinické praxi by se patrně zvýraznila i interexpertní variabilita, vždyť ani patologové se při jednom čtení běžně neshodnou. Budoucnost patrně bude spočívat

v integraci více technik, přičemž se údaje počítačově přemění do jednoduchého signálu spolehlivě určujícího například ne-nádorovou tkáň (vysoká specifická).

Kolonoskopie je ustálenou diagnostickou metodou po pět desetiletí. Detekce lézí je limitována mimo jiné zorným úhlem, který se pohybuje v rozmezí do 185 stupňů. Přehled zvyšuje aktivní flexibilita a naopak snižují příčné řasy a ohyby, takže adenomy nebývají zachyceny v jednotlivých tandemových studiích až v 41 % případů (83).

Možnosti zvýšení účinnosti detekce zahrnují zlepšení přípravy, pomalé vysouvání přístroje a inovace optiky, jež rozšiřuje pohled i za příčné řasy. Historicky první dostupnou metodou této kategorie byl dceřiný miniskop umožňující pohled o zorném úhlu 180° zpět a zaváděný bioptickým kanálem standardního kolonoskopu (Third Eye Retroscope [TER] Avantis Medical Systems Inc., Sunnyvale CA, USA). Poměr detekce adenomů (tzv. adenoma detection rate) se zvýšil až o 23,2 %, nicméně nevýhodou je blokáce pracovního kanálu (84).

Další systém FUSE (Full Spectrum Endoscopy, EndoChoice Inc., Alpharetta, GA, USA) rozšiřuje endoskopický obraz implementací postranních kamer s iluminací LED ze 170 na 330°. Jeho nevýhodou je vysoká cena. Nejnověji jiné „třetí oko“ spočívá v adaptéru s postranními kamerami, který může být upevněn ke konci jakéhokoliv standardního endoskopu. Podle recentní studie adaptér neovlivnil manipulaci s přístrojem a není důvod se domnívat, že nezvýší ADR v dalších studiích (85, 86).

### Literatura

1. Sharma P, Gupta N, Kuipers EJ et al. Advanced paging in colonoscopy and its impact on quality. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 28–36.
2. Gono K, Oni T, Yamaguchi M et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9: 568–577.
3. Yoshida N, Yagi N, Yanagisawa A et al. Image enhanced endoscopy for diagnosis of colorectal tumors in view of endoscopic treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 4: 545–555.
4. Matsuda T, Saito Y, Fu KI et al. Does autofluorescence imaging video-endoscopy system improve the colonoscopic polyp detection rate? A pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1926–1932.
5. Kuiper T, Aldeliste YA, Tytgat KMA et al. Automatic optical diagnosis of small colorectal lesions by laser induced autofluorescence. *Endoscopy* 2015; 47: 56–62.
6. Isenberg K, Sivak MV, Chak A et al. Accuracy of endoscopic optical coherence tomography in the detection of dysplasia in Barrett esophagus: a prospective double-blinded study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 826–831.
7. Rodríguez-Díaz E, Huang Q, Cerda SR et al. Endoscopic histological assessment of colonic polyps by using elastic scattering spectroscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 539–547.
8. Wood JJ, Kendall C, Hurchigs J et al. Evaluation of a confocal Raman probe for pathological diagnosis during colonoscopy. *Colorectal Disease* 2014; 16: 732–738.
9. Roy HK, Backman V. Spectroscopic applications in gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1335–1341.
10. Galloro G. High technology imaging in digestive endoscopy. *World J Gastroenterol* 2013; 4: 22–27.
11. Dunbar KB, Montgomery EA, Canto MI. The learning curve of in vivo confocal laser endomicroscopy for prediction of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2008; 134: A62–A63.
12. Goetz M, Deris I, Vieth M et al. Near red confocal imaging during minilaparoscopy: a novel rigid endomicroscope with increased imaging plane depth. *J Hepatol* 2010; 53: 84–90.
13. Eberl J, Jechart G, Probst A et al. Can an endocytoscope system (ECS) predict histology in neoplastic lesions? *Endoscopy* 2007; 39: 497–501.



- 14. Vila PM, Thekkek N, Klortum-Richards R et al.** The use of in vivo real-time optical imaging for esophageal neoplasia. *Mt Sinai J Med* 2011; 78: 984–904.
- 15. Shavmoon A, Aharon S, Kruchik O et al.** Scientific Reports 2013; 3: 1–7.
- 16. Sturm MB, Joshi BP, Lu S et al.** Targeted imaging of esophageal neoplasia with a fluorescently labeled peptide: First in human results. *Sci Transl Med* 2013; 5: 184–191.
- 17. Xian V, McKeon F, Koy KY.** Biomarkers and molecular imaging in gastrointestinal cancers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 126–129.
- 18. Li H, Li Y, Cui L et al.** Monitoring pancreatic cancerogenesis by the molecular imaging of cathepsin E in vivo using confocal laser endomicroscopy. *PLoS One* 2014; 9: 1–12.
- 19. Ko KH, Han NY, Kwon CH II et al.** Recent advances in molecular imaging of premalignant gastrointestinal lesions and future application for early detection of Barrett esofagus. *Clin Endosc* 2014; 47: 7–14.
- 20. Goetz M, Kiesslich R.** Advances of endomicroscopy for gastrointestinal physiology and diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G797–G806.
- 21. Kudo S, Hirota S, Nakajima T et al.** Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880–885.
- 22. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J et al.** Polyp miss-rate determined by tandem colonoscopy: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343–350.
- 23. Sabbagh LC, Reveiz L, Aponte D et al.** Narrow-band ligation imaging does not improve detection of colorectal polyps when compared to conventional colonoscopy: A randomized controlled trial and meta-analysis of published studies. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 100–113.
- 24. Yoshida N, Yagi N, Yanagisawa A et al.** Image-enhanced endoscopy for diagnosis of colorectal cancer tumors in view of endoscopic treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 4: 545–555.
- 25. Gilani N, Stipho S, Panetta JD et al.** Polyp detection rates using magnification with narrow band imaging and white light. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 555–562.
- 26. Rastogi A, Keighley J, Singh V et al.** High accuracy of narrow band imaging without magnification for the real-time characterization of polyp histology and its comparison with high-definition white light endoscopy: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2422–2430.
- 27. Tanaka S, Sano Y.** Aim to unify the narrow band imaging magnifying classification for colorectal tumors current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. *Dig Endosc* 2011; 23 Suppl 1: 131–139.
- 28. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI et al.** Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 278–283.
- 29. Kanao H, Tanaka S, Oka S et al.** Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 631–636.
- 30. Wada Y, Kashida H, Kudo SE et al.** Diagnostic accuracy of pit pattern and vascular pattern analyses in colorectal lesions. *Dig Endosc* 2010; 22: 192–199.
- 31. Cipoletta I, Bianco MA, Rotondano G et al.** Endocytoscopy can identify dysplasia in aberrant crypt foci of the colorectum: A prospective in vivo study. *Endoscopy* 2009; 41: 129–132.
- 32. Dhar A, Johnson KS, Novelli MR et al.** Elastic scattering spectroscopy for the diagnosis of slonic lesions: initial results of a novel optical biopsy technique. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 257–261.
- 33. Gomes AJ, Roy HK, Turzhitsky V et al.** Rectal mucosal microvascular blood supply increase is associated with colonic neoplasia. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3110–3117.
- 34. Takeuchi Y, Inoue T, Hanaoka N et al.** Autofluorescence imaging with a transparent hood for detection of colorectal neoplasms: a prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1006–1013.
- 35. Polglase AL, McLaren WJ, Skinner SA et al.** A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of upper- and the lower-GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 685–695.
- 36. Wanders LK, East JE, Uitentuis SE et al.** Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1337–1347.
- 37. Omata F, Ohde S, Deshpande GA et al.** Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: A systematic review and metaanalysis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 222–237.
- 38. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R et al.** Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: ESGE guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 435–449.
- 39. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB et al.** Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007; 132: 874–882.
- 40. van den Broek FJC, Fockens P, van Eeden S et al.** Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011; 43: 108–115.
- 41. Pellisé M, Lopéz-Cerón M, Rodríguez de Miguel C et al.** Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 840–848.
- 42. Leifeld L, Rogier G, Stallmach A et al.** White-light or narrow-band imaging colonoscopy in surveillance of ulcerative colitis: a prospective multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1776–1781.
- 43. Watanabe O, Ando T, Maeda O et al.** Confocal endomicroscopy in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 2: S286–S290.
- 44. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K et al.** Chromoendoscopy guided endomicroscopy increases the diagnostic field of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 874–884.
- 45. van den Broek FJ, van Eeden S, Stokkers PC et al.** Pilot study of probe-based confocal endomicroscopy during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011; 43: 116–122.
- 46. Neumann H, Vieth M, Arreya R et al.** Assessment of Crohn disease activity by confocal laser endomicroscopy. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2261–2269.
- 47. Hurlstone DP, Thomson M, Brown S et al.** Confocal endomicroscopy in ulcerative colitis: differentiating dysplasia associated lesional mass and adenoma-like mass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 2535–2541.
- 48. Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D et al.** Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61: 1146–1153.
- 49. Gabbani T, Manetti N, Bonanomi AG et al.** New endoscopic paging techniques in surveillance of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 7: 230–236.
- 50. Sharma P, Wani S, Bansal A et al.** A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 454–464.
- 51. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ et al.** Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esofagus: a metaanalysis. *Endoscopy* 2010; 42: 351–359.
- 52. Vila PM, Thekkek N, Richards-Kortum R et al.** The use in vivo real-time optical imaging for esophageal neoplasia. *Mt Sinai J Med* 2011; 78: 894–904.
- 53. Kim KO, Ku YS.** Is image-enhanced endoscopy useful for the diagnosis and treatment of gastrointestinal tumor? *Clin Endosc* 2013; 46: 246–250.
- 54. Kara MA, Peters FP, Ten Kate FVW et al.** Endoscopic video autofluorescence imaging may improve the detection of early neoplasia in patients with Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 679–685.
- 55. Jin NY, Wang K, Wei SQ et al.** Diagnostic value of autofluorescence imaging combined with narrow band paging in intraepithelial neoplasia of Barrett's esophagus. *J Buon* 2015; 20: 399–405.
- 56. Song J, Zhang J, Wang J et al.** Meta-analysis of the effects of endoscopy with narrow band imaging in detecting dysplasia in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2015; 28: 560–566.
- 57. Qiu L, Pleskow D, Chuttani R et al.** Multispectral scanning during endoscopy guides biopsy of dysplasia in Barrett's esofagus. *Nat Med* 2010; 16: 603–606.
- 58. Konda V, Banerjee S, Barth BA et al.** Enhanced imaging in the GI tract: Spectroscopy and optical coherence tomography. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 568–573.
- 59. Isenberg G, Sivak MV, Chak A et al.** Accuracy of endoscopic optical coherence tomography in the detection of dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective, double-blinded study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 825–831.
- 60. Tsai TH, Zhou C, Tao YK et al.** Structural markers observed with endoscopic 3-dimensional optical coherence tomography correlating with Barrett's esofagus radiofrequency ablation response (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1104–1112.

- 61. Zhou C, Tsai TH, Lee HC et al.** Characterization of buried glands before and after radiofrequency ablation by using 3-dimensional optical coherence tomography (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 32–40.
- 62. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M et al.** In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 979–987.
- 63. Dunbar KB, Okolo P 3rd, Montgomery E et al.** Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 645–654.
- 64. Nguyen VX, Nguyen CC, De Petris G et al.** Confocal endomicroscopy (CEM) improves efficiency of Barrett surveillance. *J Interv Gastroenterol* 2012; 2: 61–65.
- 65. Muldoon TJ, Thekkekk N, Roblyyer D et al.** Evaluation of quantitative image analysis criteria for the high-resolution microendoscopic detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *J Biomed Opt* 2010; 15: 026–027.
- 66. Inoue H, Honda T, Nagai K et al.** Ultra-high magnification endoscopic observation of carcinoma in situ of the esophagus. *Dig Endosc* 1997; 9: 16–18.
- 67. Arima M, Tada M, Arima H.** Evaluation of microvascular patterns of superficial esophageal cancers by magnifying endoscopy. *Esophagus* 2005; 2: 191–197.
- 68. Fujishiro M, Takubo K, Sato Y et al.** Potential and present limitation of endocytoscopy in the diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter ex vivo pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 551–555.
- 69. Iguchi Y, Niwa Y, Miyahara R et al.** Pilot study on confocal endomicroscopy for determination of the depth of squamous cell esophageal cancer in vivo. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1733–1739.
- 70. Yokoyama A, Inoue H, Minami H et al.** Novel narrow-band imaging magnifying endoscopic classification for early gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 704–708.
- 71. Yao K, Iwashita A, Kikuchi Y et al.** Novel zoom endoscopy techniques for visualising the microvascular architecture in gastric mucosa. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (Suppl 1): S233–S236.
- 72. Li WB, Zuo XL, Gu XM et al.** Characterization and identification of gastric hyperplastic polyps and adenomas by confocal laser endomicroscopy. *Surg Endosc* 2009; 24: 517–524.
- 73. Wang P, Ji R, Yu T et al.** Classification of histological severity of *Helicobacter pylori*. Associated gastritis by confocal laser endomicroscopy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5203–5210.
- 74. Meining A, Shah R, Slivka A et al.** Classification of probe-based confocal laser endomicroscopy findings in pancreatobiliary strictures. *Endoscopy* 2012; 44: 251–257.
- 75. Nakai Y, Isayama H, Shinoura S et al.** Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal and pancreatobiliary diseases. *Dig Endosc* 2014; 26 Suppl 1: 86–94.
- 76. Tringali A, Lemmers A, Meves V et al.** Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy* 2015; 47: 739–753.
- 77. Konda VA, Meining A, Jamil LH et al.** A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance. *Endoscopy* 2013; 45: 1006–1013.
- 78. Nakai Y, Iwashita T, Park DH et al.** Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1204–2015.
- 79. Leing RW, Nguyen NQ, Meredith CH et al.** In vivo confocal endomicroscopy in the diagnosis and evaluation of coeliac disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1870–1876.
- 80. Venkatesh K, Abou-Teleb A, Cohen M et al.** Role of confocal endomicroscopy in the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 274–279.
- 81. Günther U, Daum S, Heller F et al.** Diagnostic value of confocal endomicroscopy in celiac disease. *Endoscopy* 2010; 42: 197–212.
- 82. Malard F, Mohty M.** New insights for the diagnosis of gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 701013. doi: 10.1155/2014/701013.
- 83. van Rijn JC, Rewitasima JB, Stoker J et al.** Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343–350.
- 84. Leufkens AM, DeMarco DC, Rastogi A et al.** Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: The TERRACE study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 480–489.
- 85. Rubin M, Lurie L, Bose K et al.** Expanding the view of a standard colonoscope with the Third Eye Panoramic Cap. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10683–10687.
- 86. Gralnek IM.** Emerging technological advancements in colonoscopy. *Dig Endosc* 2015; 27: 223–231.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.**

Klinika hepatogastroenterologie  
Institut klinické a experimentální medicíny  
Václavská 9, 140 21 Praha 4  
Tel.: 261 364 016



# Hradecké gastroenterologické a hepatologické dny mezinárodní endoskopický workshop

17. 3. 2016

Hradec Králové, Česká republika



17. 3. 2016 - 18. 3. 2016



Výukové centrum Lékařské fakulty UK,  
areál Fakultní nemocnice Hradec Králové

Organizátor:

Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Více informací na [www.voleman.cz/hghd](http://www.voleman.cz/hghd)

# Onemocnění horní části trávicího traktu: zhoubná onemocnění foregutů

<sup>1</sup>Miloslav Duda, <sup>2</sup>Štěpán Suchánek, <sup>3</sup>Lukáš Adamčík, <sup>3</sup>Tomáš Jínek

<sup>1</sup>II. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc a Chirurgické oddělení a Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

<sup>2</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha:

<sup>3</sup>Chirurgické oddělení a Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 23–29

## SOUHRN

Diagnostika a léčba onemocnění horní části zažívacího traktu zahrnuje problematiku jícnu, žaludku a dvanácterníku. Odborná terminologie vychází z embryologického vývoje zažívací trubice. Společný přístup k onemocněním foregutů vyplývá z obdobných diagnostických postupů, provázanosti zejména chirurgické léčby a potenciální možnosti společného screeningu. Očekává se od něj zlepšení diagnostiky a léčby. Tento koncept se uplatňuje již řadu let v USA a dalších západoevropských zemích, především mezi chirurgy, jako tzv. *foregut surgery* (zejména u malignit) a zahrnuje s tím související problematiku dalších specializací, v první řadě gastroenterologie.

Počet nově diagnostikovaných nádorů foregutů (jícnu a žaludku) v ČR (data za období 2006–2010) představuje ročně v průměru 2204 nemocných, což je druhý největší počet

solidních zhoubných tumorů GIT po kolorektálních nádorech (ročně 8127). Pokud jde o primární diagnostiku všech solidních nádorů, které jsou léčeny chirurgy ve spolupráci s dalšími odbornostmi, pak jsou nádory foregutů na čtvrtém místě po nádorech kolorektálních, nádorech prsu (ročně 6317) a nádorech plic (ročně 6482). Jde-li však o počet operovaných, jsou na třetím místě. Nádorů plic se operuje ročně 926 a jícnu a žaludku 1024.

Diagnóza je stanovována většinou v pozdním klinickém stadiu, čemuž odpovídá nízké pětileté přežívání – v průměru 18 % u jícnu a 30 % u žaludku. Je třeba hledat cesty k časnější endoskopické diagnostice a u chirurgické léčby jsou rezervy v uplatňování principu *high volume hospitals*.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**onemocnění foregutů; onkologie foregutů; časná diagnostika; princip „high volume hospitals“**

## SUMMARY

### Duda M. Foregut diseases: foregut neoplasms

The diseases esophagus, stomach and duodenum are more frequently described as the foregut diseases. This term arises from the common embryologic origin of this part of the gastrointestinal (GI) tract. Therefore similar diagnostic approach, surgical therapy and possible secondary prevention are recommended.

The concept of *foregut surgery* has been used for many years in USA and western countries mainly among surgeons and gastroenterologist, especially in the management of patients with upper GI tract malignancies.

In the Czech Republic, there were 2,204 patients diagnosed yearly with foregut cancers in years 2006–2010. These carcinomas are the second most

common solid GI malignancies, following colorectal cancer (8,127 yearly). Among all cancers they occupy the fourth position in incidence after colorectal cancer, breast cancer (6,371 yearly) and lung cancer (6,782 yearly). Regarding the numbers of surgically treated cancers, they rank the third position. The late clinical stage diagnosis is associated with low five year survival (18 % esophagus; 30 % stomach).

Therefore, it is necessary to search for better early endoscopic diagnosis. In case of surgery, the improvement is possible by using the *high volume hospitals* principle.

## KEYWORDS

**foregut diseases; foregut surgery; foregut oncology; early diagnosis; „high volume hospitals“ principle**

## ÚVOD A TERMINOLOGIE

S rozvojem a nárůstem teoretických i praktických medicínských znalostí a dovedností vývoj směřuje stále k větší specializaci. V základních lékařských oborech, jakými jsou vnitřní lékařství a chirurgie, jsou dnes již desítky specializací, což se odráží v postgraduálním vzdělávání lékařů, v organizaci péče o nemocné s jednotlivými diagnózami a stále častěji i v odborné specializaci pracovišť. Již dávno je samozřejmostí specializace internistů na choroby zažívacího

traktu (gastroenterologie), obsahová náplň této specializace se výrazně odlišuje např. od kardiologie, nefrologie a dalších. Obdobně je tomu v chirurgii, kde se od všeobecné chirurgie stále více vzdalují specializace jako traumatologie, cévní chirurgie a další.

Velmi výrazně se uplatňuje (i uvnitř již etablovaných oborů) orgánová specializace. Ta stále více proniká rovněž do všeobecné chirurgie, jejímž podstatným obsahem je chirurgie zažívacích orgánů. Běžně se již řadu let profilují chirurgové v koloproktologii a hepatobiliární chirurgii. V zahraničí

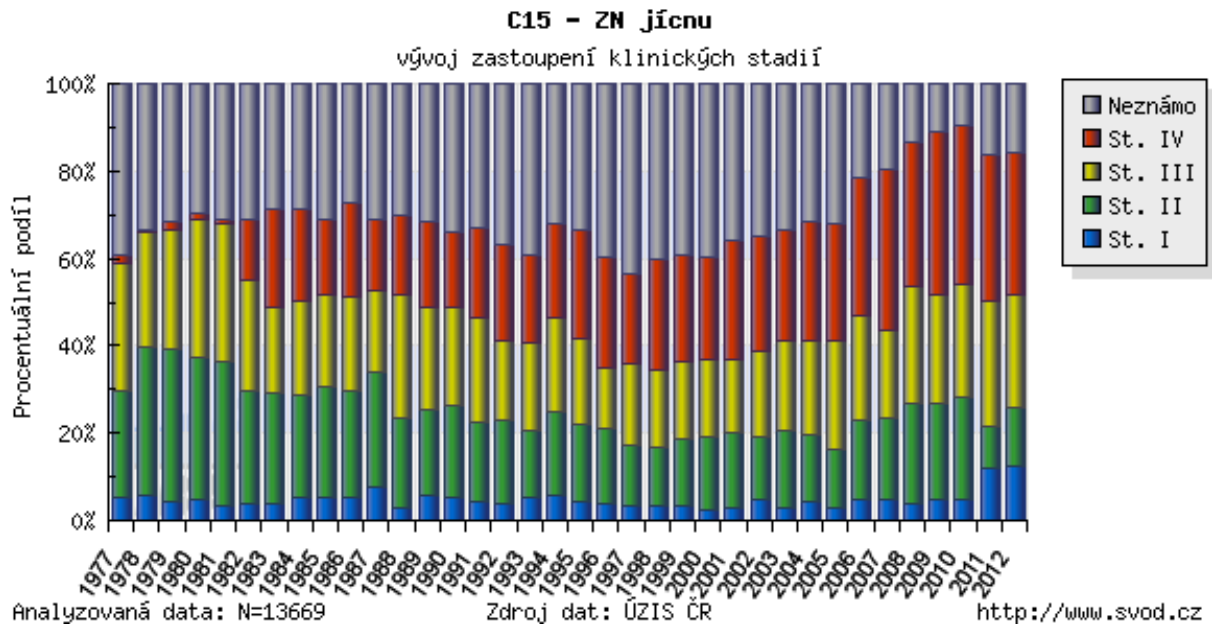
se pak dlouhodobě uplatňuje specializace označovaná jako foregut surgery a s ní spojená takto zaměřená diagnostika.

Koncept onemocnění, diagnostiky a léčby horní části zažívacího traktu zahrnuje v klinickém pojetí problematiku jícnu, žaludku a dvanáctníku. Odborná terminologie vychází z embryologického vývoje zažívací trubice. Z primitivního střeva se během vývoje diferencuje přední, střední a dolní střevo (foregut, midgut, hindgut). Z předního (horního)

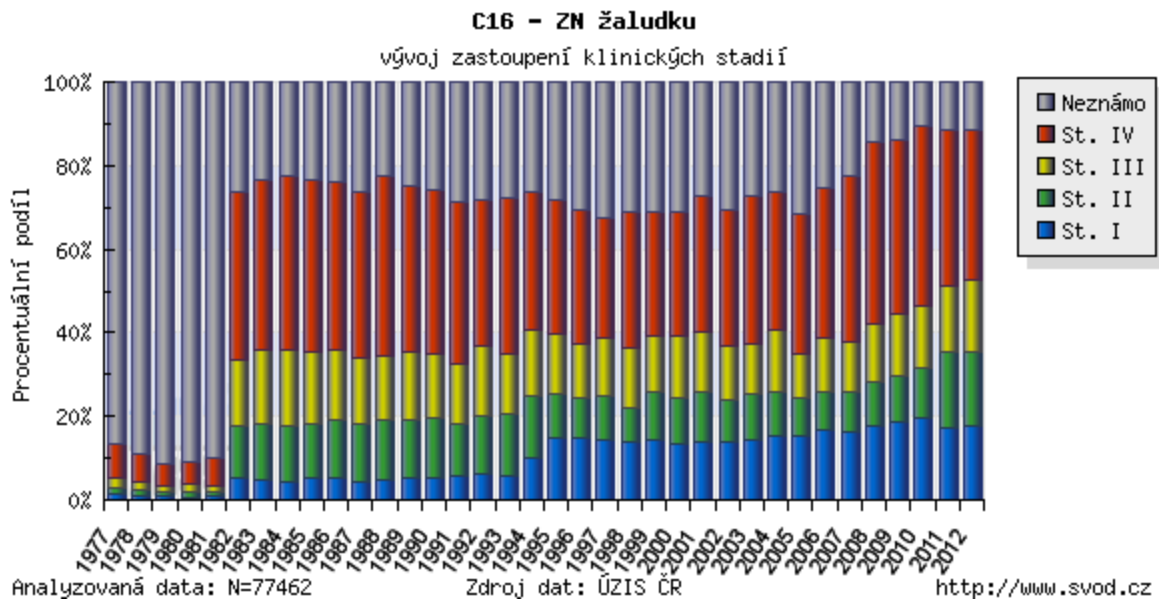
střeva se vyvíjí horní část trávicí trubice od úst po dvanáctník do vstupu žlučového. Obecně se pro tuto část zažívací trubice užívá termín foregut.

**KONCEPCE FOREGUTU V ZAHRAŇÍČÍ**

Vzhledem ke společným diagnostickým postupům, pro-  
vázanosti chirurgické léčby a potenciální možnosti společ-

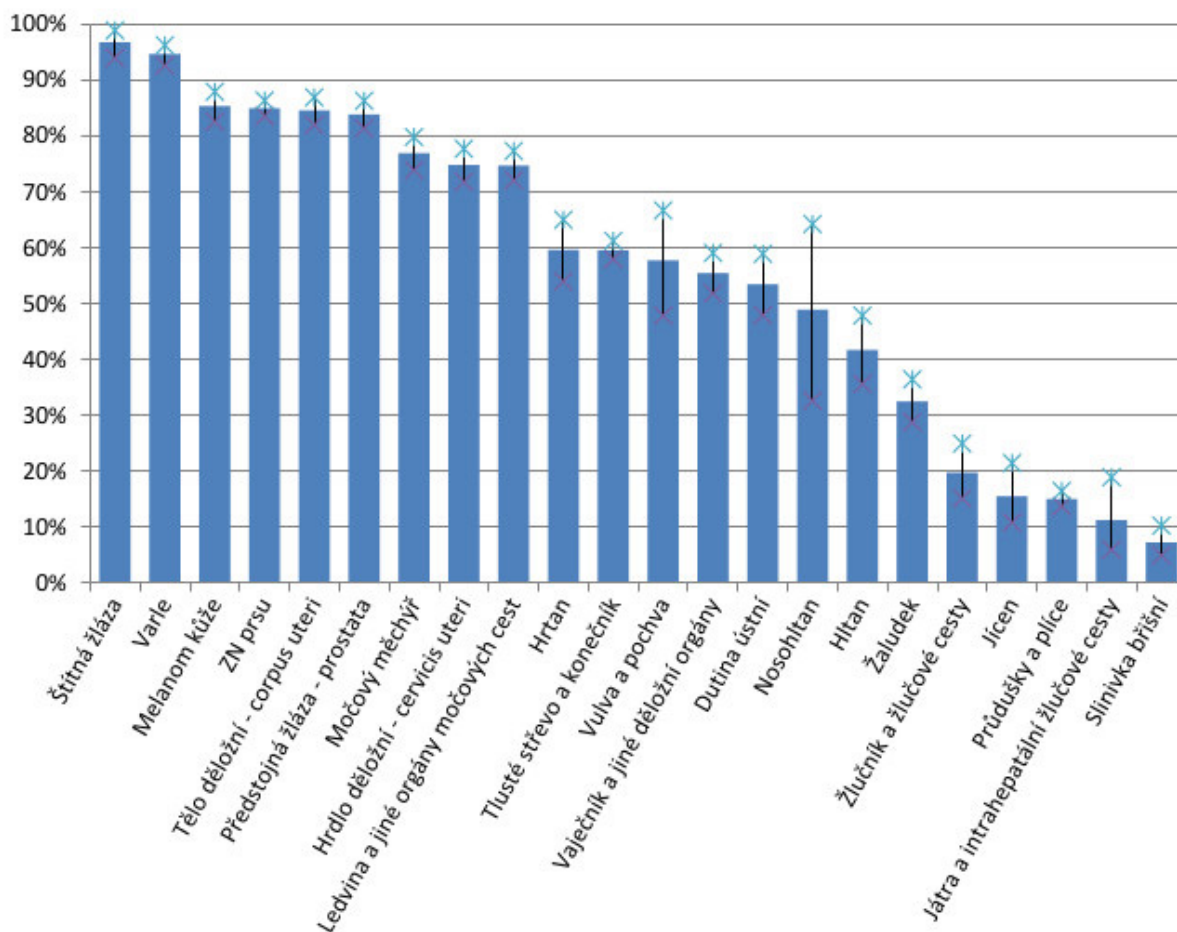


**Obr. 1** Zastoupení klinických stadií u karcinomu jícnu v době stanovení diagnózy



**Obr. 2** Zastoupení klinických stadií u karcinomu žaludku v době stanovení diagnózy





**Obr. 3** Pětiléte přežívání onkologických pacientů v ČR (analýza 2005 – 2009)

ného screeningu se u onemocnění jícnu a žaludku (zejména v zahraničí a mezi chirurgy) uplatňuje koncept tzv. foregut surgery, tj. chirurgie horní části zažívací trubice, především u malignit, a s tím související problematika dalších specializací, v první řadě gastroenterologie. Tuto koncepci prosazuje řada zahraničních pracovišť zejména v USA, ale i v některých západoevropských zemích. Své specializované služby nabízí množství pracovišť v USA, např. Foregut Surgery, The Oregon Clinic (1) nebo SurgOne Foregut Institute (SOFI) (2). Jedná se o kombinaci zkušeností dvou subspecializací a výsledkem práce multidisciplinárního týmu je rychlá a přesná diagnóza a léčba onemocnění foregut (3). Obdobná pracoviště vznikají i v jiných zemích světa. Například ve Švédsku funguje speciální program zaměřený na onkologii foregut: Foregut Oncology Program, Swedish Medical Center (4). Tato pracoviště zajišťují nejen komplexní diagnostiku a konzervativní a chirurgickou léčbu pro nezhoubná i zhoubná onemocnění foregut, ale věnují se též výzkumu.

Pro propojení této tematiky v rovině odborné i organizační existuje řada logických argumentů, které jsou základem pro organizaci výzkumu, pořádání konferencí a vydávání

publikací (5, 6) s touto tematikou. K institucím s tímto zaměřením patří např. Nadace pro výzkum a vzdělávání nemocí jícnu a celého foregut (Foundation for Research and Education in Esophageal and Foregut Disease) (7). Ta podporuje a každoročně organizuje vzdělávací seminář s názvem „Lékařské a chirurgické aspekty jícnu a poruch foregut se zaměřením na patofyziologii a léčbu“.

## ZHOUBNÁ ONEMOCNĚNÍ FOREGUTU V ČESKÉ REPUBLICĚ

Díky Národnímu onkologickému registru (NOR) obsahujícímu záznamy o cca 1,5 milionu onkologických nemocných od 70. let minulého století jsou v České republice k dispozici důležité údaje o nemocných s nádory foregut. Údaje z registru jsou zpřístupněny pomocí originálního softwarového nástroje SVOD (Systém pro vizualizaci onkologických dat) na internetové adrese [www.svod.cz](http://www.svod.cz) a jejich hodnocení již bylo předmětem řady publikací (8, 9, 10).

Počet nově diagnostikovaných solidních nádorů v ČR trvale roste, v průměru z let 2006–2010 to bylo ročně více než

70 tisíc nemocných. Podle posledních zveřejněných údajů bylo v České republice v roce 2013 zjištěno 81 541 zhoubných nádorů, na něž zemřelo 26 944 lidí. Celkem ke konci roku 2013 žilo v ČR 518 667 lidí, kteří se s rakovinou léčili nebo léčí (www.ozdravotnictvi.cz/zpravodajstvi).

Počet nově diagnostikovaných nádorů foregutů (jícnu a žaludku) činí v průměru 2204 ročně (podle dat za období let 2006–2010), což je druhý největší počet solidních zhoubných tumorů GIT po kolorektálních nádorech (ročně 8127). Pokud jde o roční primární diagnostiku všech solidních nádorů, které jsou léčeny chirurgy ve spolupráci s dalšími odbornostmi, pak jsou nádory foregutů na čtvrtém místě po nádorech kolorektálních, nádorech prsu (ročně 6317) a nádorech plic (ročně 6482). Jde-li však o počet operovaných, jsou na třetím místě. Nádorů plic se operuje ročně 926 a jícnu a žaludku 1024.

Není bez zajímavosti, že pro nádory děložního cervixu, kterých bylo v uvedeném období ročně diagnostikováno 1038 a operováno 775, je organizován celonárodní screening, zatímco u nádorů foregutů se o tom ani neuvažuje, přestože rizikové faktory jsou dnes již také známy. Nepochybně si tato problematika ve srovnání s ostatními nádory zasluhuje větší pozornost. Důvodem, proč je třeba se jí více věnovat, jsou dosavadní neuspokojivé výsledky v oblasti diagnostiky a léčby.

**NUTNOST ZLEPŠENÍ ČASNÉ DIAGNOSTIKY**

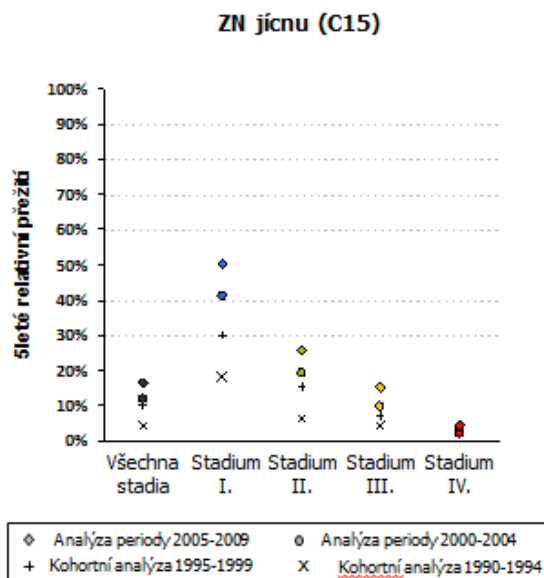
Nádory jícnu a žaludku jsou stále v převážné většině diagnostikovány v pozdním klinickém stadiu (obr. 1 a 2) a tomu odpovídají i špatné léčebné výsledky, když celkové pětileté přežívání ve srovnání s ostatními solidními nádory patří k nejhorším (obr. 3). Jak důležitým faktorem je časná diagnostika, ukazují grafy na obr. 4 a 5, kdy v prvním klinickém stadiu lze u karcinomu jícnu dosáhnout pětiletého přežívání v 50 % a u žaludku v 70 %. Screening pro malignity

v oblasti foregutů zatím v USA ani Evropě není doporučován, s výjimkou Barrettova jícnu (BJ), kde je sledování této rizikové skupiny považováno za nutné.

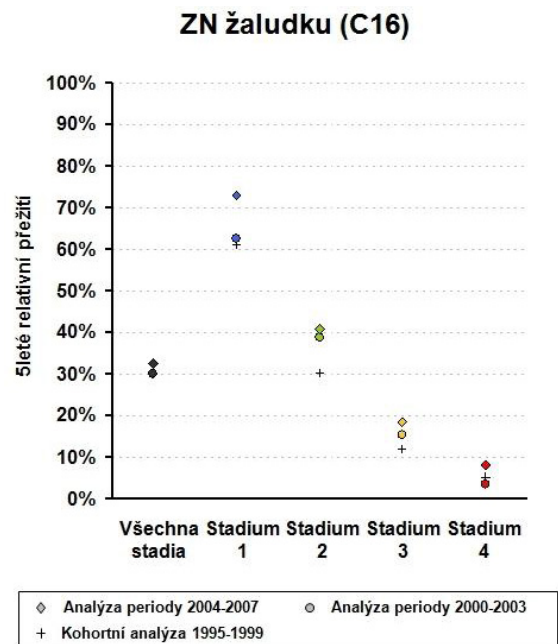
V České republice byly v roce 2013 publikovány standardy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP definující endoskopickou diagnostiku a léčbu pacientů s BJ dle histologické charakteristiky lézí při iniciační diagnóze. Multioborový přístup je zde vyjádřen jasným doporučením druhého čtení specializovaným patologem, zejména v případě dysplazie nízkého stupně (low grade dysplasia [LGD]). V případě dysplazie vysokého stupně (high grade dysplasia [HGD]) je indikována endoskopická resekce (ER) nebo endoskopická submukózní disekce (ESD), stejně jako v případě časného adenokarcinomu jícnu (11). U spinocelulárního karcinomu jícnu jsou rizikové skupiny rovněž známé (např. kuřáctví a alkoholismus). V ČR jsou zavedeny nové endoskopické metody jako chromoendoskopie Lugolovým roztokem nebo NBI (narrow band imaging), které zlepšují zachytitelnost drobných slizničních lézí. K využití těchto zkušeností ve screeningu však zatím nedošlo (12). Zlepšení časné diagnostiky nádorů foregutů je jedním z nejdůležitějších úkolů v rámci této problematiky.

**VÝSLEDKY CHIRURGICKÉ LÉČBY VE VZTAHU K POČTU OPERACÍ**

S výjimkou nejčasnějších stadií nádorů jícnu a žaludku, kde je indikována endoskopická submukózní disekce, je chirurgická léčba pro většinu nemocných s nádory foregutů rozhodujícím léčebným postupem skýtajícím naději na vyléčení či dlouhodobější přežívání. Operace pro nádory jícnu a žaludku představují vysoce specializovanou činnost. Řada studií potvrzuje i v této oblasti chirurgie správnost koncentraci nemocných do center ve smyslu principu high

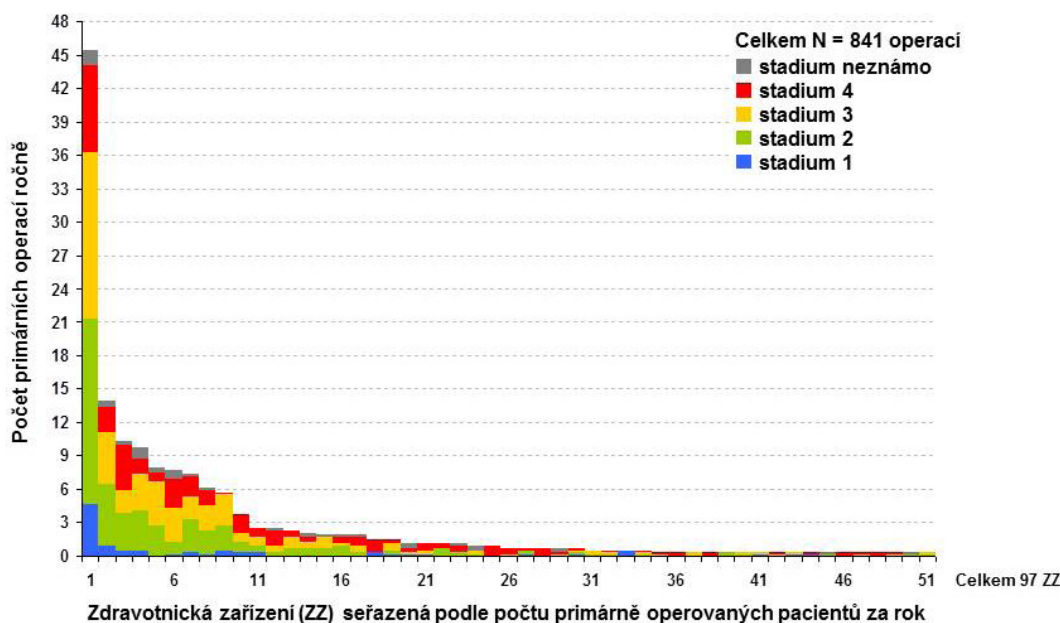


**Obr. 4** Pětileté relativní přežití u léčených onkologických pacientů s nádory jícnu podle klinických stadií ve srovnání tří časových období



**Obr. 5** Pětileté relativní přežití u léčených onkologických pacientů s nádory žaludku podle klinických stadií ve srovnání tří časových období

## ZN jícnu (C15): zdravotnická zařízení primární operace\* zaznamenaná v datech NOR v letech 2005-2009



\* všechny primární operace včetně nekurativních (extirpace nádoru, odstranění orgánu s nádorem, radikální operace s odstraněním regionálních uzlin, radikální odstranění uzlin bez zásahu na primární nádor, diagnostická operace, pokus o operaci a/nebo odlehčovací operace)



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR



**Obr. 6** Počty primárních operací zhoubného nádoru jícnu v letech 2005 – 2009 na jednotlivých chirurgických pracovištích v ČR

volume centers (HVC = centra s vysokým počtem operací). Při vyšším počtu prováděných operací se totiž zmenšuje pooperační mortalita a morbidita a zlepšují se výsledky léčby.

Potřebné počty operací u karcinomu jícnu jsou v odborné literatuře uváděny ve velkém rozmezí. Americká studie z roku 2005 uvádí jako nízkooobjemová centra (low volume centers [LVC]) pracoviště s méně než 7 operacemi za rok, kde pooperační mortalita přesahovala 15 %, zatímco u HVC mortalita činila 7,5 % (13). Švédská studie z téhož roku uvádí u LVC méně než 5 operací za rok při mortalitě 10,4 %, u center střední velikosti s 5–15 operacemi za rok byla pooperační mortalita 6,3 % a u HVC s více než 15 operacemi za rok pak jen 3,5 % (14). V nizozemské studii z roku 2008 je v HVC s průměrným počtem 56 resekcí za rok uváděna mortalita 5 % oproti mortalitě 13 % v LVC s méně než 7 resekcemi za rok (15). Na základě srovnání výsledků center s různým počtem operací došli autoři metaanalýzy z roku 2004 k závěru, že ke zlepšení pooperační mortality je nutné provést nejméně 20 ezofagektomií ročně (16). Některé z těchto studií uvádějí i příznivý vliv počtu operovaných na tří- a pětileté přežívání (16, 17, 18). Jiní autoři však vliv počtu operovaných na dlouhodobé přežívání neprokázali (19, 20, 21).

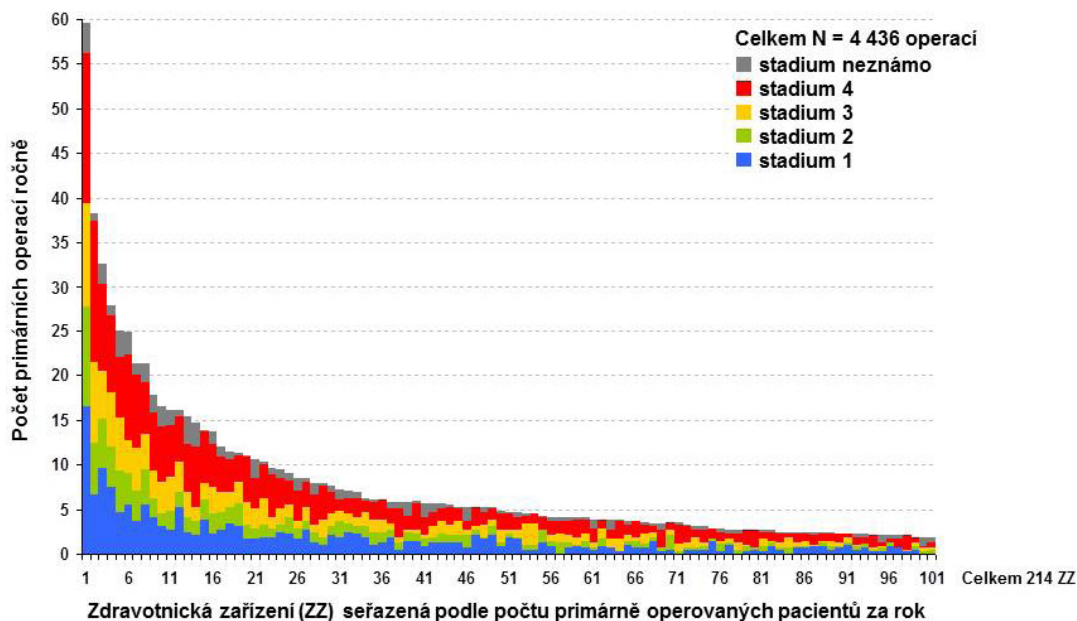
Ukazuje se, že počet operací sám o sobě negarantuje vysokou kvalitu chirurgické péče. Úlohu zde hraje nepochybně nejen osobní zkušenost chirurga, ale ve velké míře též zkušenost celého týmu (anesteziologů, intenzivistů,

sester a dalšího personálu), na čemž závisí kvalita provedení operace a pooperační péče i schopnost zvládnutí případných komplikací.

Naprosto většinu indikací k resekcím žaludku dnes představují zhoubné nádory. Resekční výkony na žaludku pro benigní onemocnění, zejména vředovou chorobu gastroduodena, jsou dnes díky vysoce účinné konzervativní léčbě zcela výjimečné, a proto by měly spadat rovněž do kompetence onkochirurgů specializovaných na operace foregutů, kteří mají s resekcemi největší zkušenosti. Zcela specifickou problematikou je metabolická a bariatrická chirurgie, která může být specializovanými chirurgy provozována v rámci týmu foregutů nebo i samostatně.

Rovněž u karcinomu žaludku řada studií potvrzuje lepší chirurgické výsledky a přežívání u center s větším počtem operací (22, 23, 24, 25). Ve větší míře než u karcinomu jícnu jsou však prezentovány srovnatelně dobré výsledky i u pracovišť s menším počtem operací (26, 27, 28). Například americká studie z Kalifornie (28) hodnotila operace pro karcinom žaludku z let 2004–2008 na 121 chirurgických odděleních. 62 % bylo nízkooobjemových, s počtem 5 a méně operací za rok (500 nemocných), 30 % pak středně objemových se 6–12 operacemi za rok (1076 nemocných) a 8 % vysokoobjemových s více než 13 operacemi za rok (593 nemocných). Autoři nezjistili statisticky významné rozdíly mezi vysoko- a nízkooobjemovými pracovišti v délce hospitalizace,

## ZN žaludku (C16): zdravotnická zařízení primární operace\* zaznamenaná v datech NOR v letech 2005-2009



\* všechny primární operace včetně nekurativních (extirpace nádoru, odstranění orgánu s nádorem, radikální operace s odstraněním regionálních uzlín, radikální odstranění uzlín bez zásahu na primární nádor, diagnostická operace, pokus o operaci a/nebo odlehčovací operace)



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR



**Obr. 7** Karcinom žaludku (C16): zdravotnická zařízení v ČR označená 1 až 101, kde byly zaznamenány primární operace v datech NOR v letech 2005–2009, průměrný počet ročně provedených operací je vyznačen na svislé ose

komplikací, rehospitalizací a mortalitě (2,4 vs. 4,4 %,  $p = 0,06$ ). Vysvětlení spatřovali v tom, že při malém počtu gastrektomií chirurgové v nízkobjemových nemocnicích získávali zkušenosti se žaludeční chirurgií prováděním většího počtu jiných zákroků na žaludku, zejména operacemi pro morbidní obezitu.

Definice vysokoobjemových center není nikde ve světě jasně dána, a jak vyplývá z uvedeného, nemůže být jediným kritériem jen počet provedených operací, velkou roli hraje zkušenost operátora a celého týmu s ošetřováním závažných a rizikových stavů. Hlavním kritériem opravňujícím provádění resekcí výkonů na jícnu a žaludku by proto měly být dosažené výsledky daného pracoviště ověřované pravidelným vyhodnocováním kvality chirurgické péče v dané oblasti.

Obr. 6 zobrazuje počty primárních operací zhoubného nádoru jícnu v letech 2006–2010 na jednotlivých chirurgických pracovištích v ČR dle údajů z NOR. Podle registru hrudních výkonů Sekce hrudní chirurgie České chirurgické společnosti ČLS JEP, která formou dotazníků každoročně shromažďuje tato data z jednotlivých pracovišť, se v období let 2007–2014 hrudní výkony provádějí v České republice na 19–22 pracovištích, resekcí jícnu pak na 13–14 z nich, ale jen u 8–9 pracovišť je frekvence těchto výkonů 10 a více za rok (29). Jak je patrné z grafu na obr. 7, jsou operace pro

nádory žaludku a kardie prováděny na daleko větším počtu pracovišť v malé frekvenci a neodpovídá to doporučenému principu high volume hospitals, který je důležitým faktorem pro dosažení a udržení vysoké kvality chirurgické péče a možnost výchovy mladých chirurgů.

### ZÁVĚR

Koncepce foregut surgery představuje orgánovou specializaci, která kombinuje zkušenosti dvou subspecializací – hrudní a gastrointestinální chirurgie – a v součinnosti s gastroenterologem a endoskopistou, onkologem a dalšími odborníky vytváří multidisciplinární tým; výsledkem jeho práce je rychlá a přesná diagnostika a léčba onemocnění foregut.

Soustředění odborníků v multioborovém týmu je dobrým předpokladem i pro řešení výzkumných úkolů. Mezi nejdůležitější úkoly v současnosti patří snaha o zlepšení časné diagnostiky nádorů foregut a racionální koncentrace nemocných s těmito závažnými onkologickými diagnózami ve smyslu high volume centers (hospitals). Jde o cestu, která povede ke zlepšení výsledků léčby, bude přínosem pro zvyšování kvality péče o nemocné, umožní udržování dobré erudice personálu a výchovu mladých pracovníků.



## Literatura

1. oregonclinic.com/specialties/foregut-surgery
2. sofisite.com
3. urmc.rochester.edu/surgery/thoracic.aspx
4. swedish.org/foregut-oncology-program
5. Peters JH, DeMester TR (eds.). Minimally invasive surgery of the foregut. Quality Medical Publishing, Inc., St. Louis Missouri, 1994.
6. Hochwald SN (ed.). Minimally invasive foregut surgery for Malignancy. Springer International Publishing, 2015
7. <http://foregutdiseasefoundation.org>
8. Národní onkologický registr (NOR) České republiky, Systém pro vizualizaci onkologických dat (SVOD). URL: [www.cba.muni.cz/svod](http://www.cba.muni.cz/svod)
9. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. *Surgická Onkologie*. In Dušek L et al. Czech cancer care in number 2008–2009. Grada Publishing, Praha, 2009, p. 283–291.
10. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. Chirurgická léčba solidních nádorů v České republice. *Rozhl Chir* 2010; 89(10): 588–593.
11. Martinek J, Falt P, Gregar J et al. Standardy České gastroenterologické společnosti – endoskopická léčba pacientů s Barrettovým jícnem a časnými neopláziemi jícnu. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(6): 479–487.
12. Vítek P, Komínek P, Kajzrlíková I et al. Endoskopická diagnostika a léčba časných spinocelulárního karcinomu jícnu je možná i v populaci s nízkou incidencí tohoto onemocnění. *Endoskopie* 2009; 18(4): 161–166.
13. Dimick JB, Wainess R, Upchurch G et al. National trends in outcomes for esophageal resection. *An Thorac Surg* 2005; 79: 212–218.
14. Wenner J, Zilling T, Bladstroom A, Alvegard TA. The influence of surgical volume on hospital mortality and 5year survival for carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Anticancer Res* 2005; 25: 419–424.
15. Wouters MW, Wijnhoven BP, Karim-Kos HE et al. High-volume versus low-volume for esophageal resection for cancer: the essentials role of case mix adjustments based on clinical data. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:80–87.
16. Metzger R, Bollshweiler E, Vallböhmer D et al. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus* 2004; 17: 310–314.
17. Wenner J, Zilling T, Bladstroom A, Alvegard TA. The influence of surgical volume on hospital mortality and 5year survival for carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Anticancer Res* 2005; 25: 419–424.
18. Stavrou EP, Smith GS, Baker DF. Surgical outcomes associated with esophagectomy in New South Wales: an investigation of hospital volume. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 951–957.

19. Verhoef C, van de Weyer R, Schaapveld M et al. Better survival in patients with esophageal cancer after surgical treatment in university hospitals: a plea for performance by surgical oncologist. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1678–1687.
20. Thompson AM, Rapson T, Gilbert FG, Park KGM. Hospital volume does not influence long-term survival of patients undergoing surgery for esophageal or gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 578–584.
21. Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA jr., Lipsett PA. Surgical volume and quality of care for esophageal resection: do high-volume hospitals have fewer complications? *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 337–341.
22. Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M et al. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: a population-based study in England, 2004–2008. *Gut* 2013; 62: 961–966.
23. Dikken JL, Stiekema J, van de Velde CJ et al. Quality of care indicators for the surgical treatment of gastric cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 381–398.
24. Dikken JL, Wouters MW, Lemmens VE et al. Influence of hospital type on outcomes after oesophageal and gastric cancer surgery. *Br J Surg* 2012; 99: 954–963.
25. Anderson O, Ni Z, Møller H et al. Hospital volume and survival in oesophagectomy and gastrectomy for cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2408–2414.
26. Wahnschaff F, Clauer U, Roder J. Surgery of gastric cancer in a medium volume center. *Chirurg* 2012; 83(9): 823–829.
27. Reavis KM, Hinojosa MW, Smith BR et al. Hospital volume is not a predictor of outcomes after gastrectomy for neoplasm. *Am Surg* 2009; 75(10): 932–936.
28. Dixon M, Mahar A, Paszat L et al. What provider volumes and characteristics are appropriate for gastric cancer resection? Results of an international RAND/UCLA expert panel. *Surgery* 2013; 154(5): 1100–1109.
29. Schüttzner J. Registr hrudních výkonů v České republice 2007–2014. Nepublikované sdělení, 2014.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Miloslav Duda, DrSc.

II. chirurgická klinika, Lékařská fakulta Univerzity  
Palackého, Fakultní nemocnice Olomouc  
Tel.: 602 730 960  
e-mail: miloslavduda@gmail.com



## Brněnské onkologické dny Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

27. 4. 2016

Brno, Česká republika



27. 4. 2016 – 29. 4. 2016



Areál Veletrhy Brno, a. s., Pavilon E,  
Výstaviště 1, 647 00, Brno

Více informací na [www.linkos.cz/kongresy/kongresovy-kalendar/](http://www.linkos.cz/kongresy/kongresovy-kalendar/)

# Maligní biliární obstrukce

Tomáš Hucl

Klinika hepatogastroenterologie IKEM

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 30–37

## SOUHRN

Karcinom pankreatu a karcinom žlučových cest jsou nejčastější příčiny maligní biliární obstrukce. Jedná se o onemocnění se stoupající incidencí a nepříznivou prognózou. Jedinou šanci na přežití mají pacienti s lokalizovanou chorobou, kteří jsou indikováni k chirurgickému výkonu. Navzdory pokrokům v diagnostice je však takových pacientů méně než 20 %.

Lokálně pokročilé nebo generalizované nádory jsou léčebně paliativní chemoterapií či chemoradioterapií, výsledky této léčby ovšem jsou neuspokojivé. Průměrná doba přežití léčených pacientů s neresekabilním onemocněním je 6 měsíců, 5 let pak přežívá pouze 5–10 % nemocných.

Nedílnou součástí paliativní léčby je biliární drenáž. Endoskopicky či perkutánně zavedené stenty zlepšují kvalitu života, zmírňují cholestázu a pruritus, avšak zásadně nezlepšují přežití. Biliární stenty se

časem obturují, což může vést k akutní cholangitidě, a vyžadují opakovanou výměnu. Fotodynamická terapie a radiofrekvenční ablace jsou lokálně působící endoskopické metody, které se v poslední době více uplatňují v paliativní léčbě pacientů s maligní biliární obstrukcí. Fotodynamická terapie spočívá v podání fotosenzitizující látky, jež se koncentruje v nádoru a po 48 hodinách se aktivuje světlem určité vlnové délky. Aplikace proudu o vysoké frekvenci při radiofrekvenční ablací vede k destrukci tkáně vysokou teplotou. Lokálně ablační metody mohou mít zásadní význam pro velkou část pacientů s maligní biliární obstrukcí zlepšením jejich prognózy, kvality života a průchodnosti stentů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**cholangiocelulární karcinom, karcinom pankreatu, stent, fotodynamická terapie, radiofrekvenční ablace, brachyterapie**

## SUMMARY

### Hucl T. Malignant biliary obstruction

Pancreatic cancer and cholangiocarcinoma are the most common causes of malignant biliary obstruction. They are diseases of increasing incidence and unfavorable prognosis. Only patients with localized disease indicated for surgery have a chance of long-term survival. These patients represent less than 20 % of all patients, despite the progress in our diagnostic abilities.

Locally advanced and metastatic tumors are treated with palliative chemotherapy or chemoradiotherapy; the results of such treatments are unsatisfactory. The average survival of patients with unresectable disease is 6 months and only 5–10 % of patients survive 5 years. Biliary drainage is an integral part of palliative treatment. Endoscopically or percutaneously placed stents improve quality of life, decrease cholestasis and pruritus, but do not significantly improve survival. Biliary stents get occluded

over time, possibly resulting in acute cholangitis and require repeated replacement.

Photodynamic therapy and radiofrequency ablation, locally active endoscopic methods, have been increasingly used in recent years in palliative treatment of patients with malignant biliary obstruction. In photodynamic therapy, photosensitizer accumulates in tumor tissue and is activated 48 hours later by light of a specific wave length. Application of low voltage high frequency current during radiofrequency ablation results in tissue destruction by heat. Local ablation techniques can have a significant impact in a large group of patients with malignant biliary obstruction, leading to improved prognosis, quality of life and stent patency.

## KEYWORDS

**cholangiocarcinoma, pancreatic cancer, stent, photodynamic therapy, radiofrequency ablation, brachytherapy**

## ÚVOD

Nejčastějšími příčinami maligní biliární obstrukce jsou karcinom žlučových cest (cholangiocarcinoma [CCA]) a karcinom pankreatu (pancreatic cancer [PC]). Obě choroby kromě biliární obstrukce spojuje přítomnost často nespecifických příznaků, pozdní diagnóza a nepříznivá prognóza. Pouze menšina pacientů je indikována k chirurgické léčbě, která má jako jediná kurativní potenciál. Většina pacientů je odkázána na paliativní způsoby léčby, a umírají tak průměrně do jednoho roku.

Cholangiocelulární karcinom je nejčastější malignitou žlučových cest a druhou nejčastější malignitou jater po hepatocelulárním karcinomu. Jeho původ je v epitelových buňkách žlučových cest či hepatocytech. CCA se podle lokalizace dělí na intrahepatální (iCCA, cca 10 %) a extrahepatální, kdy jsou hranicí žlučových cest druhého řádu. Extrahepatální karcinom může být perihilózní (Klatskinův tumor, pCCA, cca 50 %, avšak v některých studiích až 97 %) a distální (dCCA, cca 40 %)

(1). Perihilózní karcinom se dále dělí dle míry postižení jednotlivých žlučových cest dle Bismuthovy-Corletteovy klasifikace (2).

Výskyt CCA v posledních desetiletích spíše narůstá a v západním světě dosahuje 1–5/100 000/rok, častěji jsou postiženi muži. Výskyt má však výrazné geografické rozdíly, s nejvyšším zastoupením v některých asijských zemích, kde dosahuje až mnohonásobku výskytu u nás. Příčinou jsou rozdíly v genetických a jiných rizikových faktorech (infekce, hepatolitiáza). V západním světě je nejvýznamnějším rizikovým faktorem primární sklerozující cholangitida. Pět let přežívá asi 10 % pacientů (1, 3, 4).

Duktální adenokarcinom pankreatu je nejčastějším představitelem nádorů pankreatu. Ostatní nádory, jako například acinární karcinom, pankreatoblastom či neuroendokrinní nádory, tvoří menšinu a mají částečně odlišnou etiopatogenezi, manifestaci, diagnostiku i léčbu. Karcinom pankreatu je devastující onemocnění s dlouhodobě omezenými možnostmi léčby a špatnou prognózou. Výskyt

této choroby v posledních desetiletích jednoznačně narůstá a v západním světě dosahuje průměrné incidence kolem 8–20/100 000 obyvatel za rok.

Nejčastěji se jedná o onemocnění sporadické, bez známé dominantní příčiny. Mezi rizikové faktory jeho vzniku patří kouření, obezita s nadměrným příjmem tuků, vysoký věk, mužské pohlaví, etnický původ, chronická pankreatitida či diabetes mellitus. V průměru se jedná o čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění. Incidence onemocnění je téměř totožná s prevalencí, neboť 5leté přežití pacientů činí pouze cca 5 %. Hlavní příčinou nepříznivé prognózy je fakt, že onemocnění je v době stanovení diagnózy inoperabilní až u 85 % pacientů (5, 6).

## KLINICKÁ MANIFESTACE A DIAGNOSTIKA

Klinická prezentace u obou chorob závisí na stadiu choroby. V časném stadiu jsou onemocnění většinou klinicky němá nebo asociována s nespecifickými příznaky, jako je dyspepsie, nechutenství, váhový úbytek či bolest. V okamžiku vzniku biliární obstrukce vzniká ikterus. Většina pacientů je v době stanovení diagnózy již v pokročilém stadiu.

Abdominální sonografie je prvním vyšetřením u většiny pacientů. Zásadním vyšetřením pro diagnostiku a staging onemocnění je CT břicha a u CCA kombinace MRI a MRCP. Další vyšetřovací modalitou je endoskopická ultrasonografie (EUS). Nevýhodou vyšetření je jeho invazivita a závislost na schopnostech vyšetřujícího. Výhodou je možnost odběru materiálu k histopatologickému vyšetření, který je indikován při diagnostických nejasnostech nebo ke stanovení definitivní diagnózy v případě onkologické léčby. V případě vysokého podezření na nádorové onemocnění, které je resekabilní, není odběr materiálu nezbytný. Lokální staging pomocí EUS je u CCA obtížný, avšak může napomoci v diagnostice maligní lymfadenopatie. Přesnost diagnostiky CCA lze vylepšit provedením intraduktální ultrasonografie (1, 3, 4).

K histopatologické diagnostice lze kromě EUS použít také odběr materiálu ze zúženého vývodu při ERCP cestou kartáčkového odběru či biopsie. Senzitivita kartáčkového odběru je obecně velmi nízká, lepší je kombinace kartáčkového odběru (senzitivita 35 %) a biopsie (43 %), díky níž celková senzitivita vzroste na 86 % (7). Navýšení senzitivity lze dosáhnout pomocí FISH (fluorescence in situ hybridization), která umožňuje detekci buněčné aneuploidity. Cholangioskopie umožňuje cílený odběr, lze ji doplnit konfokální laserovou endomikroskopií (1, 3, 4).

Rutiní součástí vyšetření je stanovení hodnoty nádorových markerů CA 19-9 a CEA v séru, jejich senzitivita a specifita jsou však omezené. Přítomnost cholestázy a cholangitidy snižují specifitu CA 19-9. U pacientů s hilovou stenózou je vhodné vyloučit autoimunitní cholangitidu pomocí sérového IgG4 (1, 3, 4).

## CHIRURGICKÁ LÉČBA

Rozhodnutí o léčbě by mělo být výsledkem multioborové konzultace zahrnující gastroenterologa, radiologa, chirurga a onkologa. Vzhledem k náročnosti a rizikům léčby je součástí rozhodnutí také věk, klinický stav a přání nemocného. Ani pokročilý věk však nemusí být překážkou radiálního chirurgického řešení (8).

Chirurgická léčba představuje jedinou léčebnou modalitu dávající naději na dlouhodobé přežití u obou chorob. Medián

přežití u CCA pacientů s R0 resekci se pohybuje mezi 1 a 4 roky, kdežto u pacientů s neresekabilním tumorem mezi 5 a 9 měsíci (9). Vzhledem k pozdní diagnostice však R0 resekci podstoupí asi jen 20–30 % pacientů s CCA (4). V závislosti na lokalizaci nádoru je výkonem resekce postiženého žlučového, většinou včetně přilehlé části jater (hemihepatektomie včetně segmentu I pro riziko metastáz u pCCA), v případě proximálního nádoru, resekce jater u intrahepatálního nádoru a duodenopankreatektomie u distálního nádoru. Resekce jaterního laloku může v případě jeho malého objemu vyžadovat předoperační embolizaci portální žíly k nárůstu objemu kontralaterálního laloku. Transplantace jater pro CCA je dostupná pouze v několika málo světových centrech pro vybrané pacienty léčené neoadjuvantní chemoradioterapií (1, 3, 4).

Pouze menšina pacientů s PC je indikována k chirurgické léčbě. Za resekabilní nádor považujeme onemocnění bez vzdálených metastáz a arteriální invaze. Resekci portální či horní mezenterické žíly lze považovat za opodstatněnou v případě, že umožní R0 resekci. Pětileté přežití u pacientů po resekci karcinomu pankreatu je 20–25 %. Přežití pacientů s lokálně pokročilým nádorem je výrazně lepší než pacientů s metastazujícím (9–15 vs. 3–6 měsíců). Mezi negativní prognostické faktory patří pozitivní resekční okraje (R1 a R2 resekce), nízká diferenciacie, velikost tumoru a pozitivní nálezy v uzlinách. Nádory lokalizované v hlavě jsou indikovány k duodenopankreatektomii, nádory v distální části pankreatu lze odstranit za cenu levostřanné hemipankreatektomie se splenektomií, někdy je nutná totální pankreatektomie (6, 10).

## CHEMOTERAPIE A RADIOTERAPIE ADJUVANTNÍ TERAPIE

Pacienti po resekci CCA by měli být zváženi k účasti v klinických studiích s adjuvantní chemoterapií či chemoradioterapií. V současné době nejsou k dispozici data, která by jednoznačně prokazovala efekt této léčby v adjuvanci (3).

U pacientů po resekci karcinomu pankreatu se většinou vyvine systémová recidiva (70 %). Přežití po resekci bez chemoterapie činí kolem 10 % a zvyšuje se na 25 % s užitím chemoterapie (studie ESPAC 01, CONKO 001, RTOC-9704), adjuvantní chemoterapie tak více než zdvojnásobuje procento přežití. Užití radioterapie je kontroverzní, neboť k průkazu jejího příznivého účinku chybějí randomizované kontrolované studie. Naopak studie ESPAC-1 prokázala dokonce horší výsledky u pacientů léčených radioterapií, otázkou však zůstává design studie i způsob a kvalita radioterapie.

Chemoterapii zahajujeme v průměru za 1–2 měsíce po operaci a spočívá v podání 6 cyklů gemcitabinu či 5-fluorouracilu. Gemcitabin a 5-fluorouracil jsou stejně efektivní, 5-fluorouracil však má více vedlejších účinků (ESPAC-3) (6, 10).

## PALIATIVNÍ TERAPIE

Význam chemoterapie proti prosté paliaci byl prokázán u cholangiocelulárního karcinomu ve studii s 5-fluorouracilem. Léčení pacientů mělo medián přežití 6 měsíců proti 2,5 měsíce u neléčených pacientů (11). O skoro 15 let později byl stanoven nový standard.

Britská studie ABC-02, ve které bylo hodnoceno 410 pacientů s lokálně pokročilým nebo generalizovaným CCA, karcinomem žlučníku či papily, hodnotila 24týdenní léčbu kombinací gemcitabinu s cisplatinou oproti samotnému

gemcitabinu. Medián přežití činil 11,7 vs. 8,1 měsíce (p & lt; 0,001). Toxicita byla podobná v obou skupinách, kromě mírně vyšší hematologické toxicity u kombinované léčby. Pacienti v celkové nedobrém stavu (performance status 2) a s nádory papily z kombinační léčby neprofitovali (12).

U nemocných s generalizovaným nádorem je dlouhodobě standardem monoterapie gemcitabinem, jež prokazatelně mírně zlepšuje přežití. Vedle toho také pozitivně ovlivňuje symptomy nemoci a zlepšuje kvalitu života. Vzhledem k chemorezistenci na gemcitabin a nedostatečnému efektu byla v této indikaci zkoušena řada kombinací léků. V nedávné době se ukázalo, že kombinace FOLFIRINOX (5-fluorouracil, irinotekan, oxaliplatin) je lepší ve srovnání s monoterapií gemcitabinem ve smyslu přežití pacientů (studie ACCORD 11). Ve srovnání s gemcitabinem byla objektivní odpověď přítomna u 32 vs. 9 % pacientů (p = 0,0001) a přežití dosahovalo 11,1 vs. 6,8 měsíce (p & lt; 0,0001). Výskyt nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, neuropatie, zvracení) však byl vyšší. Užití režimu FOLFIRINOX je vhodné u pacientů v dobrém klinickém stavu a absencí hyperbilirubinemie nad 1,5násobek normy (13).

Účinnost kombinace gemcitabinu s paklitaxelem vázaným na nanopartikule albuminu (nab-paklitaxel) byla prokázána v mezinárodní studii MPACT. Objektivní odpověď ve srovnání se samotným gemcitabinem byla přítomná u 23 % pacientů ve srovnání se 7 % v kontrolní skupině (p & lt; 0,0001) a medián přežití činil 8,5 vs. 6,7 měsíce (p & lt; 0,001). Neutropenie, únava, průjem a neuropatie však také byly častější (14).

### ENDOSKOPICKÁ BILIÁRNÍ DRENÁŽ

Drenáž žlučových cest je v případě maligní biliární obstrukce indikovaná jako přemostění k operaci nebo u inoperabilních pacientů k trvalé paliaci. Užití stentů vede k biliární dekompresi, snížení ikteru, svědění a rizika vzniku cholangitidy. Z praktického hlediska je vhodné rozdělení biliární drenáže na předoperační a paliativní, podle lokalizace stenózy pak na drenáž distální (karcinom pankreatu, distální CCA) a proximální (perihilózní CCA).

### PŘEDOPERAČNÍ DRENÁŽ DISTÁLNÍ

Drenáž žlučových cest u pacientů s operabilní maligní stenózou distálního choledochu je dlouhodobě diskutované téma. Její význam spočívá ve snížení ikteru a prevenci komplikací cholestázy. Obstrukční ikterus může vést k jaterní či renální dysfunkci. Dále také může předoperační drenáž poskytnout čas potřebný k neoadjuvantní léčbě. Zavedení stentu (plastického ani metalického) neinterferuje s provedením operace. Na druhé straně časná operace bez drenáže předejde možným komplikacím drenážní intervence a ušetří její náklady.

Multicentrická randomizovaná studie u 202 pacientů s resekabilním karcinomem pankreatu rozdělila nemocné do dvou skupin, z nichž v první byla provedena 4–6 týdnů trvající předoperační drenáž a ve druhé chirurgický zákrok do týdne od diagnózy. Ve skupině s předoperační drenáží bylo významně více komplikací (74 vs. 39 %), mortalita však byla srovnatelná. Autor studie tak předoperační drenáž doporučena nebyla. Je však třeba si uvědomit, že pacienti měli bilirubin & lt; 250  $\mu\text{mol/l}$ , byli operováni do jednoho týdne, neúspěšnost ERCP činila 25 % a použity byly pouze plastové stenty (15).

V multicentrické studii s 241 pacienty s karcinomem pankreatu bylo retrospektivně hodnoceno předoperační zavedení metalického stentu. Tato studie naopak ukázala vysokou efektivitu ERCP, avšak také riziko komplikací. Úspěšnost zavedení stentů byla 100% a drenáž vedla k regresi ikteru. Čtrnáct pacientů (5,8 %) mělo okluzi stentů v průměrné době 6,6 měsíce. Akutními komplikacemi byly pankreatitida (14 pacientů), migrace stentu (12 pacientů) a perforace duodena (3 pacienti) (16).

### PŘEDOPERAČNÍ DRENÁŽ PROXIMÁLNÍ

Předoperační drenáž u pacientů s proximální stenózou by měla být provedena pouze u selektované skupiny pacientů, neboť je zde riziko komplikací. Jednoznačně je indikovaná u pacientů s cholangitidou nebo těžkým svěděním, často je provedena po diagnostické cholangiografii s odběrem biopsie. Metaanalýza 11 studií, z nichž pouze jedna byla prospektivní, prokázala, že pacienti s předoperační drenáží měli signifikantně více pooperačních a infekčních komplikací (17).

### TYPY BILIÁRNÍCH STENTŮ

K dispozici jsou plastické či metalické stenty. Plastické stenty jsou vyrobeny z teflonu, polyuretanu či polyetyleny, jejich šířka se pohybuje od 7 do 11,5 Fr a délka od 5 do 15 cm. Samoexpandibilní metalické stenty jsou nejčastěji nitanolové (kombinace niklu a titanu). Mohou být potažené průhlednou vrstvou z různých materiálů. Důvodem potažení stentů je snaha snížit prorůstání nádoru a jejich možné odstranění. Potažení je u některých stentů částečné. Stenty jsou uloženy v zaváděcím systému, který je 6–8,5 Fr široký a zavádí se skrze endoskop, šířka samotného stentu se pohybuje mezi 6 a 10 mm. Po zavedení se stent ukotví do okolní tkáně expanzivní radiální silou. Plastické i metalické stenty jsou vyráběny různými producenty.

Průchodnost metalických stentů je větší ve srovnání s průchodností stentů plastických. Mnoho studií uvádí průměrnou průchodnost metalických stentů až 270 dnů. V randomizované studii se 105 pacienty byla průchodnost metalických stentů ve srovnání s plastickými významně větší (273 vs. 126 dnů) (18), nicméně přežití pacientů nebylo rozdílné. Zavedení metalického stentu tak lze doporučit u těch pacientů s distální stenózou, jejichž předpokládaná doba přežití přesahuje 3 měsíce, nelze však očekávat vliv na přežití.

Řada studií srovnávala potahované a nepotahované metalické stenty pro distální biliární obstrukci s různými výsledky. Metaanalýza studií neprokázala rozdílnou průchodnost stentů v 6 a 12 měsících ani v komplikacích jako pankreatitida, cholecystitida, perforace, krvácení či cholangitida. Potahované stenty měly vyšší riziko migrace, nádorového prorůstání a nižší riziko vrůstání (19). Jiná studie také prokázala, že riziko vzniku cholecystitidy je stejné u potahovaných i nepotahovaných stentů (10 vs. 9 %) (20).

### PALIATIVNÍ DRENÁŽ PROXIMÁLNÍ

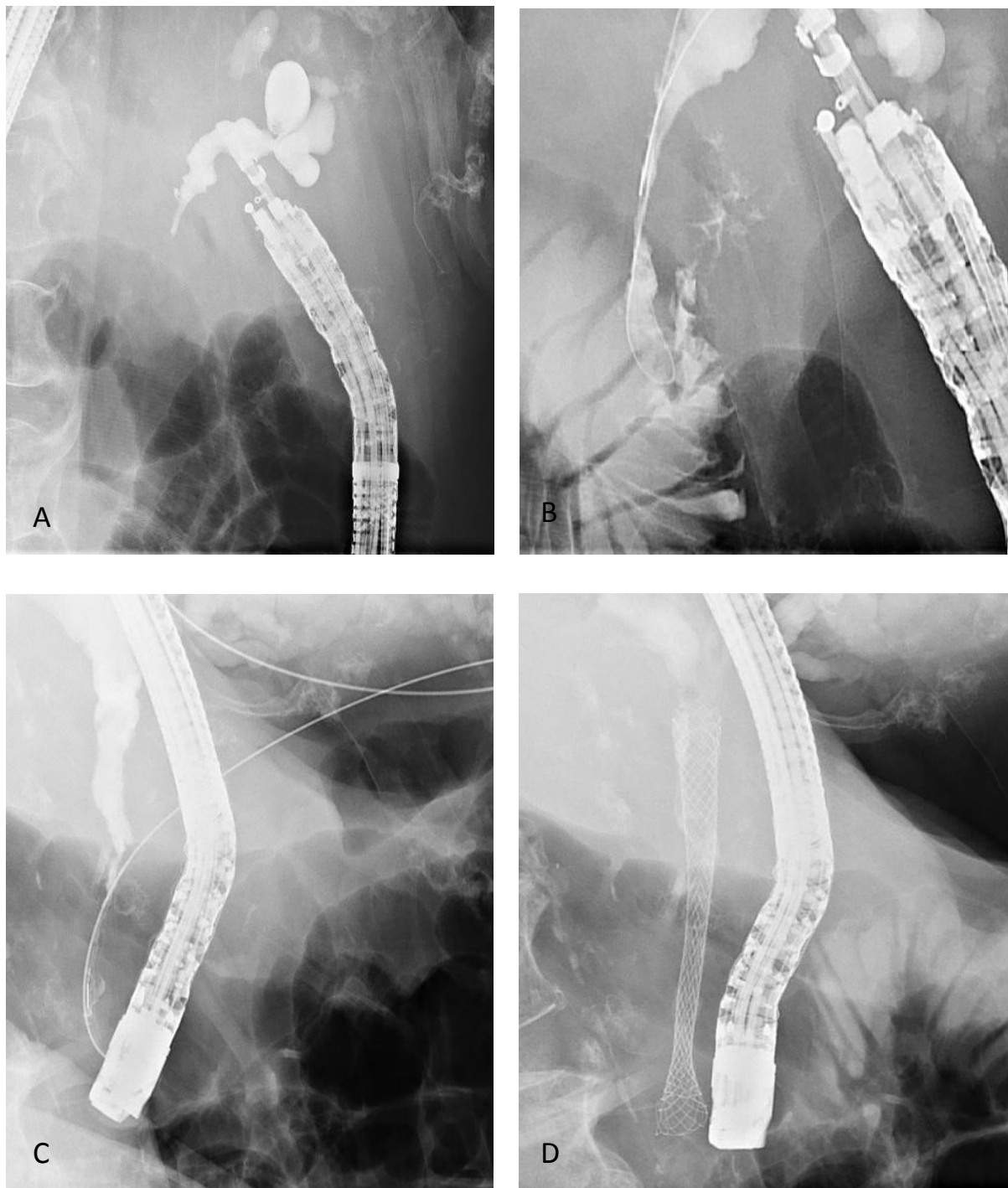
V případě paliativní léčby bilové obstrukce lze aplikovat plastické i metalické stenty. Používáme nepotahované metalické stenty, abychom se vyhnuli uzavření kontralaterálního segmentu. Prospektivní randomizovaná studie se 108 pacienty ukázala, že pacienti s metalickými stenty měli ve srovnání s plastickými stenty častěji úspěšnou drenáž (70 vs. 46 %; p = 0,01), a dokonce delší přežití (126 vs. 49 dnů; p = 0,02) (21). Pro stenózy typu Bismuth II–IV s předpokláda-



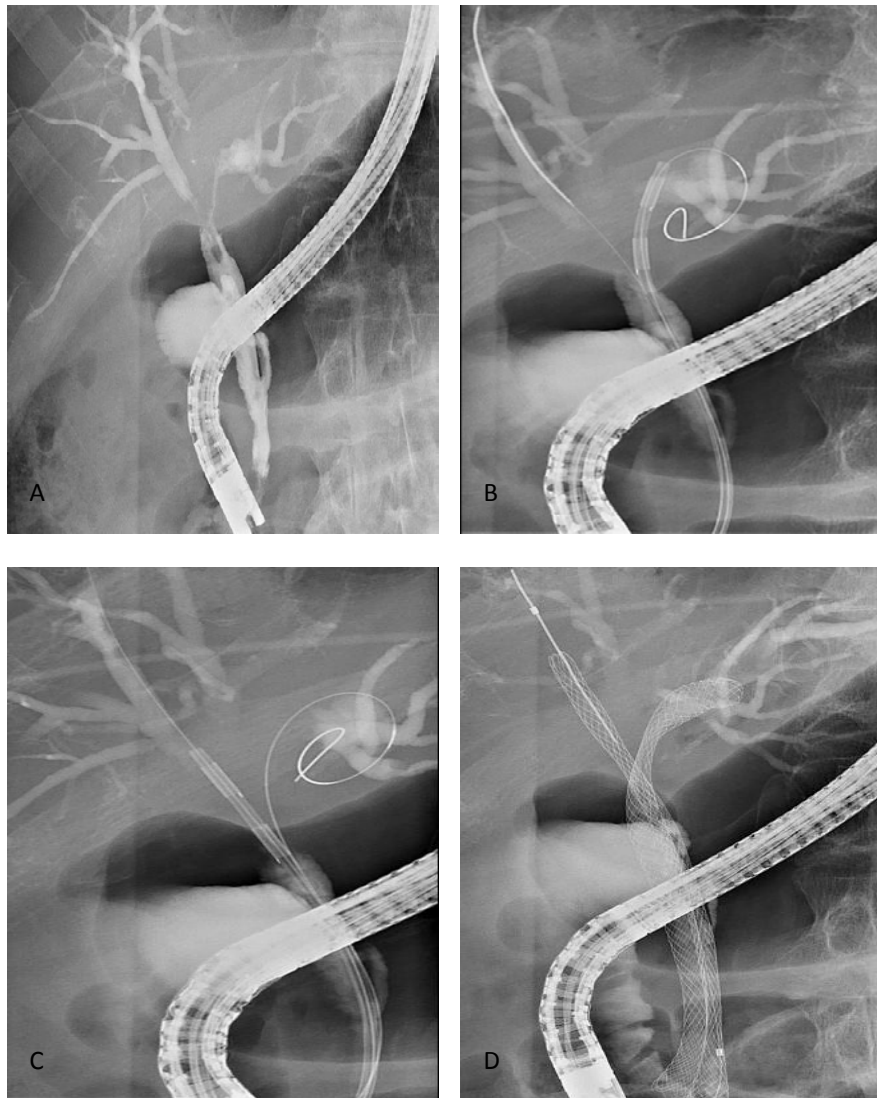
nou dobou přežití nad 3 měsíce je tak použití metalických stentů výhodné.

Diskutovanou otázkou zůstává nutnost bilaterálního stentování u pacientů s hilovou stenózou. U pacientů se stenózou typu Bismuth I je dostatečné zavedení jednoho

stentu. U pacientů s pokročilejší stenózou (Bismuth II-IV) situace není jednoznačná. Chang et al. ve své studii ukázali, že bilaterální drenáž vedla k delšímu přežití (225 vs. 145 dnů;  $p < 0,001$ ). Nicméně neúspěšná bilaterální drenáž měla velké riziko cholangitidy (32 vs. 6 %) a nižší přežití (46 vs. 225



**Obr. 1** EUS-navigovaná biliární drenáž (T. HucI, IKEM): A) Endosonografická transduodenální (bulbus) punkce proximálního choledochu zobrazující distální stenózu. B) Zavedení vodiče cestou transduodenálního přístupu do distální stenózy a papilou do sestupného duodena. C) Uchopení transpapilárně zavedeného vodiče ERCP přístrojem v duodenu. D) SEMS překlenující stenózu distálního choledochu.



**Obr. 2** RFA proximální stenózy (T. Hucl, IKEM): A) Hilová stenóza Bismuth IIIb. B) RFA levého hepatiku. C) RFA pravého hepatiku. D) bilaterálně zavedené SEMS.

dnů), což bylo vysvětleno instrumentací v nezadrénovaném laloku (22).

Kritériem k hodnocení účinnosti ale může být spíše objem drénované části jater. Drenáž alespoň 25 % objemu jater se dříve považovala za dostatečnou k ústupu ikteru (23). Vienne et al ukázali, že pacienti s drenáží více než 50 % objemu jater měli efektivnější drenáž než ti s nižším objemem (82 vs. 45 %) (24). Vzhledem k tomu, že pravý lalok zaujímá v průměru 55–60 %, levý lalok 30–35 % a kaudatus 10 % objemu jater (4), drénování 50 % objemu jater může vyžadovat více než jeden stent, ať už bilaterálně či unilaterálně multisegmentálně.

Efektivitě drenáže může napomoci před výkonem provedené MRCP a CT/MRI volumetrie k určení objemu, anatomie žlučovýchodů a vyloučení atrofie. Pro svoji vysokou technickou náročnost a rizika by hilová drenáž měla být

prováděna v centrech s multidisciplinárním zázemím a zkušeným endoskopistou (4).

### PERKUTÁNNÍ DRENÁŽ

Endoskopická a perkutánní drenáž jsou považovány za méně invazivní způsoby drenáže žlučovýchodů ve srovnání s chirurgickým bypassem. Perkutánní přístup (perkutánní transhepatální cholangiografie [PTC]) má své výhody v lepší toleranci výkonu pacientem, možnosti výběru drénovaného laloku a často vyšší technické úspěšnosti v překonávání obtížných stenóz. Na druhou stranu je perkutánní přístup zatížen nezanedbatelným rizikem komplikací, bolestí v místě vpichu a trvalým dyskomfortem v případě, že je ponechán transkutánní katétr.

U pacientů s pokročilejšími stenózami (II–IV) však může být perkutánní drenáž úspěšnější než endoskopie. V retrospektivní studii byli hodnoceni 41 pacienti s perkutánně či endoskopicky zavedenými SEMS (samoexpandibilní metalický stent). Úspěšnost drenáže byla výrazně vyšší ve skupině perkutánní (93 vs. 77 %;  $p = 0,049$ ). Množství komplikací a průměrné přežití byly srovnatelné (25).

### EUS NAVIGOVANÁ DRENÁŽ

Nově se rozvíjející modalitou v endoskopické léčbě maligní biliární obstrukce je endosonograficky navigovaná drenáž. Její užití přichází v úvahu především v situaci nezdařeného ERCP a kontraindikací k PTC. Přístup může být

zajištěn několika způsoby: EUS navigovanou rendez-vous s dokončením pomocí ERCP (obr. 1), transduodenální drenáží hepatocholedochu či transgastrickou drenáží levostranných intrahepatálních žlučovýchodů.

Technický úspěch těchto výkonů může ve zkušených rukách dosáhnout 70–98 %, je však třeba pamatovat na vysoké riziko komplikací, které dosahuje až 20 % (26). Tento postup je tak nutno na většině pracovišť považovat za experimentální.

### LOKÁLNĚ ABLATIVNÍ TECHIKY

Biliární drenáž je standardem v paliativní léčbě maligní biliární obstrukce. Vede ke zmírnění symptomů a zlepšení kvality života snížením cholestázy, svědění, rizika cholangitidy a bolesti, avšak nezlepšuje zásadně přežití. Metalické stenty

nabízejí delší průchodnost oproti plastickým, avšak u více než 50 % pacientů dojde k okluzi stentu do 6–8 měsíců (27).

Užití fotodynamické terapie a radiofrekvenční ablace se v současné době rozvíjí za účelem lokální nádorové nekrózy ve snaze zlepšit průchodnost stentů a přežití pacientů (28).

### FOTODYNAMICKÁ TERAPIE

Fotodynamická terapie (photodynamic therapy [PDT]) je dvoustupňová metoda, kdy užití dvou netoxických komponent vede k nekróze tkáně. První komponentou je fotosenzitivní látka, která se dopraví do cílové tkáně. Druhou komponentou je světlo specifické vlnové délky, jež látku aktivuje.

Fotosenzitivní látka se preferenčně akumuluje v nádorových buňkách, játrech a slezině, odkud je většinou vyloučena do 72 hodin, a také v kůži, kde zůstává až 30 dnů. Mechanismus, jakým se tato látka preferenčně akumuluje v nádorových buňkách, není objasněn. Po vystavení působení světla specifické vlnové délky dochází k její aktivaci, což vede k tvorbě kyslíkových radikálů, které jsou následně zodpovědné za buněčnou toxicitu, apoptózu a nekrózu. Laserové světlo pochází ze speciálního zdroje (28, 29).

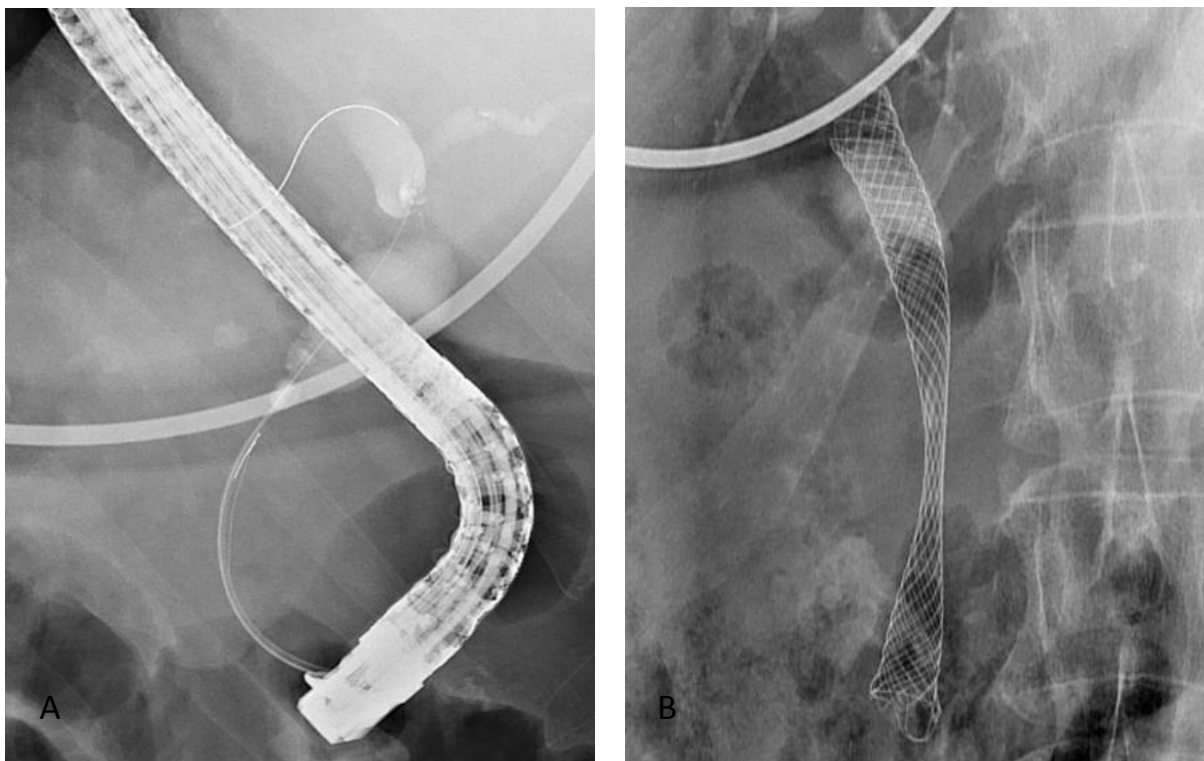
Porfimer sodný (Photofrin, Pinnacle Biologics, Bannockburn, USA) a meso-tetrahydroxyfenyl chlorin (Foscan, Biolitec Pharma Ltd, Edinburgh, Velká Británie) jsou porfyrinové deriváty, které se v současné době užívají k fotodynamické terapii v USA a Evropě. Jejich intravenózní podání v dávce 2 mg/kg předchází o 48 hodin vlastní terapii. Laserové světlo je aplikováno pomocí 3 metry dlouhého světelného rtg-kontrastního kabelu, který je zaveden lateroskopem po vodiči do místa stenózy. Je užíváno světlo o vlnové délce 630 nm. Po aplikaci světla následuje zavedení stentu.

Aplikace může být opakována v tříměsíčních intervalech. Pacienti se musejí vyvarovat přímému oslunění po dobu nejméně 4–6 týdnů. Další nevýhodou metody je její technologická náročnost a vysoká cena (28, 29).

První popis případu užití fotodynamické terapie byl publikován již v roce 1991 (30). Řada následně realizovaných studií potvrdila technickou proveditelnost a bezpečnost metody a naznačily lepší přežití (31). V první kontrolované randomizované studii bylo zařazeno 39 pacientů, u kterých nedošlo během 7 dnů k dostatečnému poklesu bilirubinu po zavedení stentu. Byli randomizováni k fotodynamické terapii s drenáží oproti samotné drenáži. Studie byla předčasně ukončena pro výrazně lepší výsledek v intervenční skupině (Ortner). Průměrné přežití pacientů s PDT dosahovalo 493 dnů ve srovnání s 98 dny bez PDT ( $p < 0,0001$ ) (32). Ve druhé randomizované studii s 32 pacienty byl medián přežití u PDT pacientů 630 dnů ve srovnání s 210 dny ve druhé skupině ( $p = 0,01$ ). Ve skupině s PDT se nevyskytla fotosenzitivita, častější však byla akutní cholangitida (33).

Efekt PDT hodnotila také retrospektivní studie z jednoho centra v USA s 48 pacienty, kteří byli léčeni v předchozích 5 letech. Pacienti s PDT vykazovali výrazně lepší přežití (486 vs. 222 dnů;  $p = 0,003$ ). Nutno však dodat, že 22 pacientů podstupovalo chemoterapii a 19 pacientů extrakorporální radioterapii, což mohlo ovlivnit výsledek (34).

Efekt chemoterapie na PDT byl prokázán v následujících studiích. Retrospektivní analýza ukázala medián přežití 538 dnů u pacientů s PDT a chemoterapií ve srovnání s 334 dny u pacientů léčených pouze PDT (35). Jiná studie tyto výsledky potvrdila a ukázala prodloužení progression free survival z 8 na 17 měsíců u pacientů, kteří byli k PDT léčeni ještě che-



**Obr. 3** FA distální stenózy (T. Hucl, IKEM): A) RFA distální stenózy. B) SEMS překlenující distální stenózu.



moterapií (36). Tyto retrospektivní výsledky naznačují na synergický efekt obou modalit, prospektivní randomizované studie však chybí.

### RADIOFREKVENČNÍ ABLACE

Radiofrekvenční ablace je metoda užívaná v léčbě jícnových, kolorektálních a primárních či sekundárních malignit jater. Její užití u maligní biliární obstrukce spočívá v lokální aplikaci vysokofrekvenčního proudu o nízké voltáži endoskopickou či perkutánní cestou. Aplikace proudu vyvolává pomocí vibrace elektronů zvýšení teploty, která pak způsobuje koagulační nekrózu okolní tkáň. Proud s těmito charakteristikami nevede k depolarizaci nervů a svalů. S průběhem ablace narůstá impedance, která zamezuje dalšímu šíření účinku. Metoda je technicky jednoduchá a finanční nenáročná (28, 37).

Endoskopický způsob léčby získává v posledních letech na popularitě. Pro endoluminální ablací maligní stenózy je v současnosti k dispozici 8F 1,8 m dlouhá sonda, na jejímž konci jsou dvě 8mm elektrody, mezi nimiž je 8mm mezera (Habib, EndoHPB, Emcision, UK). Tato sonda se po vodiči zavede do místa stenózy a aplikuje se proud o výkonu 7–10 W po dobu 60–120 s. Ablace je následována zavedením plastického či metalického stentu (28, 37) (obr. 2 a 3).

Experimentální práce na zvířatech, které umožnily studovat efekt RFA na tkáň žlučového a jater v závislosti na množství a době působení proudu, byly následované retrospektivními klinickými studiemi (28). Steel et al. hodnotili RFA u 22 pacientů s maligní biliární obstrukcí (16 PC, 6 CCA) ošetřených v letech 2009 a 2010. RFA byla úspěšná u 21 pacientů a byla následována úspěšným zavedením SEMS. U 1 pacienta se nedostavil efekt drenáže a pacient zemřel. U 20 pacientů byl stent průchodný za 30 dnů. Do 90 dnů zemřel další pacient s průchodným stentem a vyskytly se 3 okluze stentu. Nežádoucími účinky byly pankreatitida a v jednom případě cholecystitida u 2 pacientů (38).

V rakouské národní retrospektivní studii bylo provedeno 84 RFA u 58 pacientů v 11 centrech. Klatskinův tumor byl přítomen u 45 z nich. Technická proveditelnost dosáhla 100 %. Vyskytly se však významné komplikace u nezanedbatelného množství pacientů (1 infarkt jater, 5 cholangitid, 3 hemobilie, 2 sepse, 1 empyém žlučníku, 1 jaterní koma). Medián průchodnosti stentů byl 170 dnů. Rozdíl v průchodnosti metalických a plastických stentů byl patrný, avšak nikoli statisticky významný (218 vs. 115, NS). Medián přežití činil 10,6 měsíce od RFA a 17,9 měsíce od stanovení diagnózy (39).

V recentně publikované case-control studii bylo provedeno retrospektivní srovnání 23 pacientů a 46 kontrol s karcinomem pankreatu. Skupiny pacientů byly srovnatelné mírou metastatického postižení a podáváním chemoterapie. K drenáži byl použit nepotahovaný SEMS. Komplikace byly minimální, jednou se vyskytla elevace AMS a jednou cholangitida. Medián přežití činil 226 vs. 123 dnů ( $p = 0,01$ ). Medián průchodnosti stentu však nebyl statisticky lepší (40).

Nedávno také byly publikovány výsledky retrospektivní studie, která srovnávala skupinu pacientů léčených PDT a RFA. 16 pacientů podstoupilo RFA a 32 pacientů PDT. Medián přežití nebyl mezi skupinami významně rozdílný (9,6 vs. 7,5 měsíce;  $p = 0,779$ ). Okluze stentu a cholangitida byly častější ve skupině s RFA. Studie je však kritizována pro řadu nedostatků, jako jsou např. rozdíly mezi pacienty nebo použití jiných typů stentů v obou skupinách a rovněž absence kontrolní skupiny (pouze stenty) (41).

Při RFA se vyskytla řada většinou mírných komplikací. Nejčastěji se jedná o přechodnou bolest břicha. Nejzávažnější komplikací byla hemobilie a jaterní infarkt. Tři případy hemobilie se vyskytly ve studii Tal et al., kdy dva pacienti dokonce zemřeli a jeden byl ošetřen zavedením SEMS. Zajímavé je, že všechny tyto případy hemobilie se staly u pacientů, u kterých byl zaveden plastický stent. Technika ablace byla také odlišná od dnes již běžně užívané techniky (42, 43).

### BRACHYTERAPIE

Intraluminální brachyterapie může být provedena endoskopicky či perkutánně. Spočívá v aplikaci radioizotopu iridia-192 cestou katétru. Výhodami jsou možnost dosažení vyšší dávky radiace díky těsné blízkosti zdroje a nádoru a nižší riziko poškození okolních orgánů. Radan Brůha a jeho spolupracovníci ze IV. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze publikovali soubor 32 pacientů s maligní obstrukcí žlučovýchodů léčených perkutánně 192Ir v dávce 30 G a zavedením SEMS. Průměrná doba přežití dosahovala 457 dnů. Autoři nepozorovali žádné komplikace (44).

Jiní čeští autoři srovnávali perkutánně provedenou brachyterapii v kombinaci s externí radiací u 21 pacientů oproti samotnému stentu u 21 pacientů. Kombinační léčba měla lepší přežití (388 vs. 298 dnů) (45). Kombinace intraluminální a externí radioterapie může mít vysoký výskyt komplikací, v některých studiích je uváděn výskyt cholangitidy 40–50 % a gastrointestinální toxicity 8–42 % (3).

### ZÁVĚR

Většina pacientů s maligní biliární obstrukcí není kandidáty chirurgické léčby, která jako jediná v současné době dává šanci na dlouhodobé přežití. Jsou tak indikováni k paliativní onkologické léčbě, jejíž výsledky jsou neuspokojivé.

Nedílnou součástí léčby operovaných i neoperovaných pacientů je drenáž žlučových cest endoskopickou či perkutánní cestou. Samotná drenáž nezlepšuje zásadně přežití pacientů, zlepšuje však kvalitu života. Endoskopická drenáž je invazivní, technicky náročná a spojená s rizikem komplikací. Její indikace, načasování a provedení má svá pravidla, která snižují rizika komplikací a zvyšují její efektivitu.

Endoskopické lokálně ablativní techniky se v posledních letech rozvíjejí a jejich vhodné užití může vést ke zlepšení prognózy, kvality života či průchodnosti biliárních stentů.

### Seznam použitých zkratk

<b>PC</b>	karcinom pankreatu
<b>CCA</b>	cholangiokarcinom
<b>ERCP</b>	endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
<b>EUS</b>	endoskopická ultrasonografie
<b>MRI</b>	magnetická rezonance
<b>MRCPC</b>	MRI cholangiopankreatikografie
<b>SEMS</b>	samoexpandibilní metalický stent
<b>PDT</b>	fotodynamická terapie
<b>RFA</b>	radiofrekvenční ablace

### Literatura

1. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145(6): 1215–1229.
2. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y et al. New staging system and a



- registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 53(4): 1363–1371.
- 3. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61(12): 1657–1669.
- 4. Rerknimitr R, Angsuwatharakon P, Ratanachu-ek T et al.** Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(4): 593–607.
- 5. Lowenfels AB, Maisonneuve P.** Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(2): 197–209.
- 6. Vincent A, Herman J, Schulick R et al.** Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378(9791): 607–620.
- 7. Ponchon T, Gagnon P, Berger F et al.** Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42(6): 565–572.
- 8. Oliverius M, Kala Z, Varga M et al.** Radical surgery for pancreatic malignancy in the elderly. *Pancreatology* 2010; 10(4): 499–502.
- 9. Witzgmann H, Berr F, Ringel U et al.** Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg* 2006; 244(2): 230–239.
- 10. Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL et al.** New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. *Ann Oncol* 2012; 23(3): 570–576.
- 11. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al.** Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(6): 593–600.
- 12. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.** Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14): 1273–1281.
- 13. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al.** FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817–1825.
- 14. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P et al.** Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(2).
- 15. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH et al.** Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362(2): 129–137.
- 16. Siddiqui AA, Mehendiratta V, Loren D et al.** Self-expanding metal stents (SEMS) for preoperative biliary decompression in patients with resectable and borderline-resectable pancreatic cancer: outcomes in 241 patients. *Dig Dis Sci* 2013; 58(6): 1744–1750.
- 17. Liu F, Li Y, Wei Y, Li B.** Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2011; 56(3): 663–672.
- 18. Davids PH, Groen AK, Rauws EA et al.** Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992; 340(8834–8835): 1488–1492.
- 19. Almadi MA, Barkun AN, Martel M.** No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(1): 27–37.e1.
- 20. Suk KT, Kim HS, Kim JW et al.** Risk factors for cholecystitis after metal stent placement in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(4): 522–529.
- 21. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A et al.** Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012; 76(1): 93–99.
- 22. Chang WH, Kortan P, Haber GB.** Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47(5): 354–362.
- 23. Dowsett JF, Vaira D, Hatfield AR et al.** Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology* 1989; 96(4): 1180–1186.
- 24. Vienne A, Hobeika E, Gouya H et al.** Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 2010; 72(4): 728–735.
- 25. Paik WH, Park YS, Hwang JH et al.** Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(1): 55–62.
- 26. Maranki J, Hernandez AJ, Arslan B et al.** Interventional endoscopic ultrasound-guided cholangiography: long-term experience of an emerging alternative to percutaneous transhepatic cholangiography. *Endoscopy* 2009; 41(6): 532–538.
- 27. O'Brien S, Hatfield AR, Craig PI, Williams SP.** A three year follow up of self expanding metal stents in the endoscopic palliation of longterm survivors with malignant biliary obstruction. *Gut* 1995; 36(4): 618–621.
- 28. Patel J, Rizk N, Kahaleh M.** Role of photodynamic therapy and intraductal radiofrequency ablation in cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(2): 309–318.
- 29. Tomizawa Y, Tian J.** Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2012; 57(2): 274–283.
- 30. McCaughan JS jr., Mertens BF, Cho C et al.** Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg* 1991; 126(1): 111–113.
- 31. Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S et al.** Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(7): 860–867.
- 32. Ortner ME, Caca K, Berr F et al.** Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1355–1363.
- 33. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC et al.** Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11): 2426–2430.
- 34. Kahaleh M, Mishra R, Shami VM et al.** Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3): 290–297.
- 35. Hong MJ, Cheon YK, Lee EJ et al.** Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2014; 8(3): 318–323.
- 36. Park do H, Lee SS, Park SE et al.** Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50(7): 1259–1268.
- 37. Reddy DN, Ramchandani M.** Endoscopic palliation of advanced cholangiocarcinoma: can we go beyond stenting? *Gastrointest Endosc* 2014; 80(5): 805–806.
- 38. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S et al.** Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(1): 149–153.
- 39. Dolak W, Schreiber F, Schwaighofer H et al.** Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: a nationwide retrospective study of 84 consecutive applications. *Surg Endosc* 2014; 28(3): 854–860.
- 40. Kallis Y, Phillips N, Steel A et al.** Analysis of Endoscopic Radiofrequency Ablation of Biliary Malignant Strictures in Pancreatic Cancer Suggests Potential Survival Benefit. *Dig Dis Sci* 2015; 60(11): 3449–3455.
- 41. Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT et al.** ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2014; 80(5): 794–804.
- 42. Roque J, Ho SH, Reddy N, Goh KL.** Endoscopic ablation therapy for biliopancreatic malignancies. *Clin Endosc* 2015; 48(1): 15–19.
- 43. Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M et al.** Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6(1): 13–19.
- 44. Brůha R, Petrář J, Kubecová M et al.** Intraluminal brachytherapy and selfexpandable stents in nonresectable biliary malignancies – the question of long-term palliation. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(39): 631–637.
- 45. Válek V, Kysela P, Kala Z et al.** Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. *Eur J Radiol* 2007; 62(2): 175–179.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.**  
 Klinika hepatogastroenterologie  
 Institut klinické a experimentální medicíny  
 Videňská 9, 140 21 Praha 4  
 Tel.: 261 362 600

# Karcinom pankreatu – současný efektivní diagnosticko-terapeutický postup

Miroslav Ryska

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

Čas. Léč. Čes. 2016; 155: 38–43

## SOUHRN

Karcinom pankreatu je solidní zhoubný, chemoradiorezistentní nádor s nepříznivou prognózou. Radikální resekce je jedinou potenciálně kuraibilní terapeutickou modalitou, která ve spojení s adjuvantní chemoterapií signifikantně prodlužuje přežití u 20 % pacientů. U 10–15 % nemocných s primárně neresekabilním nádorem (*borderline*) je v současné době preferován aktivní přístup prostřednictvím neodjuvantní chemo(radio)terapie k dosažení následné resekce. U 65–70 %

nemocných je indikována paliativní či symptomatická terapie. Při podezření na karcinom pankreatu je nutné odeslat pacienta co nejdříve na specializované pracoviště. Efektivní diagnostický a terapeutický přístup je pro tyto nemocné jedinou garancí zachování optimální kvality života.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**karcinom pankreatu – diagnostika a terapie, multioborový přístup, kvalita života**

## SUMMARY

### **Ryska M. Pancreatic cancer – current effective diagnostic and therapeutic approach**

Pancreatic cancer is solid malignant, chemoresistant tumour with unfavourable prognosis. Radical resection with adjuvant chemotherapy is only potential curable therapeutic modality enabling to prolong survival of 20 % patients. Borderline conception contents active approach to primary non-resectable patients to reach resectability by neoadjuvant chemo(radio)

therapy. Palliative and symptomatic therapy is indicated in about 70 % patients.

In the case of suspicious of pancreatic cancer, patient should be referral to specialized centre. Effective diagnostic therapeutic approach only guarantees optimal quality of life of these patients.

## KEYWORDS

**pancreatic cancer – diagnosis and therapy, multidisciplinary approach, quality of life**

## ÚVOD

Karcinom pankreatu (PC) představuje v České republice po kolorektálním karcinomu druhé nejčastější nádorové onemocnění zažívacího traktu a šesté nejčastější nádorové onemocnění vůbec. S celkovou incidencí 10 nových případů na 100 tisíc obyvatel/rok, u věkových kategorií nad 60 let však s incidencí několikanásobně vyšší, je ČR na druhém místě ve světě, těsně za Japonskem (1). Z tohoto počtu se v 90 % případů jedná o adenokarcinom. Zbytek připadá na vzácné primární tumory, malignizované cystické tumory pankreatu, neuroendokrinní tumory a sekundární metastatická postižení. V širším klinickém pohledu lze mezi maligními hlavy pankreatu počítat i karcinom distálního žlučového a maligní ampulom – vyžadují shodnou chirurgickou terapii a přístup. Ampulom má oproti PC a karcinomu žlučových cest výrazně lepší prognózu.

5leté přežití pacientů všech stadií PC se dlouhodobě pohybuje pod 5 % (2). Nízké přežití dělá z PC celosvětově 4. nejčastější nádorovou příčinu úmrtí (3), kdy je mortalita téměř totožná s incidencí a roční počet úmrtí téměř dosahuje počtu úmrtí na nádory s několikanásobně vyšší incidencí (např. karcinomy prostaty u mužů a kolorektální karcinomy u žen). Přestože PC tvoří pouze 2,6 % hlášených zhoubných novotvarů, je příčinou 7 % úmrtí na nádor a jeho mortalita se na rozdíl od karcinomu prsu, prostaty a kolorektálního karcinomu za posledních 30 let spíše narůstá. Tato data ukazují jednak na velice agresivní biologickou povahu PC, ale také na velmi limitované možnosti prevence a screeningu.

Nehledě na skutečnost, že známe rizikové faktory, časné symptomy a subtyp diabetu T3cDM provázející PC (4), dosud nebyly stanoveny vhodné markery onemocnění. Opakované a kombinované vyšetřování pomocí zobrazovacích metod s vysokou rozlišovací schopností lze provádět pouze u vysoce rizikových skupin, nikoli však široce ve screeningu časných stadií. U části nemocných lze zaznamenat předcházející nově vzniklý diabetes a zvýšení sérových hodnot CA 19-9. Nicméně diagnostický přínos hodnota CA 19-9 nemá, neboť zvýšené hladiny nacházíme i u jiných, zčásti i benigních onemocnění (5). Pozdní diagnózu potvrzuje i zastoupení jednotlivých klinických stadií v České republice, kdy převažuje IV. stadium (70 %) s rostoucím meziročním trendem a malé počty ostatních stadií se stabilními počty (viz [www.svod.cz](http://www.svod.cz)).

Jedinou šancí na dlouhodobé přežívání pacientů s PC je multimodální léčba, ve které hraje zásadní roli radikální resekce. Nepříznivým faktem zůstává, že resekabilních je jen 20 % nemocných. Nález hodnocený jako lokálně pokročilý bez vzdálených metastáz, ale neresekabilní očekáváme u 30 % pacientů (6). Více než 50 % tvoří pacienti s generalizovaným onemocněním. Medián přežití pacientů podstupujících resekční výkon s kurativním záměrem doplněný adjuvantní chemoterapií dosahuje 20–24 měsíců, 5leté přežívání 20 %, zatímco medián přežití lokálně pokročilého karcinomu pankreatu se pohybuje pouze mezi 9 a 13 měsíci (7).

Vysvětlením špatných výsledků současné léčby je pravděpodobně skutečnost, že PC se vyvíjí relativně pomalu, přibližně

ně v průběhu deseti let, a my jej léčíme až v jeho terminální fázi. Onemocnění je pak třeba chápat jako systémové, nikoli jako lokální a regionální (8). Nádor se navíc nešíří jenom lymfatickými cévami, ale také perineurálně.

Omezené možnosti prevence a časné diagnostiky vedoucí k nálezů pokročilých stadií onemocnění při prvním kontaktu s lékařem, recurence po radikálním resekcijním výkonu, malá efektivita systémové protinádorové léčby a krátké přežívání (např. ve srovnání s kolorektálním karcinomem) často u lékařské veřejnosti způsobují přetrvávající pocit terapeutické beznaděje. Ta finálně vede nejen k podceňování současných terapeutických možností, ale mnohdy i ke špatné klinické praxi. Řada nemocných je dlouze vyšetřována a tím je prodloužena doba vhodná k provedení resekcijního výkonu (9). Neuspokojivé výsledky a ekonomická neefektivita takového postupu jsou zřejmé. Mnohdy nejsou respektovány poznatky týkající se kvality života v závislosti na zvolené léčebné metodě (10). Z těchto důvodů nemalé procento nemocných z poskytované terapie v naší republice neprofituje. Část nemocných navíc krátký úsek zbývajících života stráví ve zdravotnickém zařízení, ať již s komplikací málo efektivní léčby nebo v marné naději na vyléčení.

Cílem následujícího sdělení je proto na základě klinické praxe stručně prezentovat současný efektivní diagnosticko-terapeutický postup.

## SYMPTOMY ONEMOCNĚNÍ

PC je v 70 % lokalizován v hlavě pankreatu s rozvojem obstrukčního ikteru (11). Omezení odtoku žluče obvykle vede k bezbolestnému zvětšení žlučníku, ke Courvoisierovu znamení. Ojedinele může být prvním projevem akutní cholangitida s Charcotovou trias a sepsí. Obdobně uzávěr pankreatického vývodu vede k jeho dilataci a výjimečně může vyústit i v projevy akutní pankreatitidy. Nespecifické příznaky jako bolesti v zádech, horní dyspepsie, nechutenství a váhová redukce přivádějí pacienta k lékaři zpravidla ve stadiu lokálně pokročilého onemocnění, nebo dokonce generalizace. Růst PC vzdáleně od intrapankreatické části žlučodu nevede k obstrukci žlučodů, jedinými symptomy tak zůstávají bolest s dyspepsií. Lokalizace PC na oblast těla a kaudy pankreatu, ale i na oblast processus uncinatus proto znamená velmi často neresekabilitu.

Přibližně 85 % nemocných se před manifestací PC nově objeví porucha glukózové tolerance, resp. diabetes mellitus (4).

## STANOVENÍ STAGINGU ONEMOCNĚNÍ

Časná stadia jsou vesměs diagnostikována náhodně, u asymptomatických nemocných. Rutinně užívané ultrasonografické abdominální vyšetření, které může takovou patologii odhalit, má přesnost 67–90 % (12). Přesné zobrazení se stanovením stagingu však toto vyšetření neumožňuje.

Klíčová pro zhodnocení nálezů a resekaibility je výpočetní tomografie (CT) dle standardního protokolu (max. 1mm řezy, 3 kontrastní fáze: parenchymatózní, arteriální, portální) bez použití orálně podané kontrastní látky. Není chybou, když primárně provedené CT vyšetření v rámci stanovení základní diagnózy tato kritéria nesplňuje. V centru, kam má být pacient s diagnózou PC nebo s podezřením na PC urychleně odeslán, je nutné jej ke stanovení stagingu urychleně opakovat. Mimo vyhodnocení lokálních charakteristik tumoru (velikost, lokalizace, vztah k tepnám a žilám) nám

přináší informaci o přítomnosti sekundarit, volné tekutiny v dutině břišní nebo ložiskového postižení peritonea. Tedy o známkách generalizace nemoci a neresekability.

Druhým zásadním vyšetřením, které upřesní staging PC, je endoultrasonografie (EUS) doplněná o tenkojehlovou aspirační biopsii (FNAB). Kromě zobrazení lokalizace a velikosti tumoru je EUS přínosná v hodnocení žilní a tepenné angioinvasze, zvláště je-li použito dopplerovské mapování krevního toku (13). FNAB může morfologicky potvrdit suspekci na malignitu. Není však podmínkou indikace operačního řešení. Podstatná je cytologická či histologická verifikace PC získaná prostřednictvím FNAB u neresekabilních tumorů. Podmiňuje podání paliativní chemoterapie.

CT a EUS tvoří základní rámec hodnocení stagingu onemocnění a především resekaibility. CT a magnetická rezonance (MRI) jsou vzájemně zastupitelné modalitami a v naprosté většině případů není nutné provádět obě vyšetření současně.

Endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografií (ERCP) nelze v současné době považovat u nemocných s PC za diagnostický prostředek. Nepodává informaci ani o velikosti tumoru, ani o angioinvasi. Předoperační dekomprese žlučových cest zavedením stentu nejen nevede k lepším výsledkům resekcijního výkonu, ale navíc způsobuje signifikantně vyšší výskyt pooperačních komplikací (14). Nehledě na tyto skutečnosti se nadále u většiny nemocných ERCP provádí jako první výkon s přesvědčením, že je třeba co nejrychleji ošetřit obstrukční ikterus. Pacienti tak odcházejí na CT se zpožděním. Při resekcijním výkonu je stent odstraněn jako nadbytečný. ERCP může být v této fázi vyšetření přínosná u nemocných, u kterých představuje možnost histologické verifikace tumorů Vaterovy papily či distálního žlučodu (kartáčová biopsie) a je indikována u nemocných s cholangitidou nebo při předpokladu zpoždění chirurgického výkonu.

Řešení obstrukčního ikteru před stanovením stagingu PC (a tím i terapeutického postupu) perkutánní transhepatickou drenáží (PTD) je pro pacienta velmi nešťastné.

Pozitronová emisní tomografie (PET) může být přínosná s cílem detekce diseminace onemocnění. V současné době není uváděna v rámci standardního vyšetřování (12) a až na výjimky by čekání na její provedení nemělo být důvodem k oddálení prezentace pacienta na multioborový komisi s cílem indikovat či neindikovat radikální resekcii.

U všech nemocných s PC je nutné před zahájením léčby staging provést. Jen tak je možné zodpovědně rozhodnout o efektivním terapeutickém postupu u konkrétního pacienta. U větší části nemocných, u kterých není indikována chirurgická léčba, je tento staging de facto definitivní. U menší části nemocných je stagingem předoperačním. Celé období vyšetřování se stanovením léčebného postupu je nutné provést co nejrychleji. Nemělo by být delší než 2 týdny.

Po stanovení stagingu lze pacienty s PC rozdělit na: A) primárně resekaibilní: T1-2; B) borderline resekaibilní: T3; C) neresekabilní pro lokálně pokročilý nález: T4; D) neresekabilní pro metastatickou formu onemocnění: T3-4, M1 (12). Hodnocení „N“ v úvaze o výběru optimální terapii hraje okrajovou roli a je záměrně vynecháno.

## INDIKACE K RESEKČNÍMU VÝKONU NEBO K PALIATIVNÍ LÉČBĚ

Resekaibilní jsou tumory ve stadiu I a II, resekaibilita ve III. stadiu je určena typem vaskulární invaze. Obecně je akceptováno, že žilní invaze do portomezenterického segmentu



není kontraindikací k resekci a odstranění části žilní stěny nebo její náhrada, přinášejí stejné výsledky jako resekce provedené u tumorů bez angioinvasze.

Oproti tomu arteriální invaze do arteria hepatica communis či truncus coeliacus nebo do arteria mesenterica superior je chápána jako znak lokální pokročilosti onemocnění a resekční výkony u takových tumorů nepřinášejí očekávané výsledky (15,16). Rozšířené výkony neprokázaly pozitivní vliv na prodloužení přežívání (17).

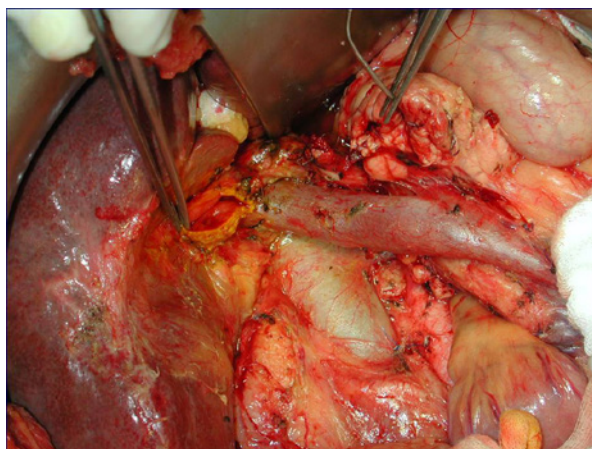
### STANOVENÍ PEROPERAČNÍHO STAGINGU ONEMOCNĚNÍ

V průběhu operace porovnáváme rozsah patologického nálezu s předoperačním stagingem a stanovíme staging peroperační. Hodnocení resekability během operačního výkonu znamená vyloučení metastatického rozsevu, vyloučení arteriální angioinvasze do a. mesenterica superior a do truncus coeliacus a vyloučení prorůstání do okolních orgánů.

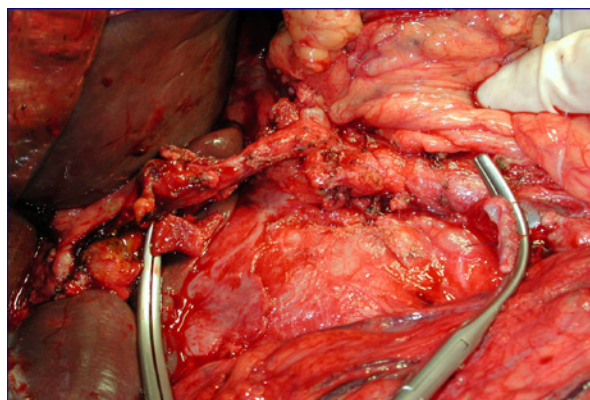
Radikální resekční výkon znamená odstranit postiženou část slinivky s provedením standardní lymfadenektomie. Při lokalizaci v hlavě pankreatu provádíme proximální pan-

creatoduodenektomií (obr. 1), při lokalizaci v těle a v kaudě levostrannou pankreatektomií se splenektomií (obr. 2). Podmínkou radikality je průkaz negativních okrajů resekátu. Rekonstrukce po resekci portomezenterického segmentu při prorůstání tumoru do žilní stěny se většinou zdaří bez náhrady prostým přiblížením a sešitím okrajů (obr. 3, 4). Při negativních resekčních okrajích lze považovat resekci za radikální. Totální pankreatektomie není v současné době považována u PC za standardní výkon (obr. 5). Odstranění jaterních metastáz (obr. 6) není v rámci standardní terapie indikováno (25).

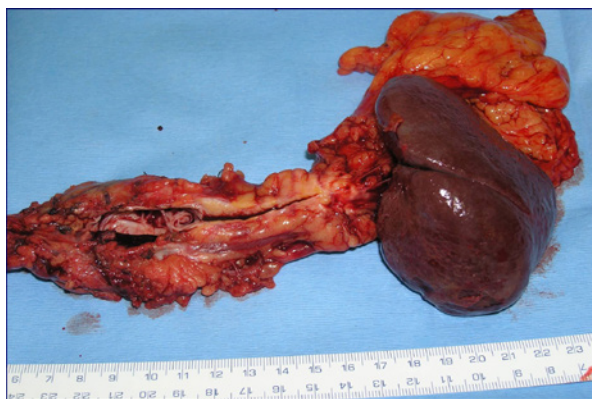
Operační nález se liší od předoperačního stagingu až u třetiny nemocných. V naprosté většině případů se jedná o staging vyšší. V této skupině tak můžeme očekávat neplánované explorační nebo místo plánovaného resekčního výkonu zvažujeme provedení paliativního výkonu, zejména biliodigestivní anastomózy. Není chybou anastomózu provést, nicméně ponechání již endoskopicky zavedeného, snadno vyměnitelného stentu výkon zjednoduší a omezí ho pouze na transduodenální odběr biopsických vzorků tru-cut jehlou u těch nemocných, u kterých nebyla malignita ověřena pomocí FNAB. Gastrojejunoanastomózu preventivně neprovádíme.



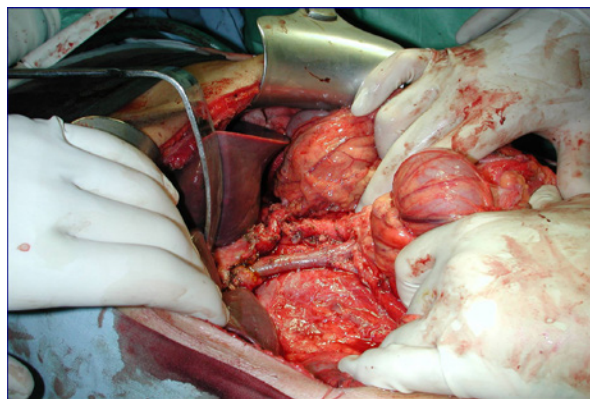
**Obr. 1** Stav po proximální pankreatoduodenektomií se standardní lymfadenektomií (peroperační foto)



**Obr. 3** Stav po proximální pankreatoduodenektomií se standardní lymfadenektomií a resekci portomezenterického segmentu (peroperační foto)



**Obr. 2** Levostředná pankreatektomie se splenektomií (preparát)



**Obr. 4** Stav po provedení žilní rekonstrukce u téhož pacienta (peroperační foto)



Při pokročilém nálezu, tj. při stanovení stagingu T3-4, N1-2 a M0-1, indikujeme paliativní terapii. U některých mladých nemocných nebo starších nemocných v dobrém biologickém stavu můžeme provést paliativní resekci, a to především z psychologického hlediska. Plánované provedení biliodigestivní anastomózy indikujeme při obtížích s výměnou stentu při relativně delší prospekci života nemocného. Gastroenteroanastomóza je u těchto nemocných indikována ojediněle, a to v případě obstrukce duodena tumorem. Nicméně její průchodnost nemusí znamenat obnovu pasáže. Důvodem je porucha motility žaludku a tenkého střeva způsobená základním onemocněním.

### KOMPLIKACE RESEKČNÍCH VÝKONŮ

Ačkoliv se časná letalita resekce pankreatu v posledních 25 letech výrazně snížila a ve specializovaných centrech nepřevyšuje 3–5 % (18), morbidita dosahuje až 60 % (19). Nejzávažnějšími komplikacemi jsou dehiscence pankreatodigestivní anastomózy s rozvojem pankreatické a často i enterální píštěle, krvácení a nitrobrříšní infekt. Pankreatická píštěl se vyskytuje v 10–28,5 % případů (20). U části nemocných znamená časnou reoperaci s dlouhodobou pooperační hospitalizací.

Prevenčí pooperační pankreatitidy je šetrná operační technika a vyloučení peroperační teplé ischemie pankreatu. Příčinou krvácení do GIT bývá peptická ulcerace, krvácení z anastomóz, arodovaný arteriální pahýl s rupturou do tenkého střeva nebo natrávená stěna cévy pankreatickou šťávou.

Protrahované poruchy vyprazdňování žaludku můžeme sledovat po proximální resekci pankreatu u 33–45 % nemocných (21). I když není spojena s vyšší mortalitou, je příčinou prodloužené hospitalizace a tím i zvýšení nákladů na léčbu. Časná enterální výživa se ukazuje jako vhodná prevence této komplikace.

### KONCEPCE BORDERLINE RESEKABILITY

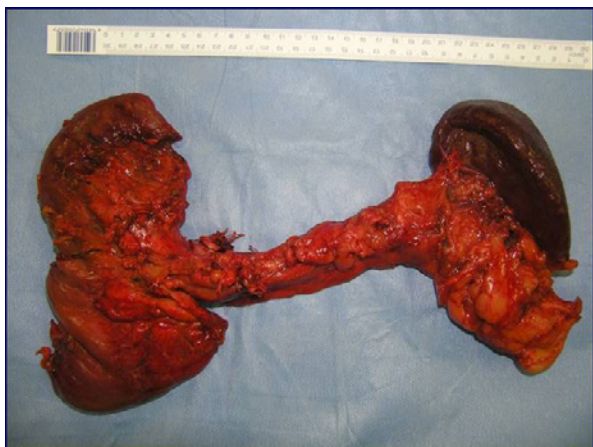
Nízká operabilita nemocných s PC a skutečnost, že předoperační staging u části nemocných nevystihuje pokročilost onemocnění, vedly k úvaze o neoadjuvantní chemoterapii již

na začátku 90. let, kdy některé klinické studie prokázaly její přínos u primárně radikálně neresekovatelných nemocných.

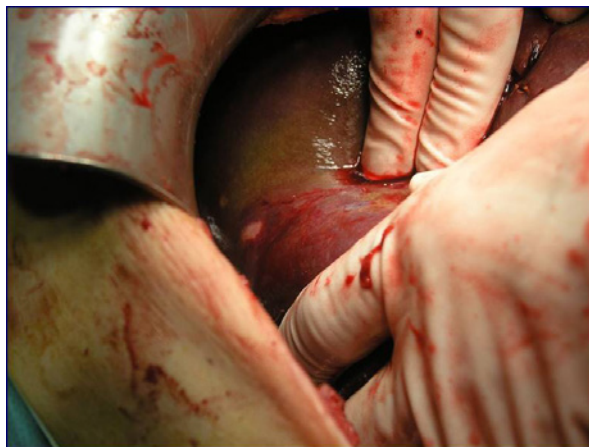
Koncept postupu u tzv. borderline resekabilních PC zformulovali Katz et al. (22 – upraveno): 1. Kompletní odstranění nádoru a lymfatických uzlin s negativními okraji je podmínkou dlouhodobého přežívání, a to včetně nádorem postiženého žilního portomezenterického segmentu. 2. Resekce postižené části a. hepatica je také podmínkou dlouhodobého přežití, nikoli však resekce postižené části a. mesenterica sup. 3. Tzv. downstagingu je možné podáním cytotoxických látek samotných nebo v kombinaci s radioterapií dosáhnout zřídka. 4. Neoadjuvantní chemoterapii či chemoradioterapii je možné podat u vybraných nemocných s cílem dosažení následného radikálního výkonu. Neoadjuvantní léčba je vhodná pouze u nemocných, u kterých je obava, že při primární resekci neodstraníme nádor kompletně.

Byť Katzova definice nebyla konsenzuálně přijata, její další upřesnění se týkala pouze stupně angioinvasze do stěny a. mesenterica sup. a preference anatomických poměrů před klinickými (23). Od neoadjuvantní terapie neočekáváme downstaging, ale stabilizaci rentgenologického nálezu bez rozvoje metastáz. Takový pacient je po absolvování dvouměsíční neoadjuvantní chemo(radio)terapie indikován k radikální resekci (24, 25). Je třeba zmínit, že toto dělení nemocných s PC na primárně resekabilní, borderline resekabilní a lokálně či generalizovaně neresekabilní se nikterak nepromítlo do probíhajících populačních studií.

Bylo provedeno několik klinických studií, většinou retrospektivních v rámci jedné instituce, s různými neoadjuvantními protokoly, postavenými většinou na bázi gemcitabinu, kapecitabinu nebo 5FU v rámci chemoterapie či chemoradioterapie s dosažením resekce R0 u 78–91 % nemocných a celkovým přežitím shodným s přežitím u primárně resekovatelných (26, 27). Na rozdíl od USA evropská pracoviště upřednostňují chemoterapii před chemoradioterapií. Ve vztahu k negativnímu výsledku klinické studie FFCD/SFRO nelze opominout vysvětlení možného detrimentálního efektu chemoradioterapie aktivací signálních drah MET a MAPK (28, 29). Absence jednotného protokolu tak vede k nejasnostem v zařazení pacientů této skupiny do klinických studií. Nutnost standardizace celého postupu je zřejmá.



**Obr. 5** Totální pankreatektomie se splenektomií (preparát)



**Obr. 6** Jaterní metastáza při duktálním adenokarcinomu hlavy pankreatu (peroperační nález)

V České republice dosud relevantní data publikována nebyla. Vlastní zkušenosti máme pouze se 2 pacienty, u kterých neoadjuvantní chemoterapie při primárně neresekabilním nálezu znamenala výraznou rentgenologickou regresi s následnou možností provedení radikálního resekcijního výkonu.

### ADJUVANTNÍ LÉČBA A JEJÍ INDIKACE

Byť je přínos pooperační chemoterapie, intraoperační nebo pooperační radioterapie, hormonální terapie či imunoterapie v současné době limitován, velké randomizované studie (CONKO-001, ESPAC-3) prokázaly její signifikantní přínos u nemocných po provedené radikální resekcii. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi podáním 5FU/FA a gemcitabinem. Gemcitabin je však pacientem významně lépe snášen. Nebyl prokázán signifikantní přínos adjuvantní chemoradioterapie ve studii ESPAC-1 (30).

Biologická protinádorová léčba doposud nespĺnila do ní vkládaná velká očekávání a její podávání je předmětem klinických studií.

### VÝSLEDKY

Průměrné přežití u neoperovaného nemocného nebo po paliativním operačním výkonu je uváděno v rozmezí 4–6 měsíců, po resekcijním výkonu 15–18 měsíců s mediánem rekurence 8–9 měsíců (7, 15–18). Celkové pětileté přežití u nemocných s PC je uváděno v 5 %, nicméně radikální resekcije v rámci multimodální léčby tento podíl zvyšuje až na 20 % (15).

Porovnání mediánu přežívání u neresekovaných a radikálně resekovaných nemocných proto jednoznačně hovoří ve prospěch radikálně resekovaných. Adjuvantní chemoterapie signifikantně prodlužuje přežívání u radikálně operovaných. Proto by měla být podávána u všech nemocných po provedené radikální resekcii, v ČR v souladu se „Zásadami cytostatické terapie maligních onkologických onemocnění“ (tč. 11. vydání).

### FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PŘEŽÍVÁNÍ PO RESEKČNÍM VÝKONU

Nezávislémi faktory ovlivňujícími přežívání nemocného s PC jsou lokalizace nádoru, jeho velikost (T & gt; 2 cm), přítomnost N2–3 uzlin (25) a angioinvasivita. Horší prognóza u nemocných s karcinomem v oblasti processus uncinatus je způsobena pozdními klinickými příznaky. Negativními faktory jsou grading (31) a pozitivita resekcijní plochy (32, 33). Perineurální šíření nádoru patří jednoznačně k velmi nepříznivým faktorům u ductálního karcinomu pankreatu. Pooperační převod krve snižuje šanci nemocného na dlouhodobé přežívání. Negativní vliv na dlouhodobé přežívání nemá ikterus (bilirubin & gt; 100 μmol/l). Předoperační ztráta na váze a provedení rozšířeného operačního výkonu nemá signifikantní význam pro dlouhodobé přežívání nemocného (11).

Nepochybný vliv má biologická povaha nádoru: buněčná diferenciace a přítomnost mutovaných onkogenů a supresorových genů. Jednoznačný je vztah mezi počtem resekcijních výkonů provedených na chirurgickém pracovišti s perioperační mortalitou a morbiditou. Je také argumentem pro centralizaci těchto nemocných.

### ZÁVĚR

Karcinom pankreatu je šestou nejčastější malignitou. Jde o solidní zhoubný nádor s nepříznivou prognózou. Medián přežívání u pacientů s neresekabilním nádorem je velmi nízký.

Kontrastní CT je zásadním vyšetřením pro stanovení stagingu onemocnění. Endoskopická ultrasonografie s FNAB stagingu upřesní a morfológickou verifikací umožní podávat paliativní chemoterapii. Angioinvasi do arteria mesenterica sup. a do truncus coeliacus považujeme za projev pokročilosti onemocnění – provedení resekcijního výkonu neznamena prodloužení života. ERCP není u nemocných s karcinomem pankreatu diagnostickou metodou. Její provedení se zavedením stentu žlučových cest je indikováno jako součást paliativní léčby. PET nepatří do standardního vyšetřovacího protokolu.

Radikální resekcije je jedinou potenciálně kurabilní terapeutickou modalitou, která ve spojení s adjuvantní chemoterapií signifikantně prodlužuje přežití. Je proveditelná u 20 % pacientů a znamená 20% 5leté přežívání. U 80 % nemocných je indikována paliativní či symptomatická terapie. Cílem radikální resekcije je signifikantně prodloužit život a jeho kvalitu při nízkém riziku perioperačního úmrtí. Smyslem paliativní a symptomatické terapie je zkvalitnit nemocnému zbytek života.

Vzhledem k současným poznatkům v onkogenezi karcinomu pankreatu je nutné celý diagnosticko-terapeutický proces zkvalitnit. Při podezření na karcinom pankreatu je třeba odeslat pacienta co nejdříve na specializované pracoviště s funkčním multioborovým týmem, které je schopno zajistit efektivní léčbu včetně celoživotního dispenzáře.

Přetrvávající pocit beznaděje u části odborné veřejnosti je nutné nahradit racionálním postupem. Jen tak lze pacientům s karcinomem pankreatu v rámci současného poznání efektivně pomoci.

**Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.**

**Práce byla podpořena granty IGA MZČR NT 13 263 a ZRO MO 1012.**

### Literatura

1. Dušek L, Kubásek M, Koptíková J et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Dostupné na: <http://www.svod.cz>
2. Hidalgo M. Pancreatic cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1605–1617.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64: 9–29.
4. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. Endocr Relat Cancer 2012; 19: F9–F26.
5. Frebourg T, Bercoff E, Manchon N et al. The evaluation of Ca 19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. A prospective study of 866 patients. Cancer 1988; 62: 2287–2290.
6. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al. Adjuvant chemotherapy gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013; 310: 1473–1481.
7. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer. Ann Oncol 2013; 24: 2484–2492.
8. Yachida S, Jones S, Bozic I et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. Nature 2010; 467: 1114–1117.
9. Cooper M, Newman NA, Ibrahim AM et al. Unnecessary tests and proce-

dures in patients presenting with solid tumors of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1218–1223.

**10. Ryska M, Dušek L, Pohnán R et al.** Kvalita života je důležitým faktorem indikační rozvahy u nemocných s karcinomem pankreatu. Multicentrická prospektivní studie. *Rozhl Chir* 2012; 91: 207–216.

**11. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella V et al.** Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; Suppl. 5: v56–v68.

**12. Pietryga JA, Morgan DE.** Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 343–357.

**13. Ardengh JC, Malheiros CA, Pereira V et al.** Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using helical computerized tomography for TN staging and vascular injury in operable pancreatic carcinoma. *JOP* 2009; 10: 310–317.

**14. Petr WT, Pistes MD, Wayne A et al.** Effect of praoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy – associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001; 234: 47–55.

**15. Tempero, MA, Arnoletti JP, Behrman SW et al.** Pancreatic adenocarcinoma, vision 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 703–713.

**16. Glanemann M, Shi B, Liang F et al.** Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol* 2008; 6: 123.

**17. Nimura Y, Nagino M, Takao S et al.** Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 230–241.

**18. Hariharan D, Saied A, Kocher HM.** Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB* 2008; 10: 58–62.

**19. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM et al.** Changes in morbidity after pancreatic resection. Toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 1210–1214.

**20. Faccioli N, Foti G, Molinari E et al.** Role of fistulography in evaluating pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *BJR* 2012; 85: 219–224.

**21. Gerritsen A, Wennink RAW, Besselink MGH et al.** Early oral feeding after pancreaticoduodenectomy enhances recovery without increasing morbidity. *HPB* 2014; 16: 656–664.

**22. Katz MH, Marsh R, Herman JM et al.** Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2787–2795.

**23. Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM.** Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *WJG* 2014; 20: 10740–10751.

**24. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P et al.** Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012; 118: 5749–5756.

**25. Nentwich MF, König A, Izbicki JR.** Limit of surgery for pancreatic cancer. *Rozhl Chir* 2014; 93: 445–449.

**26. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM et al.** Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 516–522.

**27. Barugola G, Partelli S, Crippa S et al.** Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *Am J Surg* 2012; 203: 132–139.

**28. Chauffert B et al.** Phase III trial comparing intensive induction chemotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–2001 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592–1599.

**29.**

**30. Ohuchida K et al.** Radiation to stromal fibroblasts increases invasiveness of pancreatic cancer cells through tumor–stromal interactions. *Cancer Res* 2004; 64: 3215–3222.

**31. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al.** Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–1081.

**32. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL et al.** Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007; 141: 610–618.

**33. Rochefort MM, Ankeny JS, Kadera BE et al.** Impact of tumor grade on pancreatic cancer prognosis: validation of a novel TNMG staging system. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4322–4329.

**34. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV et al.** Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1232–1237.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.**

Chirurgická klinika 2. lékařské fakulty UK a  
Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní  
nemocnice Praha  
U Vojenské nemocnice 1200, 160 00 Praha 6  
e-mail: miroslav.ryska@uvn.cz

38.

## České a slovenské endoskopické dny

5. 5. 2016

Hradec Králové, Česká republika



5. 5. 2016 – 6. 5. 2016



Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové

Organizátor: Endoskopická sekce ČGS ČLS JEP a Endoskopická sekcia SGS

Více informací na [www.endoskopickedny2016.cz](http://www.endoskopickedny2016.cz)

# Časná detekce sporadického karcinomu pankreatu

<sup>1</sup>Přemysl Frič, <sup>2</sup>Aleksi Šedo, <sup>3</sup>Jan Škrha, <sup>4</sup>Tomáš Zima, <sup>2</sup>Petr Bušek, <sup>5</sup>Pavel Škrha, <sup>1</sup>Klára Kmočová, <sup>1</sup>Martin Laclav, <sup>1</sup>Bohuš Bunganič, <sup>1</sup>Miroslav Zavoral

<sup>1</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenské fakultní nemocnice, Praha

<sup>2</sup>Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK v Praze.

<sup>3</sup>3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup>Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>5</sup>2. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 44–47

## SOUHRN

Chování karcinomu pankreatu (KP) je velmi odlišné ve srovnání s jinými malignitami. Jeho prevalence stále přibývá, mortalita se nesnížuje, diagnostika je často pozdní, radikální chirurgická terapie je možná pouze u 15–20 % nemocných, pooperační recidivy jsou časté a chemoterapie má paliativní charakter. Jedinou možností zlepšení současného stavu jsou preventivní programy. Znalost genetické mutace u familiárního karcinomu pankreatu (FKP) umožňuje časnější vstup specialistů do dispenzárního programu. Opakované použití

metod s vysokou rozlišovací schopností (včetně endoskopie a pankreatické cytologie) může vést k častější identifikaci prekurzorů a FKP v časnějším stadiu. Identifikace sporadického karcinomu pankreatu (SKP) plně závisí na konstrukci více-  
stupňového a multidisciplinárního preventivního programu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**sporadický karcinom pankreatu, rizikové faktory, časně symptomy, pankreatogenní diabetes, rizikové skupiny, časná detekce**

## SUMMARY

**Frič P., Šedo A., Škrha J., Zima T., Bušek P., Škrha P., Kmočová K., Laclav M., Bunganič B., Zavoral M. Early detection of sporadic pancreatic cancer**

Pancreatic cancer (PC) behaves very differently in comparison with other malignancies. Its prevalence continuously increases, mortality does not decrease, diagnosis is frequently late, radical surgery is limited to 15–20 % of patients, postoperative relapses are frequent, and chemotherapy has a palliative character. Preventive programs are the only possibility of improvement. In familial pancreatic cancer (FPC)

the knowledge of the genetic mutation enables earlier entry of specialists into the surveillance program. The repeated use of high resolution imaging methods (including endoscopy and pancreatic cytology) may be followed by more frequent detection of the precursors and earlier stages of FPC. The identification of sporadic pancreatic cancer (SPC) depends fully on the construction of a multi-step and multi-disciplinary preventive program.

## KEYWORDS

**sporadic pancreatic cancer, risk factors, pancreatogenic diabetes, early symptoms, early detection, risk groups**

## ÚVOD

KP se vyskytuje ve třech formách: sporadický KP (SKP) představuje 90 % všech KP a familiární KP (FKP) tvoří zbývajících 10 %. Tato minoritní skupina zahrnuje FKP jako samostatné onemocnění (3 %) nebo jako součást genetických nádorových syndromů (7 %), k nimž patří následující: karcinom prsu a ovaria, Lynchův syndrom, Peutzův-Jeghersův syndrom, familiární syndrom atypického névu a mnohočetného melanomu a hereditární pankreatitida.

Následující sdělení se zabývá pouze současnými možnostmi časně diagnostiky SKP. Prevalence SKP se trvale zvyšuje ve všech zemích. Česká republika zaujímala v roce 2012 podle World Research Cancer Fund International 1. místo v incidenci s věkově standardizovanou hodnotou 11,9/100 000 u mužů a 7,9/100 000 u žen, těsně následovaná Slovenskou republikou (1). V USA je incidence KP pro obě pohlaví nižší (2). Američtí epidemiologové však v příštích letech předpokládají vzestup rakoviny jater, štítné žlázy a pankreatu. Podle této prognózy bude v USA v roce 2030 karcinom pankreatu druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor (3).

KP je deprimující agresivní choroba se špatnou prognózou a velmi nízkým 5letým přežitím (3–5 %). V současnosti klinická diagnostika KP začíná až po objevení se lokálních a systémových příznaků (bolesti břicha a zad, cholestáza, nebolestivý ikterus, únava, nechutenství, anemie, hubnutí, periferní flebitidy a kachexie). Tyto symptomy ovšem ohlašují pokročilou chorobu. Následně aplikované zobrazovací metody upřesňují diagnózu, nemají však již žádný vliv na prognózu choroby. Radikální chirurgické odstranění nádoru je jedinou nadějí na významné přežití. Tento postup je možný pouze u 15–20 % nemocných. Recidivy po operaci jsou však časté a chemoterapie má paliativní charakter. Jedinou možností zlepšení současné prognózy je časná detekce SKP.

## ČASNÁ DETEKCE SKP – TEORETICKÉ PŘEDPOKLADY

KP nevzniká de novo, ale transformací acinové buňky s vývojem premaligní léze – prekurzoru. V současné době je známo 6 prekurzorů s různou histologií a různým stupněm maligního potenciálu. Jsou to (v sestupném pořadí četnosti



maligní transformace): intraduktální tubulopapilární neoplazie (ITPN), intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN), pankreatická intraepitelová neoplazie (PanIN), mucinózní cystická neoplazie (MCN), solidní pseudopapilární neoplazie (SPN) a serózní mikrocystický adenom (SMCA).

Transformace probíhá ve třech fázích: 1. tvorba prekurzoru do vzniku invazivní léze, 2. vývoj metastatického subklonu v primárním karcinomu, 3. metastatická diseminace do smrti nemocného. Průměrné trvání jednotlivých fází bylo stanoveno podle modelových studií takto: 11,7 – 6,8 – 2,7 roku. Yachida et al. (4) potvrdili, že klony zúčastněné na vzniku vzdálených metastáz byly přítomny v primárním nádoru a geneticky se vyvinuly z rodičovského nemetastatického klonu. Trvání prvních dvou fází je dostatečné k časné detekci SKP.

## ÚVODNÍ FÁZE ČASNÉ DETEKCE SKP RIZIKOVÉ FAKTORY

### Dlouhotrvající diabetes

Diabetes obecně predisponuje k rakovině. Při karcinomu pankreatu je dlouhotrvající diabetes významně častější než u častých malignomů jiné lokalizace. Aggarwal et al. (5). zjistili tento diabetes u 68 % nemocných s SKP, kdežto u jiných orgánů jen v 15–20 % (v sestupném pořadí: kolorektum, plíce, prs, prostata). Jde vesměs o diabetes 2. typu (T2DM), který je provázen obezitou, inzulinovou rezistencí a hyperinzulinemií.

### Obezita

Obezita je rizikový faktor různých karcinomů (RF 1,13–1,54) nezávisle na přítomnosti T2DM (6). Obezita může podporovat riziko KP také zvýšeným oxidativním stresem tukové tkáně a aktivací prozánětlivých signálních drah. Až 80 % její hormonální sekrece tvoří prozánětlivé cytokiny (7).

### ČASNÉ SYMPTOMY

#### Porucha glukóзовé homeostázy

Tento symptom je znám velmi dlouho, ale až mnohem později bylo rozpoznáno, že má různý význam v závislosti na délce svého trvání. Dlouhotrvající diabetes je mírný rizikový faktor, kdežto nedávno vzniklá porucha glukóзовé tolerance či diabetes ( $\leq 2$  roky před diagnózou SKP) jsou časné symptomy. Prevalence diabetu u nemocných s SKP byla vyhodnocena prospektivně i retrospektivně podle hodnot glykemie nalačno se závěrem mnohem vyššího výskytu při SKP než v celkové populaci (8, 9, 10, 11). Četnost této poruchy se v jednotlivých publikacích výrazně liší (30–80 %) a pohybuje se nejčastěji kolem 50 %. Asi jedna pětina nemocných nemá při objevení se poruchy homeostázy glukózy žádný symptom svědčící pro KP. Vzniká tak možnost časnější diagnózy SKP („diagnostické okénko“).

Tento diabetes má podobné rizikové faktory jako T2DM (vyšší věk a BMI), ale není s ním totožný. Porucha glukóзовé homeostázy při SKP se vyvíjí postupně. Prvním projevem je zvýšená inzulinová rezistence periferních tkání a hyperinzulinemie u normoglykemických nemocných s KP. U nemocných s poruchou glukóзовé tolerance k tomu přistupuje funkční porucha beta-buněk a u nemocných s SKP s diabetem dochází k dalšímu významnému zvýšení periferní tkáňové rezistence. Tento diabetes je klasifikován jako diabetes 3. typu (T3cDM) a je charakterizován výrazným deficitem glukoregulačních hormonů (12, 13).

T3cDM se v západoevropské civilizaci podílí asi 10 % na celkovém počtu diabetiků a největší část (75 %) tohoto podílu

připadá na nemocné s chronickou pankreatitidou, zbytek pak na další choroby (traumatická pankreatitida, resekce pankreatu, pankreatektomie, cystická fibróza, fibrokalkulózní pankreatopatie, hemochromatóza) a také na KP. V jeho případě jde na rozdíl od všech ostatních příčin pouze o funkční poruchu beta-buněk bez morfologických změn (14). Možným vysvětlením je přítomnost adrenomedulinu, který je produktem nádorových buněk a inhibuje glukózou stimulovanou sekreci inzulinu. Koncentrace mRNA a proteinu adrenomedulinu je zvýšena v buňkách KP a v plazmě nemocných s KP s diabetem (15, 16). Tato možnost vyžaduje ověření v klinických souborech nemocných.

### Pokles tělesné hmotnosti (THM) nebo trvale nízký BMI

THM a glykemie nalačno u nemocných s SKP a nemocných s T2DM se před zjištěním diabetu významně neliší. Při jeho objevení je snížení THM u nemocných s T3cDM významně častější než u diabetiků s T2DM. V té době také přibývá na váze více nemocných s T2DM než s T3cDM. Při stanovení diagnózy KP je ztráta THM mnohem vyšší u T3cDM než u T2DM. Pokles THM u nemocných s KP při začátku diabetu často předchází lokální nebo systémové symptomy. Snížení THM nejspíše souvisí s mobilizací tukové tkáně a zvýšenou užitím tukových kyselin (17).

## PARADOX ČASNÉ DETEKCE SKP

Rizikové faktory a časné symptomy se vyskytují nejčastěji u osob v 6. a 7. věkovém desetiletí. V současné době jejich počet výrazně vzrůstá a v České republice se odhaduje na přibližně 30 000 ročně. Vzhledem k charakteru rizikových faktorů a časných symptomů všichni ti pacienti přicházejí k praktickým lékařům a ambulantním diabetologům a jsou klasifikováni pro poruchu glykoregulace jakožto nemocní s prediabetem či diabetem 2. typu. Těchto je více než 90 %, zbytek pak tvoří nemocní s T3cDM. Z nich velká část trpí chronickou pankreatitidou a dalšími pankreatopatiemi.

Pouze 1–1,5 % původního souboru jsou nemocní s časným SKP. Tato skutečnost je příčinou pozdní diagnostiky většiny SKP a představuje určitý paradox ve srovnání s jinými významnými malignitami (karcinom kolorekta, prsu, děložního čípku, plic a prostaty), které umožňují vzhledem k charakteru časné symptomatologie daleko dřívější vstup specialistů příslušného oboru do diagnostického programu. Klíčovými hráči prvního kola časné detekce SKP jsou však praktičtí lékaři a diabetologové.

## ČASNÁ DETEKCE SKP – RIZIKOVÉ SKUPINY (SVĚDČÍ PRO MOŽNOST T3CDM)

### 1. Hlavní riziková skupina:

a) Muži a ženy ve věku > 50 let s nově vzniklým diabetem ( $\leq 2$  roky) a poklesem THM (> 2 kg).

b) Atypická reakce na úvodní antidiabetickou terapii (nejčastěji metformin) – nedochází ke zlepšení či normalizaci poruchy glukóзовé homeostázy, THM stagnuje nebo dále klesá.

2. Skupina: Nedávné selhání (do 6 měsíců před diagnózou SKP) antidiabetické terapie u nemocných s dlouhotrvajícím inzulin-non-dependentním diabetem (18).

3. Skupina: U nemocného kolem 50 let nově vzniklý nestabilní diabetes vyžadující inzulin a anorexie jako jediný klinický symptom (19).

### ČASNÁ DETEKCE SKP - ROZLIŠENÍ T2DM A T3CDM

Rizikové faktory, časné symptomy a diferenciaci mezi T2DM a T3cDM mají v časné detekci SKP velký význam. Výskyt T3cDM je možno testovat stanovením sekrece pankreatického polypeptidu (PP) nalačno a po nutriční stimulaci (Ensure 8 oz.). Stimulované hodnoty PP jsou zvýšené u normoglykemických osob a s T2DM, kdežto u T3cDM k tomuto vzestupu nedochází (20).

Tento test je považován za nejlepší prostředek k rozlišení mezi T2DM a T3cDM a jeho pozitivita spolu s nově vzniklým diabetem indikuje významné riziko PC. (21). V praxi je ovšem dosud málo využíván. Rozmezí fyziologických hodnot závisí na věku a podle posledního zjištění bude test podporou zejména u nádorů lokalizovaných v hlavě slinivky, která je hlavní lokalizací sekrece PP (22). Je však pravděpodobné, že mezi glukoregulačními hormony mohou být další biomarkery vzhledem k jejich deficitu při T3cDM.

### ČASNÁ DETEKCE SKP - DALŠÍ POSTUP

Pozitivita rizikových faktorů, časných symptomů a atypická reakce na úvodní antidiabetickou terapii se v praxi běžně řeší posílením antidiabetické terapie podáním dalšího antidiabetika. Tento postup by však měl být časově striktně omezen na dobu několika měsíců (návrh: 3 měsíce), a pokud se nedostaví předpokládaný efekt, doporučuje se informovat gastroenterologa (preferenčně z terciárního zdravotního centra) o nemocném s podezřením na časný SKP.

Vstup gastroenterologa předpokládá tyto kroky: 1. Registrace pacienta v terciárním centru. 2. Provedení prvního kola zobrazovacích metod s vysokou rozlišovací schopností (ZMVR): CT, MRI/MRCP či EUS. 3. Test sekrece pankreatického polypeptidu po nutriční stimulaci. Má konfirmační charakter a při jeho nedostupnosti nebo negativitě se doporučují rovněž další kroky. 4. V případě pozitivního nálezu prvního kola ZMVR (solidní ložisko, cysta nebo změny vývodního systému) se doporučuje realizovat další diagnostický i terapeutický postup v terciárním centru do potvrzení či vyloučení prekursoru nebo KP. 5. V případě negativního nálezu prvního kola ZMVR se doporučuje simultánní sledování nemocného v primárním centru kontrolami glykemie nalačno a tělesné hmotnosti v intervalu 3 měsíců a současně v terciárním centru opakovanými kontrolami ZMVR ve stanovených intervalech: EUS 6 měsíců, MRCP a CT 12 měsíců - tzv. hybridní screening (23, 24). Během těchto intervalů gastroenterolog sleduje vývoj stanovením biomarkerů (nejspíše mikroribonukleové kyseliny) a onkomarkerů (CA 19-9, CEA). 6. U těchto nemocných (bod 5) je možno doplnit endoskopické metody krátkodobou endoskopickou nazopankreatickou drenáží (1 den) s opakovanou aspirací bazální nebo sekretinem stimulované pankreatické sekrece a cytologickým vyšetřením aspirátu (25, 26).

### ČASNÁ DETEKCE SKP - DIAGNOSTICKÁ STRATEGIE

Význam diagnostického paradoxu vzniklého charakterem rizikových faktorů a časných symptomů a působícího časovou ztrátou v časné diagnostice SKP je třeba významně omezit nebo vyloučit. Tento úkol mohou iniciovat pouze gastroenterologové úzkou spoluprací s praktickými lékaři

a diabetology a nabídkou edukace těchto partnerů o rizikových faktorech a časných symptomech sporadického KP, abnormálních sonografických nálezech, zvýšených hodnotách pankreatických enzymů a významu opakované indikace ZMVR. Společným cílem je vytvoření aktivního multidisciplinárního týmu praktických lékařů, diabetologů a dalších specialistů.

Takový postup do značné míry (bez časných symptomů) použili Hanada et al. (27). Praktičtí lékaři po edukaci začali aktivně konzultovat specialisty. Specialisté provedli nejdříve CT, MRCP nebo EUS. Při nálezu solidního ložiska byla indikována EUS a FNAB. Při stenóze Wirsungova vývodu nebo dilataci segmentálního vývodu byla provedena ERCP. Nepravidelná stenóza Wirsungova vývodu byla indikací ke krátkodobé endoskopické nazopankreatické drenáži s opakovanou cytologií sekretinem stimulované pankreatické sekrece. Tento pracovní postup byl aplikován v populaci 150 000 osob města Onomiči (the Onomichi Project). Během 6,5 roku autoři diagnostikovali 338 adenokarcinomů pankreatu včetně 13 KP in situ a 26 KP stadia 1A nebo 1B.

Tyto výsledky podporují perspektivy časně detekce SKP. Je třeba přejít od diagnostiky a terapie invazivních SKP vyšších klinických stadií s krátkou dobou přežití k diagnostice a terapii prekursorů s vysokou dysplazií a časných stadií SKP s dlouhodobým přežitím. Jedná se o podobnou cestu jako před 30 roky v případě screeningu kolorektálního karcinomu. V souvislosti s vysokou incidencí KP v ČR a snahou o jeho časnou detekci je nutné připomenout význam Národního registru karcinomu pankreatu. Ten může být významným zdrojem informací o současné situaci ve vlastní zemi, srovnání se situací v jiných zemích a přípravu dalších aktivit. První takový registr byl založen v Japonsku v roce 1981. Během 30 let soustředil více než 30 000 záznamů se zakódovanými osobními údaji, které dokazují významné zlepšení celkového přežití invazivního KP a více resekcí časnějších stadií intraduktálních a cystických nádorů (28).

Časnou detekci sporadického KP je v současnosti věnována velká pozornost v USA. Dokladem je jednak podrobný souhrn dosavadních znalostí o jednotlivých aspektech tohoto problému (2), jednak výčet bílých míst a možností inovace biomarkerů a zobrazovacích metod v časně detekci (29). Ani jedna z těchto publikací nepřináší návrh programu časně detekce, jehož srovnání s uvedeným postupem by bylo velmi žádoucí.

### ZÁVĚR

Časná detekce SKP předpokládá vyhodnocení rizikových faktorů, časných symptomů a rizikových skupin nemocných. K těmto se doporučuje počítat: 1. nemocné s atypickou reakcí na úvodní antidiabetickou terapii (většinou metformin), 2. nemocné s dlouhotrvajícím inzulin-non-dependentním diabetem a recentním selháním antidiabetické terapie (do 6 měsíců), 3. nemocné kolem 50 let věku s nově vzniklým nestabilním diabetem vyžadujícím inzulin a s anorexií jako jediným klinickým symptomem. Další diagnostické kroky zahrnují opakované použití ZMVR, biomarkerů a pankreatické endoskopie s opakovanou cytologií. Tento postup může identifikovat časný SKP nebo prekursor s lepší prognózou.

**Tato publikace je podporována grantem Interní grantové agentury MZ ČR (NT 14-254-3).**

**Autoři si nejsou vědomi žádného střetu zájmů.**

## Literatura

1. Ferlay E, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality world-wide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.
2. Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas* 2015; 44: 693–712.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver and pancreas cancer in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913–2921.
4. Yachida S, Jones S, Bozic I et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114–1117.
5. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42: 198–201.
6. Li C, Balluz LS, Ford ES et al. Association between diagnosed diabetes and self reported cancer among US adults. Findings from the 2009 Behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care* 2011; 34: 1365–1368.
7. Li D: Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog* 2012; 51: 64–74.
8. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605–09.
9. Wang F, Herrington M, Larsson J et al. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003; 2: 4.
10. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076–2083.
11. Muniraj T, Chari ST. Diabetes and pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012; 58: 331–345.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl. 1): S62–S69.
13. Cui YF, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: F9–F26.
14. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013; 24: 203–206.
15. Aggarwal G, Ramachandran V, Javeed N et al. Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in beta-cells and mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1510–1517.
16. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D et al. New insights into pancreatic cancer induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 423–433.
17. Hart PA, Kamada P, Rabe KG et al. Weight loss precedes cancer specific symptoms in pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas* 2011; 40: 768–72.

18. Girelli CM, Reguzzoni G, Limido E et al. Pancreatic carcinoma differences between patients with or without diabetes. *Recent Prog Med* 1995; 86: 143–146.
19. Damiano J, Bordier L, Le Berre JP et al. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? *Diabetes Metab* 2004; 30: 203–207.
20. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol* 2011; 11: 279–294.
21. Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of a NIDDK-NCI workshop. *Pancreas* 2013; 42: 1227–1237.
22. Hart PA., Baichoo E, Bi Y et al. Pancreatic polypeptide response to a mixed meal is blunted in pancreatic head cancer associated with diabetes mellitus. *Pancreatol* 2015; 15: 162–166.
23. Okano, K, Suzuki Y. Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11230–11240.
24. Fusari M, Mavrea S, Imbriaco N et al. Comparison between multi-slice CT and MR-imaging in diagnostic evaluation of patients with pancreatic cancer. *Radiol Med* 2010; 115: 453–466.
25. Mikata R, Ushihara T, Tada M et al. Clinical usefulness of repeated pancreatic juice cytology via endoscopic nasopancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2012; 48: 866–873.
26. Iboshi T, Hanada K, Fukuda T. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41: 523–529.
27. Hanada K, Okazaki A, Hirano N et al. Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2015; 50: 147–154.
28. Egawa S, Toma H, Ohigashi et al. Japan Pancreatic Cancer Registry, 30 year anniversary. *Japan Pancreas Society. Pancreas* 2012; 41: 985–992.
29. Kenner BJ, Chari ST, Cleeter DE et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer. Strategic map for innovation – A white paper. *Pancreas* 2015; 44: 686–692.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

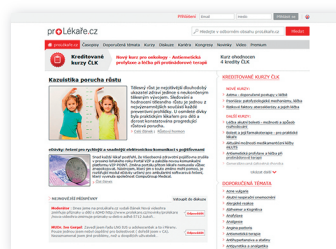
prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a Ústřední  
vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 00 Praha 6  
Tel.: 973 203 079  
e-mail: premysl.fric@uvn.cz

pr  Lékaře.cz

- + on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- + kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- + kurzy napříč specializacemi
- + absolvování kurzů zdarma

Více na [www.prolekare.cz/kreditované-kurzy](http://www.prolekare.cz/kreditované-kurzy)



## Informace a kontakt:

Andrea Opletalová  
info@prolekare.cz  
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

# Vyšetření mutace KRAS v EUS-FNA preparátech pacientů s tumorem pankreatu

<sup>1</sup>Bohuš Bunganič, <sup>2</sup>Tereza Hálková, <sup>2</sup>Lucie Benešová, <sup>2</sup>Barbora Belšánová, <sup>1</sup>Martin Laclav, <sup>1</sup>Martina Hružová, <sup>3</sup>Eva Traboulsi, <sup>1</sup>Přemysl Frič, <sup>1</sup>Štěpán Suchánek, <sup>2</sup>Marek Minárik, <sup>1</sup>Miroslav Zavoral

<sup>1</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenské fakultní nemocnice Praha

<sup>2</sup>Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES)

<sup>3</sup>Oddělení patologie ÚVN – Vojenské fakultní nemocnice Praha

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 48–51

## SOUHRN

Diferenciální diagnostika pankreatických solidních tumorů pomocí EUS-FNA je asi v 10–15 % případů náročná. Slibnou metodou, která v těchto případech pomáhá rozlišit chronickou pankreatitidu a karcinom, je vyšetření bodové mutace proto-onkogenu KRAS. Doposud však není zavedena do klinické praxe. Cílem zkoumání bylo stanovení senzitivity testu KRAS s použitím různých typů vzorků pacientů s tumory pankreatu a testování vlivu přítomnosti mutace KRAS na prognózu přežití těchto pacientů. 147 pacientů podstoupilo EUS-FNA vyšetření pankreatického tumoru doplněné o odběr vzorku krve s následnou separací plazmy pro detekci cirkulující tumorové DNA. Část bioptického vzorku byla ponechána nativní ve stabilizačním roztoku a část byla zpracována do cytologického nátěru. Vzorky (nativní aspiráty, cytologické nátěry, plazma) byly vyšetřeny na přítomnost mutace genu KRAS metodou heteroduplexní analýzy pomocí denaturační kapilární elektroforézy.

V souboru 147 pacientů s ložiskovým procesem pankreatu byl diagnostikován 118x karcinom, 26x chronická pankreatitida, 3x neuroendokrinní tumor. Celkem bylo vyšetřeno 147 nativních aspirátů, 118 cytologických nátěrů a 94 vzorků plazmy. Ve skupině

pacientů s karcinomem pankreatu bylo nejvyšší senzitivity vyšetření mutace KRAS dosaženo při použití cytologických preparátů, kdy byla mutace detekována v 90 % (106/118) vzorků. Při použití nativních buněčných aspirátů byla mutace detekována v 78 % (92/118) a vyšetření plazmy bylo pozitivní ve 27 % (24/90) případů. U čtyř pacientů s chronickou pankreatitidou byla detekována mutace KRAS, ačkoliv u žádného z nich nebyl karcinom potvrzen cytologicky. U dvou z těchto pacientů byl v dalším průběhu potvrzen karcinom, jeden pacient zemřel předčasně na komplikace alkoholového deliria a poslední byl indikován k radikálnímu chirurgickému zákroku.

Vyšetření mutace KRAS lze provádět u všech pacientů podstupujících EUS-FNA, přičemž nejvhodnějším typem vzorků pro toto vyšetření jsou cytologické preparáty. Vyšetření KRAS je vhodné aplikovat ve skupině pacientů s nejasnou diferenciální diagnostikou, zvláště pak u nemocných s chronickou pankreatitidou, kde metoda umožňuje identifikovat časný karcinom pankreatu v nepřehledném terénu zánětlivých změn.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**karcinom pankreatu, chronická pankreatitida, mutace KRAS, EUS-FNA**

## SUMMARY

**Bunganič B., Hálková T., Benešová L., Belšánová B., Laclav M., Hružová M., Traboulsi E., Frič P., Suchánek Š., Minárik M., Zavoral M. KRAS mutation assay on EUS-FNA specimens from patients with pancreatic mass**

Differential diagnosis of solid pancreatic masses using EUS-FNA is in 10–15 % of cases still challenging. Promising method, which helps to distinguish between chronic pancreatitis and cancer, is point mutations of the proto-oncogene KRAS test. This method is not established in routine clinical practice yet. Objectives were the determination of the sensitivity of the KRAS assay using various kinds of samples of patients with pancreatic mass and testing the effect of the presence of KRAS mutations on the prognosis of survival. 147 patients underwent EUS-FNA examination of pancreatic mass, accompanied by blood sampling with subsequent separation of plasma for the detection of circulating tumor DNA. Part of biopsy sample was left native in a stabilizing solution and part as cytological smear. Samples (native aspirates, cytological smears, plasma) were examined for the presence of KRAS mutation by heteroduplex analysis, denaturing capillary electrophoresis.

Among 147 patients with pancreatic masses, 118 were diagnosed as a cancer, 26 chronic

pancreatitis, 3 neuroendocrine tumor. In total 147 native aspirates, 118 cytological smears and 94 plasma samples were examined. The highest sensitivity of KRAS mutation was reached in the group of pancreatic cancer patients using cytology, in which 90 % of KRAS mutation was detected (106/118 of the samples). When using the native cellular aspirates, mutation was detected in 78 % (92/118 samples), and examination of plasma was positive in 27 % (24/90 samples). In four patients with chronic pancreatitis KRAS mutations was detected, although none has been cytologically confirmed as a cancer. Two of these four patients were confirmed in the course of the disease as a cancer, one patient died because of alcoholic delirium and the last one was indicated for surgery recently.

Examination of KRAS mutations can be performed in all patients undergoing EUS-FNA, with the cytology being the most reliable type of sample for genetic tests. KRAS examination would be reasonable to introduce into routine clinical practice in a group of patients with unclear differential diagnosis of chronic pancreatitis, especially in those with suspicion of cancer in inflammatory terrain.

## KEYWORDS

**pancreatic cancer, chronic pancreatitis, KRAS mutation, EUS-FNA**



## ÚVOD

Tumory pankreatu představují diagnostické dilema asi v 10-15% případů (1-4). Zejména rozlišení benigní a maligní etiologie je pro další léčbu pacientů zcela zásadní. Pacienti s časně diagnostikovaným karcinomem pankreatu mají největší šanci na vyléčení (tab 1.) (5, 6). Přibližně v 90% případů, je diagnóza stanovena v pozdním stádiu, a tedy s minimální šancí na přežití (7). Hlavním důvodem pozdní diagnózy je absence časných příznaků tohoto onemocnění (8).

V časně fázi procesu karcinogeneze, ještě před morfologickými změnami pankreatického duktálního epitelu, bylo zjištěno několik genetických alterací včetně mutace proto-onkogenu KRAS (9), která je nalézána až v 93% karcinomů pankreatu (10), zatímco v tkáni chronické pankreatitidy přítomna nebývá (11). Stanovení mutace KRAS tedy může tedy v diagnostickém procesu pankreatických lézí pomoci odlišit chronickou pankreatitidu a karcinom. I přes značný pokrok v genetickém testování však nadále není vyšetření KRAS mutace zavedeno do běžné klinické praxe. Obzvlášť testování KRAS ze vzorků získaných endosonograficky tenkojehlovou aspirací (EUS-FNA) je výjimečné, což je dané pravděpodobně obavou z nedostatečné velikosti EUS-FNA vzorků pro genetické analýzy. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli v rámci této studie otestovat využitelnost dvou typů bioptických vzorků, nativních aspirátů a cytologických preparátů, pro rutinní stanovení KRAS mutace. Nově se nabízí také možnost vyšetřování molekulárních markerů z cirkulující tumorové DNA (ctDNA) (8, 12), proto jsme možnost rutinního vyšetřování KRAS mutace testovali také ve vzorcích plazmy. Senzitivitu KRAS testu jsme stanovili ve všech třech typech použitých vzorků a zaměřili jsme se také na prověření často diskutované prognostické role KRAS mutace.

## MATERIÁL A METODY

### PACIENTI

Do studie bylo zahrnuto celkem 147 pacientů s tumorem pankreatu, kteří podstoupili vyšetření EUS s FNA a následný odběr krve. V souboru bylo 118 pacientů s karcinomem pankreatu, 26 pacientů s chronickou pankreatitidou a 3 pacienti s neuroendokrinním tumorem. Skupinu pacientů s karcinomem tvořilo 64 mužů ve věku průměrně 69 ± 9 let (rozmezí 44-92 let) a 54 žen ve věku průměrně 66 ± 9 let (rozmezí 44-87 let) s PDAC ve stadiu II (n = 3), III (n = 53) a IV (n=58), u čtyř pacientů nebylo stadium onemocnění určeno. Studie byla provedena v souladu se zásadami uvedenými v Helsinské deklaraci a schválena Etickou komisí Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice v Praze. Všichni jedinci zařazení do studie podepsali informovaný souhlas s vyšetřením.

**Tab. 1** Přežití pacientů s karcinomem pankreatu podle stadia TNM

Klinické stadium	TNM stadium	5leté přežití (%)
Časný neinvazivní karcinom pankreatu	Tis/la	85,7/68,7
Časný invazivní karcinom pankreatu	Ib/II	23,8
Pokročilý invazivní karcinom pankreatu	III a IV	2,3

## METODY

Endosonografické vyšetření prováděli dva endoskopisté. K vyšetření byl použit lineární elektronický echoendoskop GF-UCT 180 Olympus a ultrazvukový přístroj Aloka Prosound Alpha 10. K EUS-FNA byly použity jehly Pro-Core 19 G a 22 G (Cook Medical), Expect 19 G a 22 G (Boston Scientific) a standardní jehly Olympus 22 G. Při konvenčním EUS byla u každé léze popsána lokalizace, velikost, homogenita, echogenita a okraje. Jako karcinom bylo označeno ložisko hypoechogenní a nehomogenní a/nebo s nepravidelnými okraji (13). Pro diagnózu chronické pankreatitidy byla použita Rosemontská kritéria (14).

Část bioptického vzorku byla uchována nativní ve stabilizačním roztoku při -20 °C, část byla zpracována do cytologického nátěru. Suché cytologické nátěry byly doručeny na patologii, kde byly vzorky fixovány a barveny roztokem Giemsa Romanovski a cytopatolog se specializací v pankreatobiliární diagnostice následně provedl jejich zhodnocení. Na cytologických preparátech byla cytopatologem vyznačena oblast s majoritním výskytem nádorových buněk (minimálně 80 %) a vzorky byly poté odeslány na genetickou analýzu.

### IZOLACE DNA A DETEKCE MUTACE KRAS

V případě aspirátů byl materiál ve stabilizačním roztoku rozmrazen, centrifugován pro vytvoření pelety a peleta byla využita pro izolaci DNA. Z cytologických preparátů byl mikrodisekovan materiál z vyznačené oblasti nádorových buněk a přenesen do mikrozkuhavky. DNA pak byla z obou typů materiálu izolována kitem Recover All Total Nucleic Acid isolation (Ambion) podle pokynů výrobce, pouze 1. krok izolace (deparafinizace) byl vynechán. Ze vzorku krve byla nejprve dvojí centrifugací separována plazma a bezprostředně zmrazena na -20 °C. Ve zmraženém stavu byla dopravena do genetické laboratoře, kde byla z plazmy izolována ctDNA kitem NucleoSpin Plasma XS (Macherey-Nagel, Dueren, Německo).

Detekce somatických mutací genu KRAS byla ve všech třech typech vzorků provedena metodou PCR s následnou heteroduplexní analýzou pomocí kapilární gelové elektroforýzy při teplotním gradientu na přístroji ABI Prism 3100 (Applied Biosciences), stejně jako v předchozích studiích (15, 16). Výsledky heteroduplexní analýzy byly vizualizovány pomocí softwaru Gene Marker v2. 4. 2.

### TEST PROGNOSTICKÉ ROLE MUTACE KRAS

K této analýze byly využity pouze cytologické preparáty, ve kterých bylo dosaženo nejvyšší senzitivity. Pacienti byli rozděleni do skupiny s mutací KRAS a bez této mutace. Byla stanovena korelace přítomnosti mutace KRAS s prognózou (celkovým přežitím) pomocí Kaplanovy-Meierovy metody a křivky přežití obou skupin pacientů byly porovnány pomocí log-rank testu. Za statisticky významné byly považovány hodnoty  $p < 0,05$ .

## VÝSLEDKY

### ENDOSONOGRRAFIE

Endosonografie je považována za metodu s nejvyšší senzitivitou pro stanovení diagnózy fokální pankreatické léze i pro staging pankreatického karcinomu (13). Všichni pacienti podstoupili EUS vyšetření. Byla vypočtena senzitivita, specifická, pozitivní prediktivní hodnota a negativní

prediktivní hodnota pro EUS, které dosahovali 82,9%, 45,5%, 82,9% a 45,5%.

## TENKOJEHLVÁ ASPIRACE (FNA)

Tenkojehlová aspirace je bezpečná metoda zavedená pro vyšetření všech pacientů s podezřením na karcinom při EUS vyšetření. V této studii dosahovala celková senzitivita FNA, bez přítomnosti patologa při EUS vyšetření, pro karcinom pankreatu 88 %, specifická 100 %, PPV 100 %, NPV 20 %. Jako nekonkluzivních bylo patologem označeno 13 % vzorků.

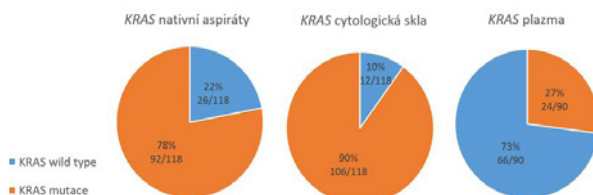
## GENETICKÁ ANALÝZA

Celkem bylo na přítomnost mutace KRAS testováno 147 nativních aspirátů všech pacientů podstupujících EUS-FNA, 118 cytologických preparátů a 94 vzorků plazmy pacientů s karcinomem pankreatu. Úspěšnost stanovení mutace KRAS je shrnuta v tab. 2. U pacientů s NET a CHP byly k testu KRAS použity pouze nativní buněčné aspiráty se záchytem 0/3 (0 %), respektive 4/26 (15 %).

**Tab. 2** Úspěšnost stanovení mutace KRAS

Typ vzorku	Úspěšnost stanovení KRAS
Nativní aspiráty	147/147 (100%)
Cytologická skla	118/118 (100%)
Plazma	90/94 (96%)

Pro skupinu pacientů s karcinomem pankreatu byly k dispozici všechny 3 typy vzorků, přičemž nejvyšší senzitivity detekce (záchytu) mutace KRAS bylo dosaženo při použití cytologických preparátů (90 %). V nativních aspirátech byla mutace detekována pouze v 78 % případů, výsledky vyšetření v těchto vzorcích tedy byly ve 12 % případů falešně negativní. Nejnižšího záchytu bylo dosaženo při detekci z plazmy, kde bývá DNA pocházející z nádoru (ctDNA) obecně přítomna ve



**Obr. 1** Záchyt mutace genu KRAS ve třech typech vzorků

velmi nízkých koncentracích. Výsledný záchyt mutace KRAS v ctDNA činil pouze 27 % (obr. 1).

U 4 z 28 pacientů s CHP byla detekována mutace KRAS. U žádného nebyl karcinom iniciálně cytologicky diagnostikován. V průběhu klinického sledování byl potvrzen karcinom pankreatu u 2 pacientů, 1 pacient předčasně zemřel pro komplikace alkoholového deliria, 1 pacient byl aktuálně indikován k resekcímu výkonu, který odmítl. Srovnání přežití pacientů s mutovaným KRAS oproti nemutovanému (wt) nepřineslo statisticky významný rozdíl v prognóze (obr. 2).

## DISKUSE

V diagnostice se genetické testování mutace KRAS a dalších testů včetně jejich kombinace uplatňuje již řadu let. Specifická

samotného testu KRAS je natolik vysoká, že jeho pozitivita s vysokou přesností signalizuje malignitu (15, 17). Mutace KRAS byla opakovaně detekována u 74 % karcinomů pankreatu (18), 77 % (17), 70 % (16), 77–84 % (19) a 92 % (20). V našem souboru bylo nejvyšší senzitivity EUS-FNA detekce mutace KRAS dosaženo při použití cytologických preparátů (90 %); byla dokonce vyšší, než je doposud uvedeno ve většině recentních publikací. Kromě toho, že byly nádorové buňky na cytologických vzorcích před genetickou analýzou označeny cytopatologem, se na vysoké senzitivě podílí jistě i metodika zpracování popsaná již v dřívějších pracích publikovaných naším pracovištěm (15, 16).

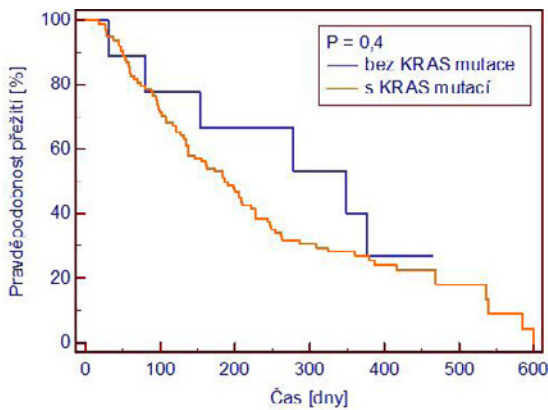
Samotný fakt, že v terénu chronické pankreatitidy byl v naší studii detekován KRAS bez náležité cytopatologické verifikace, je velmi zajímavý. V doposud publikovaných pracích byl zaznamenán pouze jeden případ pozitivnosti mutace KRAS v terénu chronického zánětu pankreatu. Bournet et al. (2014) doporučují zapojit do vyšetřovacího procesu nejasné pankreatické masy testování mutace KRAS. V případě klinické či radiologické prezentace pseudotumorózní formy chronické pankreatitidy (nebo nejistého závěru cytopatologa) může identifikace KRAS bez mutace vyloučit maligní transformaci (21). V praxi může indikace resekcího výkonu pouze na podkladě mutace KRAS činit jisté potíže, proto je doporučováno před definitivním rozhodnutím o chirurgické léčbě opakovat EUS s FNA (21).

Přehled studií vyšetření mutace KRAS u vzorků získaných pomocí EUS-FNA v rámci diferenciální diagnostiky karcinomu pankreatu a chronické pankreatitidy uvádí tab. 3.

**Tab. 3** Přehled vyšetření mutace KRAS u vzorků získaných EUS-FNA v rámci diferenciální diagnostiky karcinomu pankreatu a chronické pankreatitidy

Studie/rok	Počet pacientů	Karcinom pankreatu % (počet pac.)	Chronická pankreatitida % (počet pac.)
Tada et al.17 (2002)	34	77 (20/26)	0 (0/8)
Pellise et al.23 (2003)	57	73 (24/33)	0 (0/5)
Zheng et al.24 (2003)	66	83 (45/54)	0 (0/5)
Takahashi et al.18 (2005)	77	74 (46/62)	0 (0/15)
Khalid et al.20 (2006)	21	73 (11/15)	0 (0/2)
Maluf-Filho et al.25 (2007)	74	63 (34/57)	9 (1/11)
Bournet et al.26 (2009)	178	67(86/129)	0(0/27)
Celkový počet pacientů v publikovaných studiích	507	71(266/376)	1(1/73)
Naše studie	118	90(106/118)	14(4/28)

Prognostický význam KRAS byl hodnocen v několika recentních studiích, avšak výsledky jsou značně rozporuplné. Mutace KRAS je prokazatelně asociovaná s horším přežíváním ve srovnání s nemutovaným KRAS (wtKRAS), nicméně se



**Obr. 2** Přežití pacientů v závislosti na přítomnosti mutace KRAS

jedná o statisticky hraničně významné asociace. Práce, které hodnotily prognostický význam mutace KRAS z EUS-FNA, neidentifikovaly studované molekulární markery jako prognostické ukazatele. Naproti tomu jsou známé závěry studií genetické analýzy resekátů karcinomu pankreatu, které naznačují, že obzvláště některé typy mutací KRAS, např. G12D, jsou asociovány s horším přežíváním (22). Pravděpodobně proto jsou v současnosti většinou geneticky vyšetřovány zejména tkáňě tumoru z resekátů, přestože jsou k dispozici jen u omezeného množství pacientů. V našem zkoumání korelační analýzy resekátů s mutovaným KRAS a wtKRAS nebyl zjištěn významný rozdíl v prognóze. Do hodnocení ovšem nebyly zahrnuty výsledky mutací jednotlivých typů KRAS, které vyžadují podrobnější analýzu.

## ZÁVĚR

Vyšetřování mutace KRAS z EUS-FNA preparátů je dostatečně senzitivní. Specifita testu KRAS je natolik vysoká, že jeho pozitivita s vysokou přesností signalizuje malignitu, naproti tomu negativní výsledek svědčí spíše pro benigní etiologii. Přínos je zaznamenán především u pacientů s chronickou pankreatitidou, kde nebyla na základě ostatních klinických faktorů indikována resekce. V případě průkazu přítomnosti KRAS by měla být resekce znovu zvážena vzhledem k vysokému riziku skrytého karcinomu pankreatu.

Pro využití KRAS jakožto prediktivního markeru nejsou dostatečné klinické důkazy.

Tato práce byla podpořena granty Ministerstva zdravotnictví ČR, projekty NT 13638 a NT 14 254-3, a Grantové agentury Ministerstva obrany ČR – projekt MO 1012.

## Literatura

- Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994; 190(3): 745–751.
- Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997 Feb 15; 349(9050): 485–489.
- Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005 Nov; 62(5): 728–736.
- Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2015 Aug; 6(4): 343–357.
- Hanada K, Okazaki A, Hirano N et al. Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2015 Feb; 50(2): 147–154.

- Hanada K, Okazaki A, Hirano N et al. Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(6): 929–939.
- Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas* 2015 Jul; 44(5): 693–712.
- Kenner BJ, Chari ST, Cleeter DF, Go VL. Early detection of sporadic pancreatic cancer: strategic map for innovation—a white paper. *Pancreas* 2015 Jul; 44(5): 686–692.
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000 Aug; 6(8): 2969–2972.
- Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012 Nov 15; 491(7424): 399–405.
- Ginestà MM, Mora J, Mayor R et al. Genetic and epigenetic markers in the evaluation of pancreatic masses. *J Clin Pathol* 2013 Mar; 66(3): 192–197.
- Majumder S, Chari ST, Ahlquist DA. Molecular detection of pancreatic neoplasia: current status and future promise. *World J Gastroenterol* 2015 Oct 28; 21(40): 11387–11395.
- Kitano M, Kudo M, Yamao K et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2012 Feb; 107(2): 303–310.
- Catalano MF, Sahai A, Levy M et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009 Jun; 69(7): 1251–1261.
- Šálek C, Benešová L, Zavoral M et al. Evaluation of clinical relevance of examining K-ras, p16 and p53 mutations along with allelic losses at 9p and 18q in EUS-guided fine needle aspiration samples of patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2007 Jul 21; 13(27): 3714–3720.
- Šálek C, Minaříková P, Benešová L et al. Mutation status of K-ras, p53 and allelic losses at 9p and 18q are not prognostic markers in patients with pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2009 May; 29(5): 1803–1810.
- Tada M, Komatsu Y, Kawabe T et al. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002 Sep; 97(9): 2263–2270.
- Takahashi K, Yamao K, Okubo K et al. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2005 Jan; 61(1): 76–79.
- Ginestà MM, Mora J, Mayor R et al. Genetic and epigenetic markers in the evaluation of pancreatic masses. *J Clin Pathol* 2013 Mar; 66(3): 192–197.
- Khalid A, Dewitt J, Ohori NP et al. EUS-FNA mutational analysis in differentiating autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatol* 2011; 11(5): 482–486.
- Bournet B, Gayral M, Torrisani J et al. Role of endoscopic ultrasound in the molecular diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014 Aug 21; 20(31): 10758–10768.
- Rachakonda PS, Bauer AS, Xie H et al. Somatic mutations in exocrine pancreatic tumors: association with patient survival. *PLoS One* 2013; 8(4): e60870.
- Pellisé M, Castells A, Ginès A et al. Clinical usefulness of KRAS mutational analysis in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by means of endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 May 15; 17(10): 1299–1307.
- Zheng M, Liu LX, Zhu AL et al. K-ras gene mutation in the diagnosis of ultrasound guided fine-needle biopsy of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2003 Jan; 9(1): 188–191.
- Maluf-Filho F, Kumar A, Gerhardt R et al. Risk mutation analysis of fine needle aspirate under EUS guidance facilitates risk stratification of patients with pancreatic mass. *J Clin Gastroenterol* 2007 Nov-Dec; 41(10): 906–910.
- Bournet B, Souque A, Senesse P et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy coupled with KRAS mutation assay to distinguish pancreatic cancer from pseudotumoral chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2009 Jun; 41(6): 552–557.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Bohuš Bunganič**

Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 160 00 Praha 6  
e-mail: bohus.bunganic@uvn.cz

# Prognostický význam ART skóre u pacientů s intermediárním hepatocelulárním karcinomem

<sup>1</sup>Petr Hříbek, <sup>1</sup>Kristýna Kubíčková, <sup>1</sup>Hana Parobková, <sup>2</sup>Nikola Kaspříková, <sup>1</sup>Petr Urbánek

<sup>1</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

<sup>2</sup>Oddělení biomedicínské statistiky 1. LF UK Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 52–55

## SOUHRN

Pacienti s hepatocelulárním karcinomem (HCC) ve stadiu B dle barcelonské klasifikace (BCLC) jsou indikováni k paliativní transarteriální chemoembolizaci jakožto metodě volby. Tato skupina pacientů je velice široká a heterogenní. Pro lepší diferenciaci těchto nemocných a racionalizaci indikace druhé etapy transarteriální chemoembolizace bylo navrženo skóre ART.

Cílem následující práce bylo prokázat, že skóre ART umožňuje ve skupině pacientů s HCC ve stadiu BCLC-B definovat podskupiny s výrazně lepším a horším celkovým přežitím (OS) při opakované léčbě transarteriální chemoembolizací. Jedná se o kombinovanou retrospektivně-prospektivní studii OS kohorty pacientů s HCC ve stadiu B dle klasifikace BCLC sledovaných a léčených na Interní klinice 1. LF UK a ÚVN

v Praze. Byla provedena analýza křivky přežití s využitím Kaplanovy-Meierovy metody odhadu. Výpočty byly provedeny v softwaru R.

Medián OS zkoumaného souboru činil 18 měsíců (95% CI 12–33), medián OS skupiny s příznivým skóre ART dosáhl 33 měsíců (95% CI 17–36), medián OS skupiny s prognosticky nepříznivým skóre ART pak byl 12 měsíců (95% CI 6–18). Rozdíl OS mezi skupinami diferencovanými dle skóre ART byl statisticky významný ( $p < 0,01$ ). Vzhledem k takto významnému rozdílu OS pacientů diferencovaných dle skóre ART je třeba se zabývat případnou revizí současných doporučených postupů léčby nemocných ve stadiu B dle klasifikace BCLC.

## KLÍČOVÁ SLOVA

hepatocelulární karcinom, transarteriální chemoembolizace, cirhóza

## SUMMARY

**Hříbek P., Kubíčková K., Parobková H., Kaspříková N., Urbánek P. ART score prognostic significance in patients with intermediate hepatocellular carcinoma**

Palliative transarterial chemoembolization is indicated for patients with stage B hepatocellular carcinoma (HCC) based on the Barcelona Clinic Liver Cancer classification (BCLC). As this is a very wide and heterogeneous group of patients, the ART score was designed to better differentiate these patients and to guide the decision for a second transarterial chemoembolization cycle.

The goal of the study is to prove that the ART score is appropriate to define subgroups within the stage BCLC-B HCC group with significantly better or worse overall survival (OS) after repeated transarterial chemoembolization. A combined retrospective and prospective study was performed of the OS of patients with stage BCLC-B HCC that were monitored and treated

at the Internal Medicine Clinic of the First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and the Central Military Hospital Prague. An analysis of the survival curve using the Kaplan-Meier method was performed using the R software package.

The median OS of the entire patient group was 18 months (95% CI 12–33). The median OS of patients with a favorable ART score was 33 months (95% CI 12–33) compared to 12 months (95% CI 6–18) for patients with an unfavorable ART score. The difference in OS in the subgroups differentiated by ART score was statistically significant ( $p < 0,01$ ). Due to the significant difference in OS of patients differentiated by ART score, the currently recommended guidelines for the treatment of patients with stage BCLC-B hepatocellular carcinoma should be revised.

## KEYWORDS

hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, cirrhosis

## ÚVOD

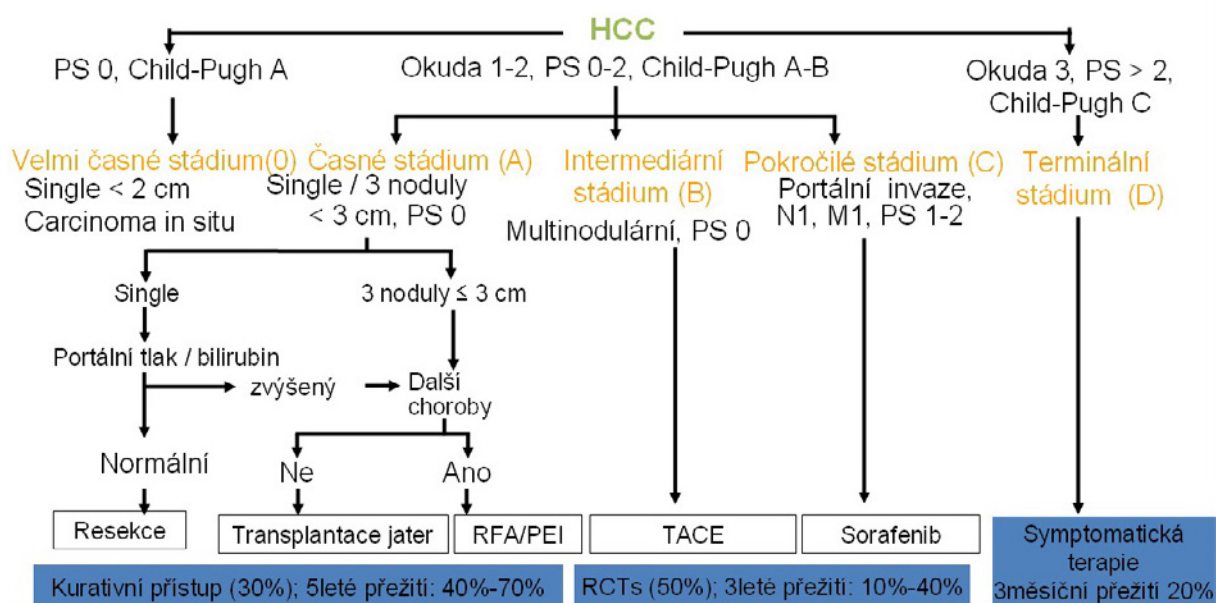
Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastějším primárním zhoubným nádorem jater, jeho incidence navíc celosvětově roste. V současné době je v globálním měřítku třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění a v převážné většině případů se rozvíjí v terénu jaterní cirhózy jakékoli etiologie (1). Klinicky všeobecně respektovaným a užívaným klasifikačním systémem pro HCC je klasifikace BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (obr. 1).

Staging dle této klasifikace přímo determinuje způsob léčby. Pouze přibližně třetina pacientů se ve chvíli diagnózy nachází ve velmi časném a časném stadiu (0 nebo A), a jsou tak kandidáty chirurgické, potenciálně kurativní léčby (2). Pro intermediární stadium (BCLC-B) je terapií volby transarteriální chemoembolizace (TACE, resp. DEB-TACE – viz dále) (3). Konvenční TACE (cTACE) je radiontervenční metoda

paliativní léčby pacientů s hypervaskularizovanými jaterními ložisky, kdy je do nutritivní tepny nádoru aplikována emulze cytostatika s lipidolem. Tato léčba kombinuje efekt ischemizace ložiska a dosažení vysoké lokální koncentrace cytostatika v něm (4). Jako cytostatikem se v terapii HCC užívá v současné době doxorubicin (5). DEB-TACE používá k tomuto účelu mikrosféry z hydrogelu, na které je přímo doxorubicin navázán (drug eluting beads [DEB]). Výhodou metody DEB-TACE oproti cTACE je prokázané nižší riziko systémových nežádoucích účinků cytostatika a vyšší standardizace metody (6).

Stadium B představuje velice širokou, heterogenní skupinu pacientů. Do této skupiny řadíme pacienty, kteří velikostí nádoru nebo počtem ložisek nesplňují kritéria stadia 0 nebo A. Další podmínkou je absence extrahepatálního postižení HCC, pacienti musejí být v celkově dobrém výkonnostním





Obr. 1 Barcelona Clinic Liver Cancer klasifikace (2)

stavu (performance status [PS] = 0), s dobře zachovanou funkční zdatností jater (maximálně Child-Pugh B, 7 bodů, bez ascitu) (2). Extrémním protipólem tak může být na straně jedné nemocný, který jen mírně překračuje kritéria transplantace a chirurgické resekce, a naproti tomu pacient s mnohočetným bilobárním postižením na samé hranici technické proveditelnosti TACE.

Je snahou tyto nemocné lépe rozdělit a predikovat u nich profit z provedení, respektive neprovedení další etapy transarteriální chemoembolizace. K tomuto účelu bylo rakouskými autory navrženo skóre ART (Assessment for Retreatment with TACE) (7). Tento skórovací systém hodnotí efektivitu první etapy transarteriální chemoembolizace a umožňuje v rámci skupiny pacientů ve stadiu B vyčlenit 3 skupiny s významným rozdílem v celkovém přežívání (overall survival [OS]). Bezprostředně před provedením druhého cyklu transarteriální chemoembolizace se hodnotí 3 veličiny: radiologická odpověď na předchozí TACE, vzestup aktivity aspartátaminotransferázy oproti výchozím hodnotám a změna v Childově-Pughově skóre (tab. 1). Klinicky širokou škálou pacientů ve stadiu B jsou vysvětlovány velké rozdíly v celkovém přežívání v rámci různých souborů pacientů léčených TACE (tab. 2) (8).

Tab. 1 ART skóre (17)

Parametr	Body
Absence RDG odpovědi	1
Elevace AST > 25 % proti výchozí	4
Vzestup CTP skóre o 1 bod	1,5
Vzestup CTP skóre o 2 body	3

## CÍL STUDIE

V naší studii jsme se pokusili prokázat, že skóre ART umožňuje ve skupině pacientů s HCC ve stadiu BCLC-B definovat podskupiny s významně lepším/horším přežitím (OS) při opakované léčbě metodou DEB-TACE.

## POUŽITÉ METODY

Kombinovaná retrospektivně prospektivní studie OS se týkala kohorty pacientů s HCC ve stadiu B dle klasifikace BCLC sledovaných a léčených na Interní klinice 1. LF UK a ÚVN v Praze. Byla provedena analýza křivky přežití s využitím Kaplanovy-Meierovy metody odhadu. Zhodnocení statistické významnosti odlišného OS na základě diferenciací pomocí skóre ART bylo provedeno Coxovým modelem. Výpočty byly provedeny v softwaru R.

Schválení studie Etickou komisí Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha nebylo požadováno. Péče o pacienty s HCC se v naší instituci řídí aktuálními doporučenými postupy České hepatologické společnosti ČLS JEP. Od těchto standardů jsme se neodchýlili. Před provedením každé DEB-TACE byl od všech pacientů získán písemnou formou standardní institucionální informovaný souhlas dle standardu ÚVN Praha.

Tab. 2 Značně rozdílné přežívání mezi různými soubory pacientů stadia B dle klasifikace BCLC

Burrel M et al., 2012 (16)	Hříbek P et al., 2014	Lewandowski RJ et al., 2009 (17)
OS 47,7 M (95% CI 37,9–57,5)	OS 21 M (95% CI 18–34)	OS 18,7 M (95% CI 13–23,6)

### SOUBOR NEMOCNÝCH

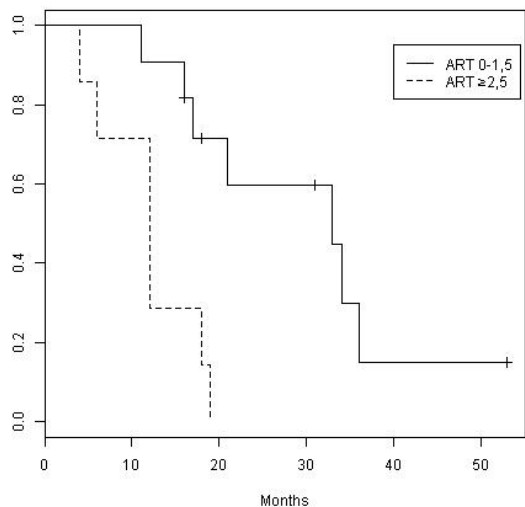
Soubor pacientů tvořilo celkem 18 pacientů (16 mužů, 2 ženy; medián věku v době diagnózy 64,5 roku, rozmezí 42–72 let) (tab. 3). Zařazení byli pacienti splňující následující vstupní kritéria:

- biopticky verifikovaný nebo dle zobrazovacích metod diagnostikovaný HCC (EASL kritéria) (9)
- terapie  $\geq 2$  etapy TACE
- stadium B dle klasifikace BCLC
- odstup mezi etapami TACE  $90 \pm 15$  dní

Tab. 3 Složení souboru Hříbek et al.

ART skóre (body)	0–1,5	$\geq 2,5$
Průměrný věk (roky)	67,18	67,43
Zastoupení pohlaví	10 mužů 1 žena	6 mužů 1 žena
Průměrná CTP skóre (body)	5,45	5,86

Do studie byli zařazení jen nemocní, kteří v letech 2007–2015 podstoupili minimálně 2 etapy DEB-TACE, všichni ve stadiu B dle klasifikace BCLC, a bylo u nich zároveň možno spočítat skóre ART. Další podmínkou pro zařazení byl odstup mezi cykly chemoembolizace  $90 \pm 15$  dní. Mezi příčiny nezařazení pacienta do souboru patřilo zejména nedodržení limitu odstupu mezi jednotlivými etapami DEB-TACE, dále některé chybějící laboratorní odběry bezprostředně před druhou etapou transarteriální chemoembolizace nutné k výpočtu ART skóre a absence informací o okamžiku úmrtí pacienta. Z těchto důvodů bylo vyřazeno celkem 10 pacientů. V takto definovaném souboru pacientů byla cirhóza jater způsobena ve 44 % případů alkoholickou chorobou jater, ve 28 % chronickou infekcí HCV, nealkoholové ztukovatění jater a chronická infekce HBV byly zastoupeny shodně v 11 % a u 6 % byla cirhóza kryptogenní.



Obr. 2 Kaplanovy-Meierovy křivky přežití souboru Hříbek et al.

V souboru pacientů bylo spočítáno skóre ART vždy den před 2. etapou DEB-TACE a proběhlo rozdělení do 2 skupin dle skóre ART. Další etapa transarteriální chemoembolizace byla provedena bez ohledu na výsledek skóre, a to dle aktuálně platných standardů. Rozhodnutí o další etapě tedy bylo uskutečněno na základě hodnocení efektu předchozí terapie dle kontrolního CT nebo MRI vyšetření za použití kritérií mRECIST (10), poklesu sérové hladiny alfa-fetoproteinu a klinického stavu pacienta. V analýze jsme následně porovnávali medián OS (měsíce) skupin dle skóre ART a celého souboru bez diferenciací dle skóre (tedy léčených podle nynějších doporučení).

### VÝSLEDKY

Průměrný věk žen ( $n = 2$ ) v době diagnózy v tomto souboru činil 57 let, průměrný věk mužů ( $n = 16$ ) pak 64,5 roku. Medián OS celého zkoumaného souboru byl 18 měsíců (95% CI 12–33), medián OS skupiny s příznivým skóre ART 33 měsíců (95% CI 17–36; 1 žena, 10 mužů) a medián OS skupiny s prognosticky nepříznivým skóre ART pak 12 měsíců (95% CI 6–18; 1 žena, 6 mužů) (tab. 4, obr. 2). Rozdíl OS mezi skupinami diferencovanými dle skóre ART byl dle Coxova modelu statisticky významný ( $p < 0,01$ ).

Tab. 4 Výsledky OS dle ART skóre v souboru Hříbek et al.

Skupiny	Medián OS (měsíce), rozdíl mezi ART skupinami ( $p < 0,01$ )
Soubor bez diskriminace dle ART ( $n = 18$ )	18 (95% CI 12–33)
ART 0–1,5 ( $n = 11$ )	33 (95% CI 17–36)
ART $\geq 2,5$ ( $n = 7$ )	12 (95% CI 6–18)

### DISKUSE

I přes omezenou velikost našeho souboru jsou rozdíly celkového přežívání ve skupinách dle skóre ART statisticky významné a trend Kaplanových-Meierových křivek se neliší od práce autorů skóre. Medián OS u pacientů s intermedieárním HCC a nepříznivým skóre ART v práci Siegharta et al. (7) činil 6,6 měsíce (tab. 5). Důvod, proč v našem souboru bylo OS této skupiny téměř dvojnásobné, lze při zpětné analýze nemocných vidět s nejvyšší pravděpodobností v chybě malých čísel.

Tab. 5 Srovnání našeho souboru pacientů a souboru autorů ART skóre

Skupiny	Medián OS (měsíce), Hříbek et al. ( $n = 18$ )	Medián OS (měsíce), Sieghart et al. ( $n = 222$ )
ART 0–1,5	33	23,7
ART $\geq 2,5$	12	6,6

Pacienti s hepatocelulárním karcinomem v pokročilém stadiu (C dle klasifikace BCLC) jsou indikováni k terapii sorafenibem (Nexavar, Bayer) (11). K zavedení sorafenibu do klinické praxe vedla především studie SHARP. V ní pacienti ve stadiu C, kteří byli léčení sorafenibem, dosáhli mediánu

celkového přežívání 10,7 měsíce, naproti tomu placebová skupina dosáhla mediánu OS 7,9 měsíce (12). Hlavními kritérii stadia C dle klasifikace BCLC jsou extrahepatální šíření HCC (N1 a/nebo M1), portální invaze a PS 1-2 (2).

Možný význam a potenciální použití skóre ART spatřujeme v následujícím rozporu: Pacienti s pokročilým HCC (dle klasifikace BCLC stadium C) jsou indikováni k podání sorafenibu. Často přitom dosahují delšího přežití než část pacientů s intermediárním HCC stadia B (tj. nižšího vstupního stadia), kteří jsou opakovaně léčeni prostřednictvím DEB-TACE. Intenzivní invazivní terapie (tj. DEB-TACE) tedy u části pacientů nižšího stadia HCC nevede k významnějšímu prodloužení života než sorafenib u HCC stadia vyššího. Problém je v širokém spektru pacientů splňujících kritéria pro zařazení do stadia B dle klasifikace BCLC.

Pokud bychom v úvaze pokračovali, lze dojít k závěru, že již nastala doba pro revizi barcelonské klasifikace a přístupu k léčbě HCC stadia B. Nástrojem k racionální revizi barcelonské klasifikace by se přitom mohlo stát právě skóre ART. Výsledky v našem malém souboru nemocných, ale i zmíněná studie rakouských autorů tento názor podporují. Dosavadní praxe, kdy zařazení pacienta do stadia B vede automaticky pouze k chemoembolizaci, by mohla být revidována v tom směru, že bude doporučeno DEB-TACE u některých pacientů (diskriminace podle ART skóre?) kombinovat s další metodou či metodami. Například: HCC stadia B s jedním větším ložiskem a drobnými satelity bude indikováno k ošetření kombinací DEB-TACE (malé satelity) a radiofrekvenční ablace (RFA, největší ložisko). Samozřejmě při dodržení obecných pravidel pro použití obou metod (13, 14, 15). Pacienti s nepříznivým skóre ART by pak teoreticky mohli profitovat z časnější indikace k terapii sorafenibem namísto opakování DEB-TACE či její kombinace s RFA.

## ZÁVĚR

Skupina pacientů s intermediárním hepatocelulárním karcinomem je značně široká a heterogenní. Skóre ART se zdá být efektivním nástrojem citlivější stratifikace těchto nemocných podle jejich prognózy, mohlo by vést k racionalizaci indikace dalších etap TACE a případné revizi stávajících doporučených postupů.

**Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.**

## Seznam použitých zkratk

<b>ART</b>	Assesment for Retreatment with Transarterial chemoembolization
<b>BCLC</b>	Barcelona Clinic Liver Cancer
<b>cTACE</b>	konvenční transarteriální chemoembolizace
<b>CT</b>	výpočetní tomografie
<b>DEB-TACE</b>	drug-eluting beads transarteriální chemoembolizace
<b>HCC</b>	hepatocelulární karcinom
<b>MRI</b>	magnetická rezonance
<b>mRECIST</b>	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>OS</b>	celkové přežití (overall survival)
<b>RFA</b>	radiofrekvenční ablace
<b>TACE</b>	transarteriální chemoembolizace jater

## Literatura

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar-Apr; 55(2): 74-108.
- Bruix J, Sherman M.** American Association for the Study of Liver Diseases. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology* 2010 July; Dostupné na: <http://www.aasld.org/practiceguidelines> 2010
- Llovet JM et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.
- Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE et al.** Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur J Radiol* 2009 Dec; 72(3): 505-516; doi: 10.1016/j.ejrad.2008.08.007.
- Malagari K.** Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC bead. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8(10): 1643-1650.
- Lammer J, Malagari K, Vogl T et al.** Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(1): 41-52; doi: 10.1007/s00270-009-9711-7.
- Sieghart W, Hucke F, Pinter M et al.** The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013 Jun; 57(6): 2261-2273; doi: 10.1002/hep.26256.
- Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF et al.** Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348-359
- European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.** EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943.
- Lencioni R, Llovet JM.** Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010 Feb; 30(1): 52-60; doi: 10.1055/s-0030-1247132.
- Bruix J et al.** Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-829.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.; SHARP Investigators Study Group.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul 24; 359(4): 378-390; doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Wang Z, Zhou W, Zhang H, Qiao L.** Combination of anti-angiogenesis agents and transarterial embolization: Is it a promising approach for the treatment of liver cancer? *Discov Med* 2015 Aug; 20(108): 51-55.
- Carr BI.** Some new approaches to the management of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012 Aug; 39(4): 369-373; doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.007.
- Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS et al.** Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426-432.
- Burrel M, Reig M, Forner A et al.** Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56(6): 1330-1335.
- Lewandowski, RJ, Kulik LM, Riaz A et al.** A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplantol* 2009; 9(8): 1920-1928.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Petr Hříbek**

Oddělení gastroenterologie, hepatologie  
a metabolismu  
Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenská  
nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6  
e-mail: [petr.hribek@uvn.cz](mailto:petr.hribek@uvn.cz)

## Za profesorem Vratislavem Schreiberem



14. listopadu 2015 zemřel prof. MUDr. Vratislav Schreiber, DrSc., jeden z největších českých vědců 20. století – geniální experimentální endokrinolog, první profesor klinické fyziologie u nás, člověk mimořádně vzdělaný, nezapomenutelným způsobem přímý a upřímný.

Narodil se v Praze 29. června 1924. Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy mohl začít studovat až v roce 1945; hned se hlásil u profesora Josefa Charváta, s nímž se znal ze skautského hnutí. Z jeho popudu pracoval během studia ve Fyziologickém ústavu profesora Viléma Laufbergera, kde se zabýval problematikou neurofyziologie do té hloubky, že ještě jako medik publikoval 15 vědeckých sdělení, z toho tři v nejvýznamnějších vědeckých časopisech včetně Nature. Promoval v roce 1950, byl povolán na dva roky do základní vojenské služby, ale ta mu byla mimořádně prodloužena o další tři léta. I tak se mu dařilo vědecky pracovat a v roce 1954 vydal zakladatelskou monografii „Základy pokusné endokrinologie“. V roce 1955 konečně nastoupil jako sekundární lékař na 3. interní kliniku profesora Charváta, v následujícím roce obhájil kandidátskou dizertaci a po dvou letech byl převeden na místo vědeckého pracovníka v Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus, kde pracoval více než půlstoletí. Habilitoval se v roce 1963 a v roce 1968 byl jmenován profesorem klinické fyziologie.

Výzkumně se věnoval zejména neuroendokrinologii; zabýval se mozkovou regulací činnosti hypofýzy. V roce 1960 získal doklady pro existenci specifického hypotalamického faktoru (později nazvaného TRH) řídícího sekreci hypofyzárního tyreostimulačního hormonu. To byl světově prioritní objev, a i když se nestal spolunositelem Nobelovy ceny za lékařství a fyziologii (k čemuž měl zřejmě relativně blízko), za-

řadil se mezi mezinárodně uznávané endokrinology. K jeho věhlasu přispěla i anglicky vydaná monografie „Hypothalamo-hypophysial system“. Druhým velkým objevem byl průkaz endogenní, digitalisu podobné aktivity krevního séra a v extraktech z nadledvin (1981). Celkem jeho experimentální práce vydaly na 20 monografií či kapitol v nich a skoro 500 originálních časopiseckých sdělení. Při tom celá léta pravidelně ambuloval v endokrinologické ambulanci.

Profesor Vratislav Schreiber byl za své zásluhy o vědu právem oceněn dvěma státními cenami, dvěma cenami Československé endokrinologické společnosti, čestným členstvím České endokrinologické společnosti ČLS JEP (jejímž byl dlouholetým předsedou) a České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Purkyňovou medailí a dalšími oceněními. V posledních letech k nim přibyla i „Česká hlava – Premium Bohemiae“ a v roce 2003 státní vyznamenání „Za zásluhy“ udělené prezidentem republiky. Spoluzakládal Učenou společnost České republiky a byl i zakládajícím členem České lékařské akademie.

Ne každý tak významný vědec umí přiblížit výsledky své práce širšímu okruhu odborníků, či dokonce laikům. V osobě profesora Schreibera však měla česká věda vynikajícího popularizátora, autora řady knih pro nejširší veřejnost, jeho hlas byl pravidelně slyšet v rozhlasovém Meteoru, byl miláčkem studentů Univerzity 3. věku 1. lékařské fakulty UK. Nelze pominout dlouhá desetiletí jeho členství v redakční radě časopisu Vesmír.

Osud, který pozdržel nástup Vratislava Schreibera na lékařskou fakultu i na pracoviště jeho velkého učitele profesora Charváta, mu dopřál poženaný věk 91 let. Prožil ho mimořádně plodně jako vědec světového formátu, vynikající pedagog, břitký myslitel a především jako velký člověk, který může – a měl by – být vzorem i pro nastupující generace mladých lidí toužících po rozšiřování a prohlubování lidského vědění a poznání.

**prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.**

**Laboratoř pro endokrinologii a metabolismus,  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze**

## Jubilanti

### LEDEN 2016

#### 95 let

prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc., Praha

#### 90 let

doc. MUDr. Karel Janků, CSc., Brno

prof. MUDr. Jiří Švorc, DrSc., Praha

doc. MUDr. Zdeněk Wünsch, CSc., Praha

#### 85 let

PhDr. Darja Kocábová, Újezd nad Lesy

MUDr. Jarmila Madžarovová-Nohejlová, Plzeň

doc. MUDr. Pavla Pavlová, CSc.

prof. MUDr. Pavel Bravený, DrSc., Brno

doc. MUDr. Josef Kmoč, CSc., Kostomlaty nad Labem

MUDr. Jaroslav Kortus, Blatná

MUDr. Zdeněk Nejezchleb, Olomouc

prof. MUDr. PhDr. Eugen Strouhal, DrSc., Černošice

#### 80 let

MUDr. Běla Bartošová, Nový Jičín

prim. MUDr. Miroslava Králová, Ph.D., Hradec Králové

MUDr. Helena Mrázková, Ostrava

MUDr. Danuše Pavlasová, Kladno

MUDr. Marie Risssová, Liberec

MUDr. Edith Zemánková, Praha

prof. MUDr. Karel Benda, DrSc., Brno

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., Praha

MUDr. Karel Weiss, Praha

#### 75 let

MUDr. Emilie Čechová, Praha

MUDr. Věra Domkářová, Havlíčkův Brod

doc. MUDr. Běla Drugová, DrSc.

MUDr. Stanislava Findejsová, Praha

MUDr. Jaroslava Hamáčková, Valdice

MUDr. Gabriela Hermannová, Liběchov

MUDr. Věra Chloupková, Praha

MUDr. Milena Klomínská, Praha

MUDr. Věra Kozáková, Praha

prof. MUDr. Marta Munzarová, CSc., Brno

MUDr. Marta Picková, Třebíč



## Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., osmdesátiletý



V loňském roce uplynulo 50 let od chvíle, kdy po ročním působení na interní klinice plzeňské fakultní nemocnice nastoupil na 3. interní kliniku dnešní Všeobecné fakultní nemocnice, vedenou profesorem Josefem Charvátlem, jako asistent MUDr. Josef Marek. Mladý, ještě ne třicetiletý lékař, narozený v Praze, který vystudoval Lékařskou fakul-

tu UK v Plzni a první čtyři popromoční roky strávil v klatovské nemocnici.

Postupně složil dvě atestace z interny, v roce 1975 obhájil kandidátskou práci na téma „Některé klinické a laboratorní projevy akromegalie“, o čtyři roky později se habilitoval s tématem „Prolaktin“ a v roce 1984 obhájil doktorskou disertační práci na téma „Růstový hormon, somatomediny a prolaktin v klinice“. Svoji mimořádnou píli a neuvěřitelným entuziasmem se postupně stal nejvýznamnějším českým klinickým endokrinologem. Profesorem však byl jmenován až v roce 1990, po změně režimu, pro který se nikdy aktivně neangažoval. V uvedeném roce se také stal třetím přednostou 3. interní kliniky 1. LF UK a tuto funkci zastával do roku 2001.

Encyklopedické znalosti nejen endokrinologie a obrovská klinická zkušenost byly a jsou jednou obdivuhodnou stránkou osobnosti profesora Marka. Tou dominantní je

mimořádná laskavost a především obětavost, se kterou se vždy věnoval svým pacientům, ale i spolupracovníkům a podřízeným, kdykoli měli nějaký problém, se kterým jim mohl pomoci. Plným právem byl v roce 1997 pasován na Řytíře českého lékařského stavu.

Přestože svým pacientům věnoval vždy mimořádně mnoho času, v průběhu uplynulých desítek let zastával také přes 20 významných funkcí, včetně viceprezidenta České lékařské komory, předsedy vědecké rady Ministerstva zdravotnictví ČR, předsedy oborové rady IGA MZ ČR a mnoho dalších. Dvanáct let (2002–2014) byl předsedou České endokrinologické společnosti ČLS JEP a plným právem je nyní jejím předsedou čestným. Je i čestným členem Evropské endokrinologické společnosti. Publikoval přes 400 prací, mj. opakovaně mezinárodní doporučení pro léčbu akromegalie. Jeho nejznámějším dílem je „Farmakoterapie vnitřních nemocí“, vydaná již ve 4. vydáních, jedna z vůbec nejprodávanějších medicínských učebnic.

Profesor Josef Marek učil a naučil klinickou medicínu celé generace studentů i mladých lékařů. V současnosti patří k nejvýznamnějším lékařům nejen 1. lékařské fakulty UK, ale i celé české medicíny. Ve svých osmdesáti letech, kterých se dožívá právě v těchto dnech, je stále aktivní nejen ve své ambulanci, ale i jako vysokoškolský učitel. Všichni mu přejeme, aby mu zdraví umožnilo dále léčit své pacienty i předávat své znalosti a zkušenosti dalším studentům lékařství i generacím endokrinologů.

**prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.**

**3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze**

## Jubilanti

MUDr. Anna Trnková, Praha

MUDr. Jarmila Urbanová,  
Frýdek-Místek

MUDr. Karel Fojtík, Praha

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc., Praha

doc. MUDr. Jaroslav Horáček, CSc.,  
Ostrava – Poruba

MUDr. Julius Kmec, CSc., Košice

MUDr. Vojtěch Nesit, CSc., Brušperk

doc. MUDr. Libor Pac, CSc., Brno

prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc.,  
Praha

MUDr. František Plhoň, Děčín

MUDr. Zdeněk Ráček, Litomyšl

prof. MUDr. Vladimír Resl, CSc.,  
Plzeň

doc. MUDr. Josef Špaček, DrSc.,  
Hradec Králové

MUDr. Gustav Záleský, Nejdek

### ÚNOR 2016

#### 95 let

MUDr. Jiří Machek, CSc., Praha

doc. MUDr. Břetislav Vavroš, CSc.,  
Ostrava

#### 90 let

prof. MUDr. Ivan Karel, DrSc., Praha

#### 85 let

MUDr. Miroslava Bakosová, Praha

prof. MUDr. Oskar Andrysek, DrSc.,  
Měšice u Prahy

MUDr. Jaroslav Dvořák, CSc., Praha

MUDr. Adolf Kopecký, Hradec Králové

MUDr. Josef Kříž, Opařany

#### 80 let

MUDr. Helena Doubravská, Opava

MUDr. Zdena Mikolášová, Praha

MUDr. Dobromila Mrázková,  
Chlebovice

Blažena Rottová, Sokolov

MUDr. Věra Sapíková,  
Havířov-Bludovice

MUDr. Melanie Ševčíková, Metylovice

MUDr. Miroslav Čerbák, Horní  
Libchava u České Lípy

doc. MUDr. Bohumír Kříž, CSc., Praha

MUDr. Petr Švamberský, Praha

#### 75 let

MUDr. Hana Antošová, Praha

MUDr. Jiřina Anýžová, Praha

MUDr. Zdena Beníšková, Praha

MUDr. Alena Jancatová, Ostrava

MUDr. Mária Navrátilová, Praha

MUDr. Jana Novotná, Krnov

MUDr. Jana Poláčková, Praha

doc. MUDr. Alena Polcrová, CSc.,  
Olomouc

MUDr. Libuše Urbanová, Třebíč

prof. MUDr. Jan Černý, CSc., Brno

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.,  
Plzeň

prof. MUDr. Jan Janda, CSc., Praha

MUDr. Jiří Jedlička, Sušice

MUDr. František Kel, Tlumačov

MUDr. Jindřich Madar, CSc., Praha

prof. RNDr. Jiří Mejsnar, DrSc.,  
Mukařov

MUDr. Stanislav Mezlík, Třebíč

MUDr. Vratislav Pešula, Praha

MUDr. František Šula, Praha

## KALENDAŘ ODBORNÝCH AKCÍ – ÚNOR/BŘEZEN 2016

### ALKOHOL A MORTALITA – SEMINÁŘ

**Termín konání:** 3. února 2016, 12.00–14.00

**Místo konání:** Apolinářská 4a (aula), Praha 2

#### Program a přednášející:

- MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.: Míra a struktura úmrtnosti mezi patologickými hráči
- Ing. Blanka Nechanská: Mortalita pacientů ústavně léčených pro poruchy vyvolané alkoholem
- PhDr. Ladislav Csémy: Analýza sebevraždnosti u pacientů léčených pro poruchy vyvolané užíváním návykových látek a pacientů léčených pro jiné duševní poruchy

**Pořadatel:** Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP

### DERMATOLOGICKÝ UPDATE

**Termín konání:** 11. února 2016, 8.00–17.30

**Místo konání:** Kongresové centrum U Hájků, Na Poříčí, Praha 1

**Pořadatel:** Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP

### UPLATNĚNÍ NEINVAZIVNÍ LASEROTERAPIE V JEDNOTLIVÝCH OBORECH MEDICÍNY

**Termín konání:** 12. února 2016, 11.00–18.00

**Místo konání:** Areál Zátíší, Uřešova 1757, Praha 4 – Kunratice

#### Program a přednášející:

- prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D.: Víme vše o světelné energii a jejích účincích na tkáň?
- prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.: Nové poznatky v morfologii kůže a sliznic
- prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc.: Biologické účinky laseru, vhodné indikace a možné kontraindikace, bezpečnost práce s neinvazivním laserem
- Ing. Ondřej Daněk: Technická specifikace a vývoj laserů určených pro neinvazivní laseroterapii
- MUDr. Jan Buzek: Nový přístup v léčbě bolestí zad za využití Hilterapie
- Mgr. Denis Danilov: Praktické poznatky při léčbě artrózy nosných kloubů za využití Hilterapie

**Pořadatelé:** Společnost pro radiobiologii a krizové plánování ČLS JEP, Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT

### STANOVENÍ HLA ZNAKŮ ASOCIOVANÝCH S CHOROBAMI – WORKSHOP 2016

**Termín konání:** 16. února 2016, 10.00–15.30

**Místo konání:** přednáškový sál Lékařského domu, Sokolská 31, Praha 2

#### Program:

- problémy interpretace výsledků HLA u celiakie
- postup pro stanovení diagnózy celiakie
- neběžné genotypy HLA u pacientů s celiakií
- prezentace diagnostik pro vazbu HLA s chorobami
- přehled HLA asociovaných onemocnění
- vazba HLA-B\*27 s revmatoidními onemocněními
- testování HLA-B\*57 pro farmakogenetiku

**Pořadatelé:** oddělení HLA Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku ÚHK, sekce imunogenetiky České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

### 15. KAPRASŮV DEN – KLINICKÁ GENETIKA

**Pracovní den Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP**

**Termín konání:** 17. února 2016, 9.00–18.00

**Místo konání:** velká posluchárna Purkyňova ústavu, Albertov 4, Praha 2

**Pořadatel:** Společnost lékařské genetiky ČLS JEP

### XV. DERMATOLOGICKÝ SEMINÁŘ KOUTY NAD DESNOU

**Termín konání:** 18.–20. února 2016

**Místo konání:** Hotel Dlouhé Stráně

**Pořadatel:** Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP

### 41. ANGIOLOGICKÉ DNY S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ

**Termín konání:** 18.–20. února 2016

**Místo konání:** Hotel Diplomat, Praha 6

#### Program:

- Jak učiní intervenční lipidologie angiologii méně intervenční.
- ateroskleróza a záněť
- nová data o nových antikoagulantech
- antidotum pro nová antikoagulantia

- 100 let od objevu heparinu
- studie SURVET a využití sulodexidu v praxi
- přímé přenosy tepenných a žilních endovaskulárních intervencí
- skleroterapie v obtížných lokalizacích – pánev, ulkusy
- korelace laserového vyšetření mikrocirkulace a transkutánní oxymetrie u diabetiků
- diabetická noha
- nastavení ultrazvukového přístroje pro vyšetření cév
- vyšetřování hemodialyzačních zkratů

**Pořadatel:** Česká angiologická společnost ČLS JEP

### KARDIOLOGIE PRO INTERNÍ PRAXI

#### – ODBORNÉ SYMPOZIUM

**Termín konání:** 23. února 2016, 14.00

**Místo konání:** Erbia Congress Centrum, 27. patro budovy City Tower

#### Program a přednášející:

- prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM: Farmakoterapie hyperlipoproteinemie v roce 2016
- prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.: Úloha gastroenterologa v diferenciální diagnostice bolesti na hrudi
- doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.: Kardiovaskulární bezpečnost antidiabetické léčby
- prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA: Jak správně léčit pacienta s fibrilací síní v běžné klinické praxi
- doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.: Pacient s obtížně korigovatelnou hypertenzí – co pro něj můžeme udělat?
- doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D.: Screening pacientů s plicní arteriální hypertenzí a současné možnosti jejich léčby

**Pořadatel:** Mladá fronta a. s., divize Medical Services

### 21. KUBÁTOVY DNY – SYMPOZIUM

**Ortopedická protetika – vrozené a získané poruchy pohybového aparátu – mezioborový pohled**

**Termín konání:** 4. března 2016, 10.00–18.00; 5. března 2016, 9.00–17.00

**Místo konání:** Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2

#### Program:

- indikace individuálních ortopedicko-protetických pomůcek v klinické praxi
- prezentace pacientů s různou úrovní amputace dolní a horní končetiny – workshop
- vrozené a získané vady nohou
- vrozené a získané poruchy růstu
- konzervativní a operační léčba skolióz

**Pořadatelé:** Ortopedicko-protetická společnost ČLS JEP, Společnost pro pojivové tkáně ČLS JEP

### XXII. PAŘÍZKOVY DNY

**Termín konání:** 10.–11. března 2016

**Místo konání:** Clarion Congress Hotel Ostrava, Zkrácená 2703, Ostrava

#### Program:

- život ohrožující poruchy hemostázy: komplement a hemostáza, trombotické mikroangiopatie, život ohrožující krvácení a získaná hemofilie
- poruchy hemostázy v hematookologii: změny hemostázy při terapii ibrutinibem
- tromboprotekce: bridging
- post ASH meeting
- diferenciální diagnostika Sherlocka Holmese
- spolupráce klinika s laboratoří
- laboratorní sekce: morfologické a hemostazeologické workshopy
- sekce pro zdravotní sestry
- datamanažerská sekce
- biobankovnictví

**Pořadatel:** Klinika hematookologie LF OU a FN Ostrava

### XXXII. MEZINÁRODNÍ KONGRES SKVIMP

**Optimální nutriční péče pro každého**

**Termín konání:** 17.–19. března 2016

**Místo konání:** hotel a kongresové centrum Nové Adalbertinum, Velké náměstí 32, Hradec Králové

**Pořadatel:** Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP

# NABÍDKA PŘEDPLATNÉHO ČASOPISŮ PRO ROK 2016



České lékařské společnosti J. E. Purkyně

e-mail: nto@cls.cz  
www.cls.cz

NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP  
SOKOLSKÁ 31, 120 26, PRAHA 2, tel./fax: 296 181 805



## NABÍDKA ČASOPISŮ ČLS JEP V ROCE 2016

ČASOPIS	PERIOD.	CENA/ČÍSLO Kč	PŘEDPLATNÉ ČR Kč	EUR/rok	PŘEDPLATNÉ SR EUR / ks
Acta chirurgiae plasticae	4 x	124,-	496,-	26,40	6,60
Anesteziologie a intenzivní medicína	6 x	110,-	660,-	44,40	7,40
Časopis lékařů českých	8 x	100,-	800,-	43,20	5,40
Česká a slovenská farmacie	6 x	155,-	930,-	39,60	6,60
Česká a slovenská oftalmologie	6 x	90,-	540,-	42,00	7,00
Česká gynekologie	6 x	118,-	708,-	41,40	6,90
Česká revmatologie	4 x	114,-	456,-	26,40	6,60
Česká stomatologie Praktické zubní lékařství	4 x	116,-	464,-	20,40	5,10
Česko-slovenská dermatologie	6 x	101,-	606,-	42,00	7,00
Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství	4 x	136,-	544,-	20,80	5,20
Česko-slovenská pediatrie	8 x	98,-	784,-	39,20	4,90
Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie	4 x	140,-	560,-	26,00	6,50
Otorinolaryngologie a foniatrie	4 x	114,-	456,-	27,20	6,80
Pracovní lékařství	4 x	135,-	540,-	26,80	6,70
Praktický lékař	6 x	78,-	468,-	28,20	4,70
Rehabilitace a fyzikální lékařství	4 x	101,-	404,-	16,80	4,20
Nukleární medicína	4x	50,-	200,-	10,76	2,69
Transfuze a hematologie dnes	4 x	80,-	320,-	19,20	4,80
Revizní a posudkové lékařství	4 x	130,-	520,-	22,80	5,70

## STUDENTI (je nutné doložit potvrzení o studiu):

ČASOPIS	PERIOD.	CENA/ČÍSLO Kč	PŘEDPLATNÉ ČR Kč		PŘEDPLATNÉ SK Euro / ks
Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství	4 x	58,-	232,-	11,6	2,90
Česko-slovenská pediatrie	8 x	49,-	392,-	15,0	2,50
Praktický lékař	6 x	39,-	234,-	15,0	2,50
Česká a slovenská oftalmologie	6 x	50,-	300,-	21,6	3,60

**Objednávky zasílejte na adresu:**

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2 | Tel./fax: 296181805, e-mail: nto@cls.cz



**BMW EFFICIENT DYNAMICS.**  
NIŽŠÍ SPOTŘEBA. VÍCE RADOSTI Z JÍZDY.

Nové BMW řady 3



[www.renocar-bmw.cz](http://www.renocar-bmw.cz)

Radost z jízdy



# NOVÉ BMW ŘADY 3.

## BEZKONKURENČNÍ RADOST Z JÍZDY.

### LÉKAŘI, OPTIMALIZUJTE SVÉ NÁKLADY S RADOSTÍ

„V Renocar u jsme pro Vás připravili mimořádnou nabídku. Nové BMW řady 3 s výbavou v hodnotě 130.000,- a balíčkem servisních prací na 5 let/100.000 km zdarma.“

MUDr. Miloš Vránek - obchodní ředitel

**ZA 8 599 Kč BEZ DPH/MĚSÍC\***

Rádi Vám poskytneme vůz dle vašeho výběru k testovací jízdě.  
Více se dozvíte na [www.renocar.cz](http://www.renocar.cz) a u našich prodejců.

**Renocar Praha**, Lipová 280, Praha - Čestlice (D1, EXIT 8), tel.: 261 393 600, [lekarum@renocar.cz](mailto:lekarum@renocar.cz)  
**Renocar Brno**, Řípská 5C, Brno - Slatina (D1, EXIT 201), tel.: 548 141 548, [lekarum@renocar.cz](mailto:lekarum@renocar.cz)

**Otevřeno 7 dní v týdnu**

\* Nabídka operativního leasingu je kalkulovaná na vůz BMW 318i Sedan za podmínek 0% akontace, 48 měsíců, 20 000 km/rok, obsahuje povinné ručení, havarijní pojištění, GAP, pojištění skel, balíček servisních služeb BMW Service Inclusive obsahující servisní prohlídky po dobu 5 let nebo do najetí 100 000 km, přihlášení/odhlášení vozu, silniční daň a koncesionářský poplatek. Splátka s DPH činí 10 405 Kč. Nabídka je určena pro plátce DPH a platí do 31. 3. 2016.

Služby BMW Financial Services v České republice jsou nabízeny prostřednictvím UniCredit Leasing CZ, a.s. a UniCredit Fleet Management, s.r.o.

Kombinovaná spotřeba paliva a emise CO<sub>2</sub> nového BMW řady 3: 3,9–7,7 l/100 km, 102–179 g/km.