

---

# **XXIV. JARNÍ SETKÁNÍ LOKET 2015**

## **7. POSTGRADUÁLNÍ KURZ SPOLEČNOSTI PRO GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGII**

**Up-to-date v diagnostice a léčbě malignit GIT**

---

**27. 3. 2015**

**Loket nad Ohří**

# ÚVODNÍ SLOVO

## XXIV. JARNÍ SETKÁNÍ LOKET 2015

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

XXIV. Jarní setkání České společnosti HPB chirurgie v rámci 7. Postgraduálního kurzu Společnosti pro gastrointestinální onkologii nabízí vše nové, co jsme v diagnostice a léčbě solidních nádorů GIT v posledním období zaznamenali.

Letošní postgraduální kurz má za cíl zhodnotit přínos celé řady moderních postupů, zejména jejich reálnou implementaci do klinické praxe. Z tohoto důvodu byla zařazena i témata týkající se např. molekulární genetiky, protonové léčby či rutinní neoadjuvantní chemoradioterapie s důrazem na dodržení současných měřítek hodnocení kvality péče (např. význam negativy resekcí okrajů).

Pokrok posledních let je možné spatřit zejména v úzké mezioborové spolupráci. Ta je pro každoroční jarní Locket typická a je důvodem, proč se na začátku dubna na hradě Loket rádi scházíme.

Dovolte mi jako každoročně vás všechny přivítat a popřát vám hezký odborný i společenský zážitek.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Ryska', written in a cursive style.

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

Přednosta Chirurgické kliniky 2. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

## 7. POSTGRADUÁLNÍ KURZ SGO

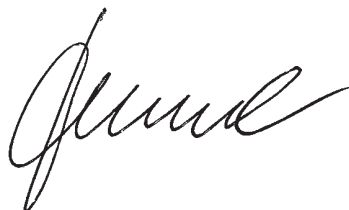
Vážené kolegyně, vážení kolegové,

7. postgraduální kurz SGO pořádaný v rámci XXII. Jarního setkání v Lokti pokračuje v tradici multioborových vzdělávacích akcí zaměřených na nádory gastrointestinálního traktu. Tématem jsou novinky v diagnostice a léčbě malignit GIT.

Tak jako každý rok i tentokrát přijali pozvání přední tuzemští odborníci, kteří poskytnou přehled o dané problematice z pohledu genetika, patologa, gastroenterologa, radiodiagnostika, chirurga i onkologa.

Jak se již stalo součástí postgraduálních kurzů SGO, tak i nyní máte k dispozici syllabus s podrobnými informacemi o jednotlivých přednáškových, výčet základních bodů sdělení, textovou částí včetně doporučené literatury i jednotlivými slidy prezentace.

Věřím, že budete s programem i syllabem spokojeni a že poznatky získané během kurzu Vám budou nápomocny ve Vaší klinické praxi.

A stylized, handwritten signature in black ink, appearing to read 'Zavoral'.

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

Předseda Společnosti pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP

# PŘEDNÁŠEJÍCÍ

**prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.**

Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

**MUDr. Daniel Langer**

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

**MUDr. Martin Loveček, Ph.D.**

I. chirurgická klinika, FN Olomouc

**prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.**

Ústav patologie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady

**RNDr. Marek Minárik, Ph.D.**

Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav Praha

**prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.**

Onkologická klinika 1. LF UK, VFN

**doc. MUDr. Tomáš Skalický, Ph.D.**

Chirurgická klinika LF UK a FN v Plzni

**MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.**

Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

**MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.**

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava  
LF OU a interní klinika FN OU Ostrava

**prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR**

Radiologická klinika FN Brno a LF MU Brno

**MUDr. Pavel Vitek, Ph.D.**

Proton Therapy Center Praha

# PROGRAM

- 09.00 **Úvod**  
*M. Ryska (Praha), M. Zavoral (Praha)*
- 09.00–09.20 **Přínos molekulární genetiky pro diagnostiku a terapii malignit GIT v posledních 10 letech**  
*M. Minárik (Praha)*
- 09.30–09.50 **Expert dependence – nezávislý faktor přínosu endoskopických metod v diagnostice malignit GIT**  
*Š. Suchánek (Praha)*
- 10.00–10.20 **Dochází v diagnostice malignit GIT k upřednostnění MR oproti CT?**  
*V. Válek (Brno)*
- 10.30–10.50 **Klíčové postavení patologie v charakterizaci malignit GIT a následné volbě terapeutické strategie**  
*V. Mandys (Praha)*
- 11.00–11.20 **Endoskopické metody zásadně mění léčbu časných stádií malignit GIT**  
*O. Urban (Ostrava)*
- 11.30–12.15 **Přestávka**
- 12.15–12.35 **Může protonová léčba zásadně přispět v terapii malignit GIT?**  
*P. Vitek (Praha)*
- 12.45–13.05 **Současný náhled na rozsah resekce u malignit GIT (mimo kolorektální)**  
*M. Loveček (Olomouc)*
- Současný náhled na rozsah resekce u karcinomu kolorekta**  
*D. Langer (Praha)*
- 13.15–13.35 **Můžeme opustit NeoRT/CT v léčbě karcinomu rekta?**  
*J. Hoch (Praha)*
- 13.45–14.05 **Racionální timing resekce jater u metastáz KRK**  
*T. Skalický (Plzeň)*
- 14.15–14.35 **Perspektiva cílené léčby malignit GIT**  
*L. Petruželka (Praha)*



# Přínos molekulární genetiky pro diagnostiku a terapii malignit GIT v posledních 10 letech



**RNDr. Marek Minárik, Ph.D.**  
Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES),  
Genomac výzkumný ústav, Praha

## Take home message

1. Molekulární genetiky malignit gastrointestinálního traktu zaznamenala v posledních 10ti letech významný rozmach jak v oblasti výzkumu, tak i v oblasti zavádění do klinické praxe.
2. Základem je vyšetřování tzv. molekulárních markerů, kterými jsou nejčastěji genové nebo chromozomální mutace, genové amplifikace či metylace DNA, které jsou příčinou, či následkem nádorového bujení.
3. V současné době je vyšetřování molekulární markerů v rutinní praxi využíváno především pro (i) Odhalování predispozice hereditárních syndromů, (ii) Časnou diagnostiku malignit, (iii) Predikci odpovědi u cílené biologické léčby a (iv) Odhad chování nádoru a celkové prognózy nemoci.

## Literatura

1. Anwar S1, Hall C, White J, Deakin M, Farrell W, Elder JB. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: an updated review. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Nov;26(7):635-45.
2. Vasen HFA et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts, *Gut*. 2013;62(6):812-823.
3. Jasperson, KW; Burt, RW. "APC-Associated Polyposis Conditions". GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Retrieved 12 January 2014.
4. Ladabaum U1, Allen J, Wandell M, Ramsey S. Colorectal cancer screening with blood-based biomarkers: cost-effectiveness of methylated septin 9 DNA versus current strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013, 22, 1567-1576.
5. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370(4):1987-97.
6. Van Cutsem E. et al. *J.Clin.Oncol*. 2011, 29, 2011-2019
7. Gómez-Martin C et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer *J Clin Pathol* 2012;65:751-757
8. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007, 369, 1731-1741.
9. AJ Bass et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma *Nature*, 2014, 513, 202–209
10. Levy M, Benesova L, Lipska L, Belsanova B, Minarikova P, Veprekova G, Zavoral M, Minarik Utility of cell-free tumour DNA for post-surgical follow-up of colorectal cancer patients. *Anticancer Research*, 2012, 32, 1621 – 1626.
11. Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA *J Clin Oncol.*, 2014, 32, 579-586.
12. Vilarm E, Tabernero J Cancer: Pinprick diagnostics, *Nature*, 486, 482–483



**Přínos molekulární genetiky pro diagnostiku a terapii malignit GIT v posledních 10 letech**

**Minárik M.**

Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha

XXIV. JARNÍ SETKÁNÍ LOKET 2015  
7. POSTGRADUÁLNÍ KURZ SPOLEČNOSTI PRO GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGII

27. března 2014  
Hrad Loket u Karlových Varů

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Nejčastěji vyšetřované typy molekulárních markerů**

Molekulární marker:  
Alterace v genové sekvenci, změny hladin exprese nebo struktury proteinů vedoucí k nekontrolovatelnému buněčnému dělení a růstu

Genové mutace – bodové (in/del), ztráty alel (LOH)

Chromozomální mutace – genové amplifikace, fúze

Poruchy metylace DNA

Poruchy exprese RNA (mRNA, miRNA)

Pozn.

---

---

---

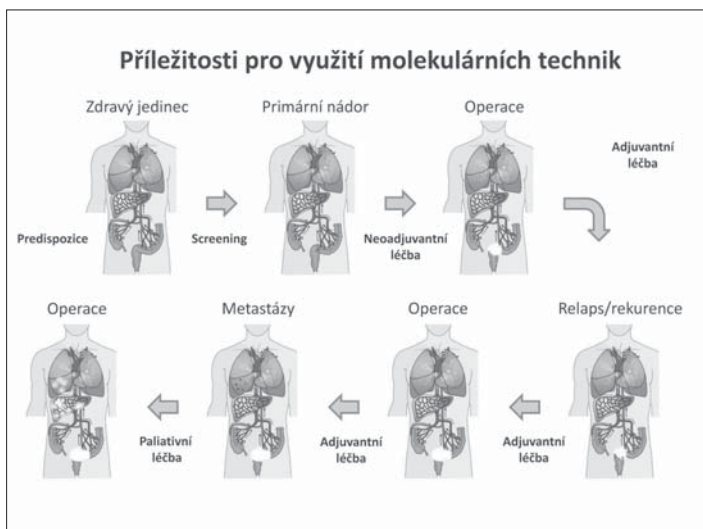
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

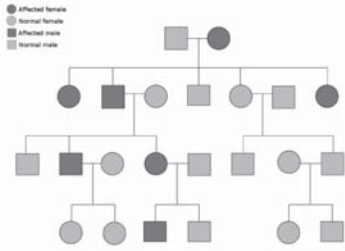
---

---

---

---

### Vyšetřování predispozic hereditárních syndromů



Nemoci mladého věku (<40)

Autosomálně dominantní  
= stačí postižení jednoho z rodičů  
= postižena polovina všech jeho potomků

Pozn.

---

---

---

---

---

---

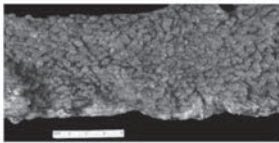
---

---

### Hereditární syndromy

Detekce zárodečných mutací

Familiární adenomová polypóza



mutace genu APC  
mutace genu MUTYH (MAP)



Pozn.

---

---

---

---

---

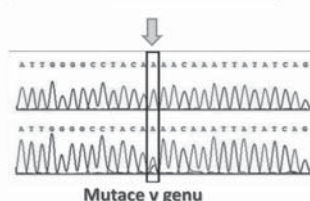
---

---

---

### Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)

Mutace genů MSH2, MLH1 ... (a dalších)



Pozn.

---

---

---

---

---

---

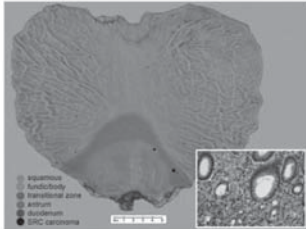
---

---

### Hereditární syndromy - žaludek

#### Hereditární difúzní karcinom žaludku

- mutace v genu CDH1
- riziko nádoru žaludku je 67% (muži) a 83% (ženy)
- pravidelné gastroscopie , gastrektomie



Blair et al. 2006

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Molekulární screening nádorových onemocnění



CT/MR/UZ + biopsie

Invazivita

Diagnostické molekulární markery

Kolorektální karcinom  
- Epi proColon  
- Cologuard

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Molekulární screening kolorektálního karcinomu



finding cancer early  
epigenomics

Epi proColon



Metylace SEPTIN9

Real-time PCR



Cologuard



Metylace NDRG4, BMP3

Mutace KRAS

Real-time PCR (QuARTS™)

Pozn.

---

---

---

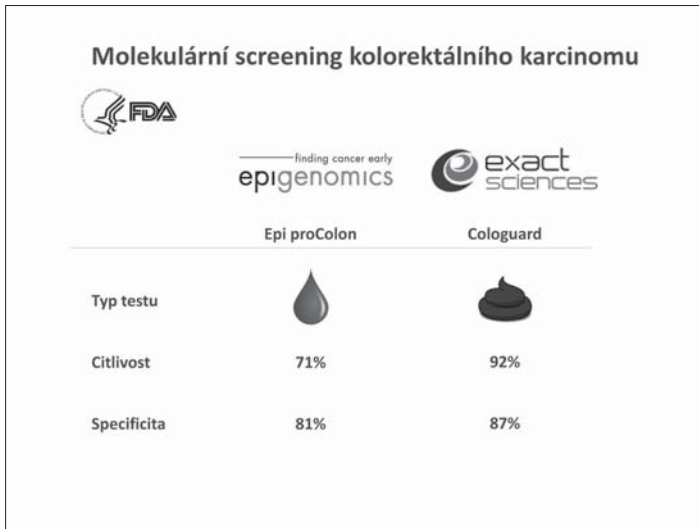
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

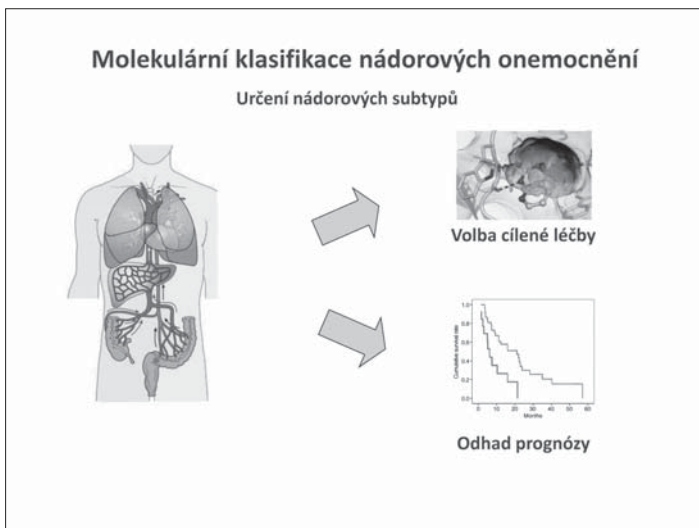
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

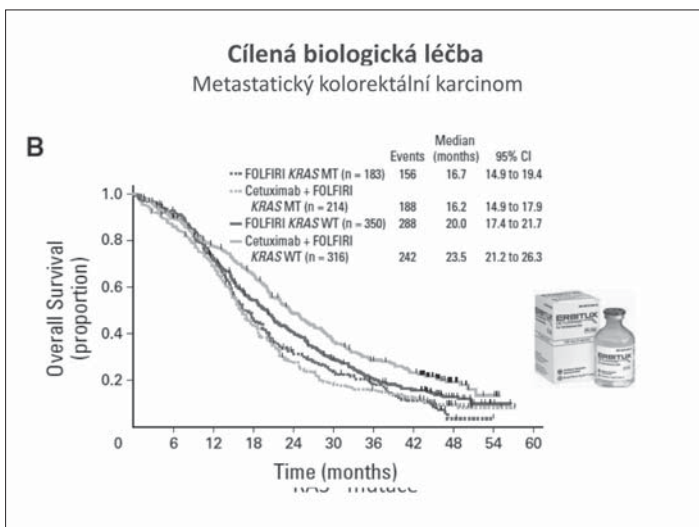
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

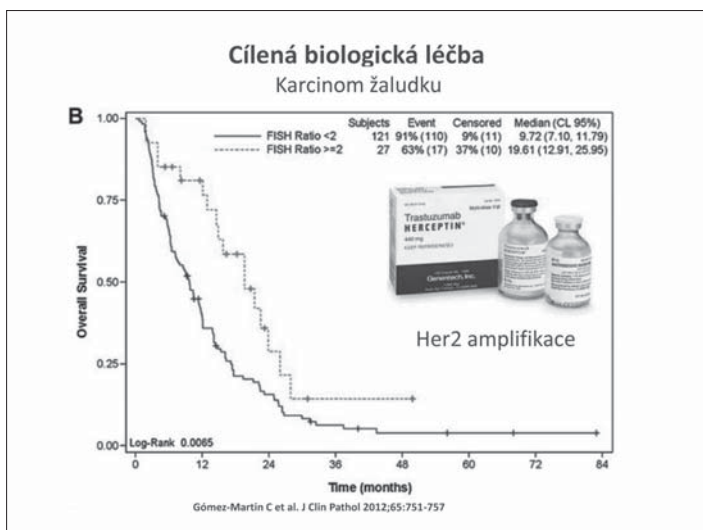
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

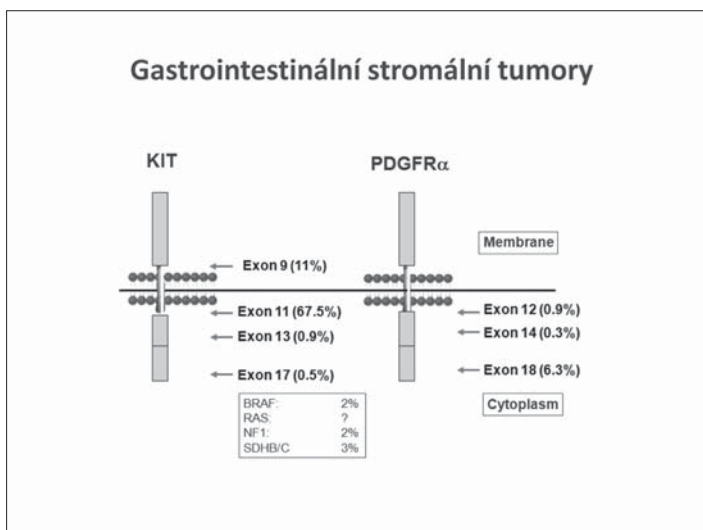
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

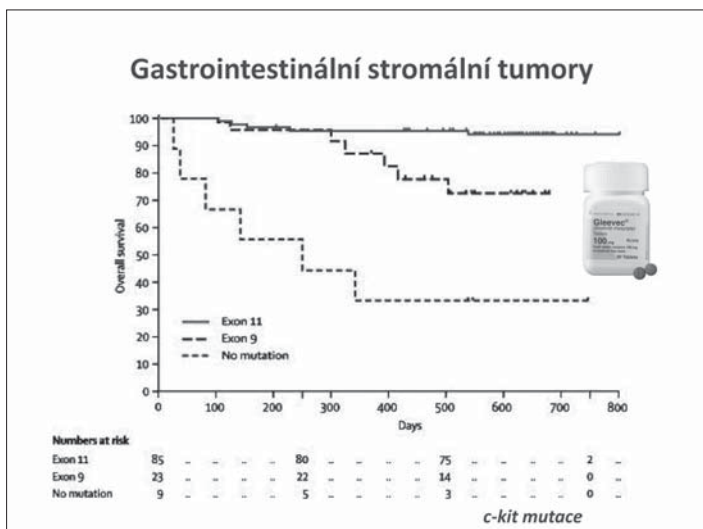
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

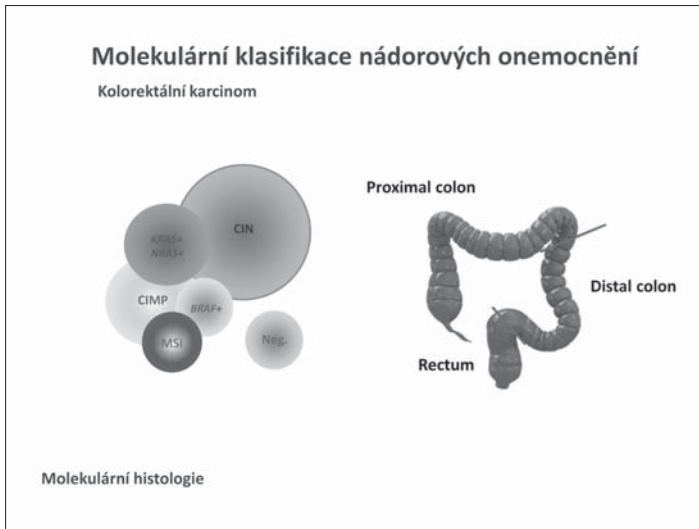
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

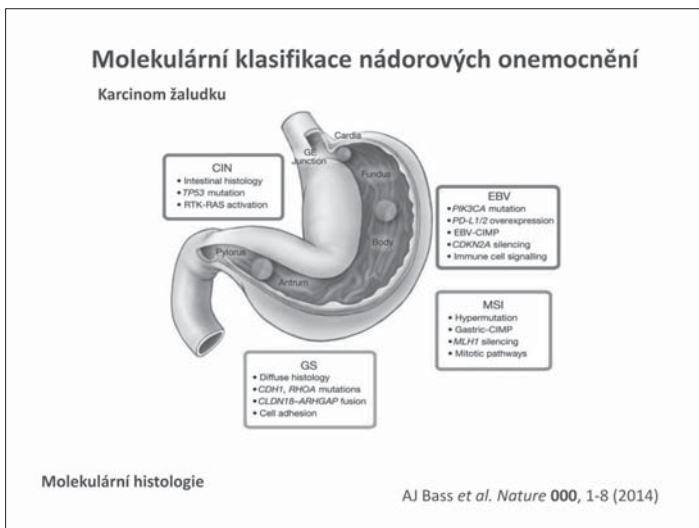
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

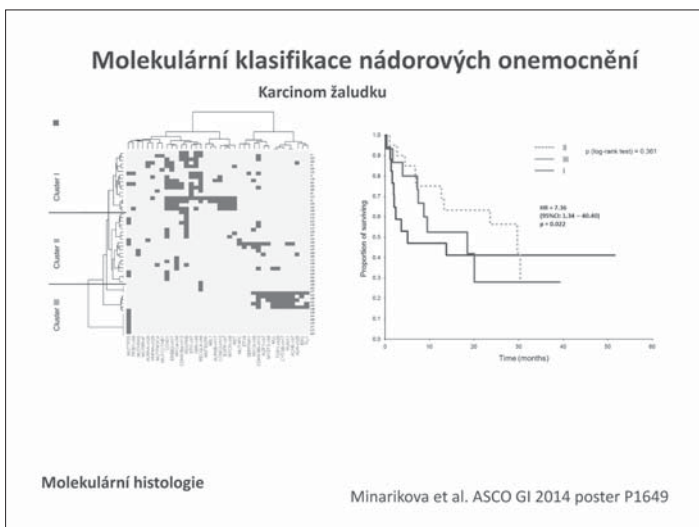
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

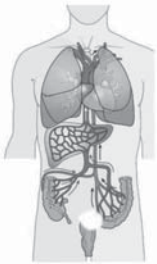
---

---

---

---

### Sledování úspěšnosti léčby



#### Zpřesnění radikality chirurgické léčby

Přítomnost ctDNA před- a po- operaci

#### Sledování progresu onemocnění

Kvantifikace hladin ctDNA

Minimální residuální choroba

#### Detekce rezistence

Kolorektální karcinom  
- klonální expanze RAS (anti EGFR terapie)

Pozn.

---

---

---

---

---

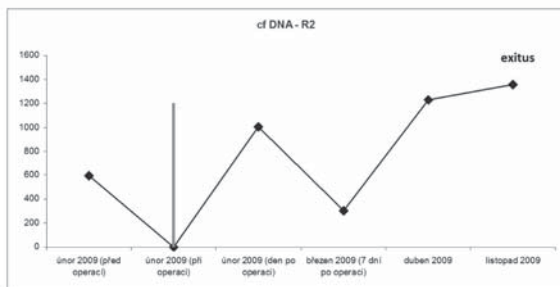
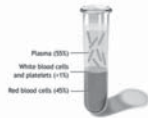
---

---

---

### Sledování úspěšnosti léčby

#### R2 resekcce jaterních metastáz



Levy M, Benesova L, Lipska L, Belsanova B, Minarikova P, Veprekova G, Zavoral M, Minarik  
Anticancer Research, 2012, 32, 1621 - 1626

Pozn.

---

---

---

---

---

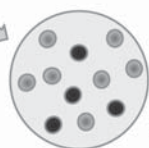
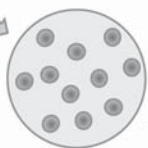
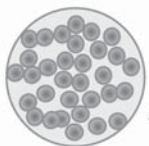
---

---

---

### Získaná rezistence na léčbu

#### Anti-EGFR biologická léčba (erbitux)



Klonální expanze

● KRAS mut  
● KRAS wt

Pozn.

---

---

---

---

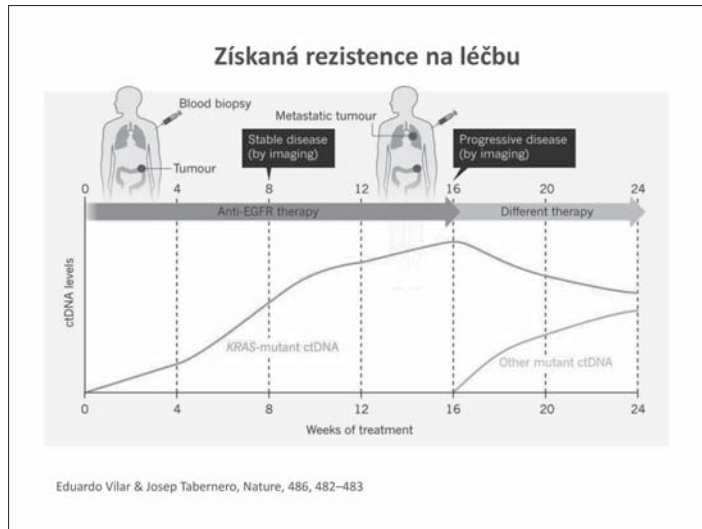
---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

---

---

---


---


---


---


---

### Applikace vyšetření molekulárních markerů

- 

Odhalení predispozice u hereditárních syndromů
- 

Časná diagnostika malignit
- 

Predikce léčebné odpovědi
- 

Odhad prognózy

Pozn.

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---



**CEGES**  
Centrum aplikované genomiky v lidských nádobách

**RNDr. Lucie Benešová, Ph.D.**  
Bc. Barbora Belšánová  
Mgr. Tereza Hálková  
Ing. Lucie Fantová

**Andrea Krajčová**  
Kateřina Kramperová  
Lucie Náhunková

**Spolupracující klinická pracoviště**

- Interní klinika 1.LF UK a ÚVN, Praha
- Chirurgická klinika 2.LF UK a ÚVN, Praha
- Chirurgická klinika LF UK, FN v Plzni
- II. Interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové
- Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha
- Chirurgická klinika 1.LF UK, FTNšP, Praha
- Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň
- Masarykův onkologický ústav, Brno

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



# Expert dependence – nezávislý faktor přínosu endoskopických metod v diagnostice malignit GIT



**MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.**  
Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,  
Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

## Take home message

1. Zkušenost endoskopisty je přímo úměrná kvalitě prováděných diagnostických a terapeutických výkonů
2. Nižší kvalita screeningové kolonoskopie vyjádřená nižším adenoma detection rate (ADR) vede k vyššímu riziku vzniku intervalového karcinomu
3. Endoskopisté s vyšší zkušeností (experti) mají vyšší úspěšnost v terapeutických výkonech. V případě endoskopické submukozální disekce jde o vyšší procento výkonů s en-bloc a R0 resekci, kratší čas a menší výskyt komplikací, zejména perforací
4. K získání expertních dovedností je nutný systematický a organizovaný trénink s využitím endoskopických modelů a simulátorů

Jako expert je označován specialista provádějící běžné i technicky náročné výkony v nadstandardní kvalitě. Proces získávání expertních dovedností v endoskopii je vícestupňový. První podmínkou je vynikající znalost teoretických základů. Praktický výcvik začíná pozorováním (eventuelně asistencí) zkušeného endoskopisty, následován výukou na simulátorech a modelech. Ty lze rozdělit do několika skupin: umělé (ex-vivo), které jsou buď mechanické, nebo animální. V poslední době jsou velmi využívány virtuální simulátory, které umožňují neomezené opakování nebo nastavení úrovně obtížnosti. Poslední fází výuky je vlastní vyšetřování pacientů.

Učící křivka (learning curve) je specifická pro každou endoskopickou metodu a je odlišná dle typu výkonu (diagnostika x terapie).

Typickou ukázkou přínosu experta v diagnostické endoskopii je polská studie (Kaminski et al, New Engl J Med, 2010), jejímž cílem bylo určit vztah mezi rizikem vzniku intervalového karcinomu (IK) v závislosti na počtu zachycených adenomů (adenoma detection rate; ADR) při screeningové kolonoskopii. Do projektu bylo v rámci organizovaného programu sekundární prevence kolorektálního karcinomu zařazeno 186 endoskopistů, kteří v letech 2000 – 2004 provedli přes 45 tisíc výkonů. Bylo diagnostikováno 42 intervalových karcinomů, tedy nádorů zjištěných před termínem plánované screeningové nebo dispenzární kolonoskopie. Bylo prokázáno, že s vyšší zkušeností (vyšší ADR) kolonoskopisty bylo riziko vzniku IK výrazně nižší.

Vztahem mezi zkušeností endoskopisty a úspěšnou terapií se z rozdílného pohledu zabývají dvě unicentrické studie zaměřené na metodu endoskopické submukozální disekce (ESD).



„Východní“ přístup představuje japonský projekt (Kakushima et al., Endoscopy 2006) probíhající v letech 2000 – 2005. Ten měl vytyčeny dva cíle: porovnat výkony dvou endoskopistů, kteří provedli 188, respektive 118 ESD. Výkony byly hodnoceny chronologicky, vždy ve skupinách po 25. Sledovanými parametry byla velikost léze, doba výkonu a procento en-bloc + R0 resekce. Druhým cílem byla evaluace doby výkonu v závislosti na velikosti léze u 13 endoskopistů. S přibývajícím zkušeností vyšetřujících byly odstraněny větší léze, za kratší čas a zároveň stoupl podíl kurativních resekcí.

„Západní“ pohled na tuto problematiku podává rakouská studie (Berr et al, Digestion 2014) s podobnými výsledky. S narůstajícím počtem výkonů byl pozorován nižší výskyt komplikací (perforace), vyšší podíl en-bloc resekcí, provedených za kratší čas.

Všechny tyto studie potvrzují fakt, že zkušenost endoskopisty je přímo úměrná kvalitě prováděných diagnostických a terapeutických výkonů.

## Literatura

1. Aslan F, Alper E, Cekic C, Yurtlu DA, Ekinci N, Arabul M, Unsal B, Miura Y, Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection in gastric lesions: the 100 cases experience from a tertiary reference center in West. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Mar;50(3):368-75
2. Berr F, Ponchon T, Neureiter D, Kiesslich T, Haringsma J, Kaehler GF, Schmoll F, Messmann H, Yahagi N, Oyama T. Experimental endoscopic submucosal dissection training in a porcine model: learning experience of skilled Western endoscopists. *Dig Endosc.* 2011 Oct;23(4):281-9
3. Berr F, Wagner A, Kiesslich T, Friesenbichler P, Neureiter D. Untutored learning curve to establish endoscopic submucosal dissection on competence level. *Digestion.* 2014;89(3):184-93
4. Fujishiro M, Jung HY, Goda K, Hirasawa K, Kakushima N, Lee IL, Morita Y, Oda I, Takeuchi M, Yamamoto Y, Zhou PH, Uedo N. Desirable training and roles of Japanese endoscopists towards the further penetration of endoscopic submucosal dissection in Asia. *Dig Endosc.* 2012 May;24 Suppl 1:121-3
5. Haycock A, Koch AD, Familiari P, van Delft F, Dekker E, Petruzzello L, Haringsma J, Thomas-Gibson S. Training and transfer of colonoscopy skills: a multinational, randomized, blinded, controlled trial of simulator versus bedside training. *Gastrointest Endosc.* 2010 Feb;71(2):298-307
6. Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Muraki Y, Tateishi A, Omata M. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms. *Endoscopy.* 2006 Oct;38(10):991-5
7. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010 May 13;362(19):1795-803
8. Koch AD, Ekkelenkamp VE, Haringsma J, Schoon EJ, de Man RA, Kuipers EJ. Simulated colonoscopy training leads to improved performance during patient-based assessment. *Gastrointest Endosc.* 2015 Mar;81(3):630-6
9. Neumann H, Vieth M, Atreya R, Neurath MF, Mudter J. Prospective evaluation of the learning curve of confocal laser endomicroscopy in patients with IBD. *Histol Histopathol.* 2011 Jul;26(7):867-72
10. Neumann H, Vieth M, Fry LC, Günther C, Atreya R, Neurath MF, Mönkemüller K. Learning curve of virtual chromoendoscopy for the prediction of hyperplastic and adenomatous colorectal lesions: a prospective 2-center study. *Gastrointest Endosc.* 2013 Jul;78(1):115-20
11. Ohata K, Ito T, Chiba H, Tsuji Y, Matsuhashi N. Effective training system in colorectal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2012 May;24 Suppl 1:84-9
12. Rey JF, Lambert R; ESGE Quality Assurance Committee. ESGE recommendations for quality control in gastrointestinal endoscopy: guidelines for image documentation in upper and lower GI endoscopy. *Endoscopy.* 2001 Oct;33(10):901-3
13. Sakamoto T, Saito Y, Fukunaga S, Nakajima T, Matsuda T. Learning curve associated with colorectal endoscopic submucosal dissection for endoscopists experienced in gastric endoscopic submucosal dissection. *Dis Colon Rectum.* 2011 Oct;54(10):1307-12
14. Sun C, Zheng Z, Wang B. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric submucosal tumors: is it more difficult than it may seem? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014 Sep;24(9):623-7
15. Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, Niimi K, Ono S, Yamamichi N, Koike K. Desirable training of endoscopic submucosal dissection: further spread worldwide. *Ann Transl Med.* 2014 Mar;2(3):27

 Ústřední vojenská nemocnice Praha  
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
Interní klinika, Oddělení gastrointestinální endoskopie  
Subkatedra gastroenterologie IPVZ v Praze 

## Expert dependence nezávislý faktor přínosu endoskopických metod v diagnostice malignit GIT

Š. Suchánek

XXIV. Jarní setkání Locket 2015  
7. postgraduální kurz SGO ČLS JEP  
27. dubna 2015, Praha

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Úroveň lékařské péče

- Hippokratova první zásada
  - „Nihil nocere (primum nil nocere)“ – Především neškodit
- Indikátory kvality (IK)
  - parametry určující minimální kvalitu péče
- Standardní péče:
  - IK splněny ve standardním rozsahu
  - Endoskopie: běžná diagnostika a terapie
- Pokročilá péče (expertní)
  - IK splněny v nadstandardním rozsahu
  - Endoskopie: speciální diagnostika a sofistikovaná terapie

2

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Expert

- specialista provádějící běžné i technicky náročné výkony v nadstandardní kvalitě
- proces získávání expertních dovedností:
  - endoskopické simulátory
    - umělé (ex-vivo): mechanické x animální
    - virtuální
  - živé experimentální zvíře
  - pacienti
    - observace experta
    - dostatečný počet vlastních výkonů (learning curve)

3

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Trénink – Japonské zkušenosti

phase 5. Perform ESD procedures under supervision	Start with stomach (antrum → cardia), and then rectum, colon, esophagus	2 <sup>nd</sup> stage
phase 4. Work on simulator models	Practice on ex-vivo isolated organs, live animals, synthetic models	
phase 3. Assist experts performing the procedure	Troubleshoot various situations and complications	1 <sup>st</sup> stage
phase 2. Observe experts in action	Observe scope insertion and use of various devices	
phase 1. Accumulate of Basic Knowledge and Skills	Learn diagnosis, indications, limitations, outcomes, instrumentation	

Zdroj: Fukami N, Endoscopic Submucosal Dissection 4

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Endoskopické ex-vivo simulátory I

- první mechanické ex-vivo modely kolonoskopie (1975)
- St. Marks/KeyMed model (hadice z vysavače, rotační pohyb)

Zdroj: Cohen J, Successful Training in Gastrointestinal Endoscopy 5

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Endoskopické ex-vivo simulátory II

- ex-vivo animální modely EGD (1996)
- Compact EASIE, Erlangen model, Německo
- prof. Hochberger a Neumann

Zdroj: Techniques in Gastrointestinal Endoscopy 2011 a archiv Centra experimentální endoskopie ÚVN 6

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Trénink expertních dovedností

- POLYPEKTOMIE
- KLIP OVESCO
- ESD



Zdroj: archiv Centra experimentální endoskopie ÚVN 7

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Endoskopické virtuální simulátory

- pro EGD, kolonoskopii, ERCP a EUS
- reálná simulace, včetně intervencí (EPE a EPST)
- neomezené opakování, zvukové efekty, úroveň obtížnosti



Zdroj: <http://symbionix.com/simulators/gi-bronch-gi-mentor/platforms>  
a archiv Centra experimentální endoskopie ÚVN 8

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Learning curve – diagnostika

- Polská multicentrická studie; 2000 – 2004
- riziko intervalového karcinomu v závislosti na počtu zachycených adenomů (adenoma detection rate; ADR) při screeningové kolonoskopii
- 186 endoskopistů, 45.000 výkonů
- 42 intervalových karcinomů

Zdroj: Kaminski MF et al. New Engl J Med 2010 9

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

No. at Risk	0	12	24	36	48	60
ADR <11.0%	15,883	15,805	15,744	15,669	9355	4717
ADR 11.0–14.9%	13,281	13,223	13,182	13,120	7571	4003
ADR 15.0–19.9%	6,607	6,582	6,562	6,539	4022	2529
ADR $\ge 20.0\%$	9,255	9,235	9,202	9,166	7155	5548

- ↓ kvalita vyšetření (↓ ADR) → vyšší riziko vzniku intervalového karcinomu

Zdroj: Kaminski MF et al. New Engl J Med 2010 10

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

### Learning curve – terapie I

- japonská single-center studie; 2000 – 2005
- endoskopická submukozální disekce
  - odstranění léze v žaludku speciálním nožem (Flex-knife) po podpichu
- Cíl studie 1:
  - 2 endoskopisté (188 a 118 ESD)
  - chronologické hodnocení: skupiny po 25 výkonech
- Cíl studie 2:
  - 13 endoskopistů: vývoj doby výkonu/velikosti léze

Zdroj: Kakushima N et al. Endoscopy 2006 11

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

- ↑ zkušenost → větší léze, kratší čas (oba)
- en-bloc + RO resekce: ↑ úspěšnost zkušenějšího endoskopisty

Zdroj: Kakushima N et al. Endoscopy 2006 12

Pozn.

---

---

---

---

---

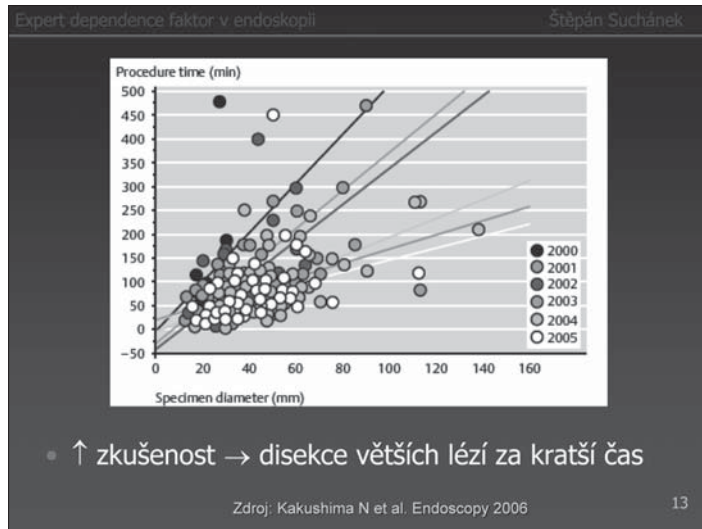
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

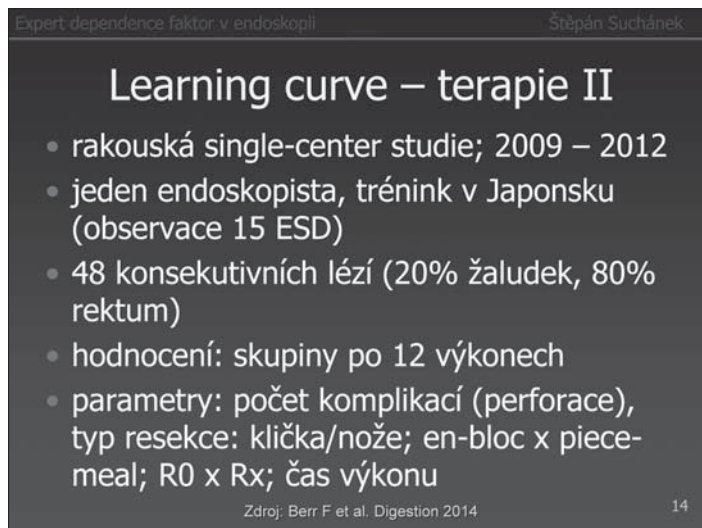
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

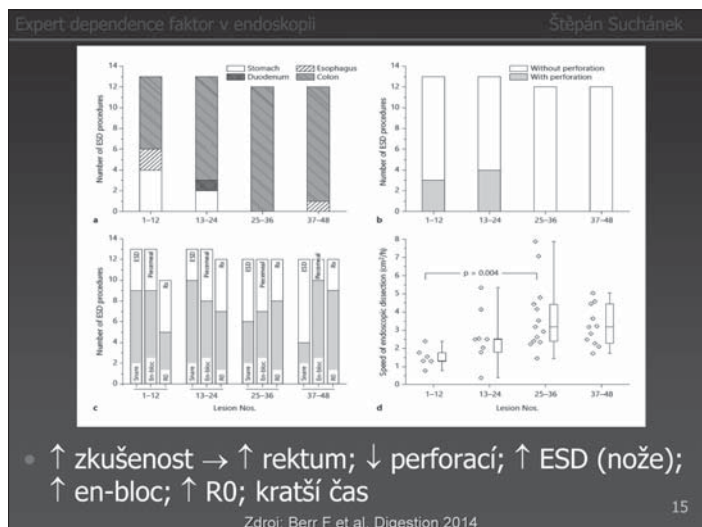
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Závěr

- Zkušenost endoskopisty je přímo úměrná kvalitě prováděných diagnostických a terapeutických výkonů
- K získání expertních dovedností je nutný systematický a organizovaný trénink s využitím endoskopických modelů a simulátorů

16

Pozn.

---

---

---

---

---


---

---

---

Expert dependence faktor v endoskopii Štěpán Suchánek

## Děkuji za pozornost



17

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



# Dochází v diagnostice malignit GIT k upřednostnění MR oproti CT?



**prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR**  
Radiologická klinika FN Brno a LF MU Brno

## Take home message

1. Magnetická rezonance (MR) dnes stále více zasahuje do běžné diagnostiky malignit GIT a nejen doplňuje, ale v některých případech nahrazuje vyšetření výpočetní tomografií (CT).
2. Zásadní omezení MR je délka vyšetření (desítky minut), kontraindikace vyšetření a neschopnost řady pacientů vyšetření absolvovat.
3. Přesto je při hodnocení postižení rekta, jater (malé metastázy, hepatocelulární karcinom), pankreatického vývodu, cystických tumorů pankreatu a postižení tenkého střeva dnes magnetická rezonance v mnoha případech metodou první volby.
4. Zásadní výhodou je možnost využít specifické kontrastní látky, speciální sekvence (DWI, ADC, fat-sat) a rekonstrukce (MRCP).

Magnetická rezonance (MR) dnes stále více zasahuje do běžné diagnostiky malignit GIT a nejen doplňuje, ale v některých případech nahrazuje vyšetření výpočetní tomografií (CT). Magnetická rezonance je ale stále metoda drahá, špatně dostupná a náročná především pro pacienta. Vyšetření jater a pankreatu trvá desítky minut a celková doba vyšetření se může pohybovat kolem jedné hodiny. Podobně tomu je u vyšetření pánve. Proto je magnetická rezonance metoda využívaná stále spíše jako cílené vyšetření. Naprosto tomu přehledné CT vyšetření břicha i pánve je dnes otázkou několika vteřin. Rychlé multidetektorové CT přístroje (jiný typ přístrojů ani v ČR dnes nenajdeme) umožňují ve stejné kvalitě teoreticky vyšetřit celé břicho a pánev ale i jednotlivé orgány. Pokud odmyslíme radiační zátěž nemocných a s tím spojená rizika, pak CT vyšetření jater či pankreatu při přehledném CT vyšetření břicha a pánve může být stejně kvalitní jako cílené CT vyšetření.

Zásadní omezení MR je doba trvání vyšetření (desítky minut), kontraindikace vyšetření a neschopnost řady pacientů vyšetření absolvovat. CT vyšetření má naopak zásadní omezení v radiační zátěži nemocných a toto omezení se ukazuje stále více významné. Znamé je riziko alergické reakce po intravenózním podání jodové kontrastní látky a samozřejmě postižení parenchymu ledvin s následným selháním ledvin (kontrastní nefropatie, nefrotoxicita). Ale po intravenózním podání kontrastní látky pro magnetickou rezonanci je riziko fatální alergické reakce, byť je toto riziko méně časté. Presto i ČR jsou popsány případy úmrtí pacientů během MR vyšetření jako důsledek alergické reakce po podání kontrastní látky. Riziko kontrastní nefropatie může být dokonce u MR kontrastních látek vyšší než u jodových kontrastních látek.

Přes všechny nevýhody a omezení je ale MR vyšetření při hodnocení postižení rekta (staging ca rekta), jater (malé metastázy, hepatocelulární karcinom), pankreatického vývodu, cystických tumorů pankreatu a postižení tenkého střeva zvažovanou metodou první volby. Zásadní výhodou je možnost využít specifické kontrastní látky, speciální sekvence (DWI, ADC, fat-sat) a rekonstrukce (MRCP). CT vyšetření má naopak svoje zásadní místo jako obecně dostupná a rychlá metoda první volby, umožňující přesný N a M staging onkologických onemocnění GIT a v řadě případů (ca jícnu, ca pankreatu) i T staging. Velkou výhodou je možnost provádět rekonstrukce v jednotlivých fázích vyšetření – známé jsou tzv. CT angiografie. Lze využít též speciální programy ke sledování efektivity léčby onkologických nemocných (CT autodetekční programy, volumetrické programy, CT perfúze a další). Samozřejmým standardem je dnešní nabídka řady CT-skopí, především CT kolonoskopie. Rozvoj „dual-energy“ CT povede zřejmě dalšímu rozmachu využití této metody u onkologických nemocných. A samozřejmě je maligních onemocnění GITu postavení CT zcela zásadní v kombinaci s PET (hybridní PET-CT diagnostika). Význam PET-MR je zatím malý.

## Literatura

1. Nephrogenic systemic fibrosis versus contrast-induced nephropathy: risks and benefits of contrast-enhanced MR and CT in renally impaired patients. Martin DR, Semelka RC, Chapman A, Peters H, Finn PJ, Kalb B, Thomsen H. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Dec;30(6):1350-6.
2. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT. Pahade JK, LeBedis CA, Raptopoulos VD, Avigan DE, Yam CS, Kruskal JB, Pedrosa I. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 May;196(5):1094-101.
3. Oncologic applications of dual-energy CT in the abdomen. Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, Hahn PF, Guimaraes AR, Sahani DV. *Radiographics*. 2014 May-Jun;34(3):589-612
4. CT perfusion in oncology: how to do it. Petralia G, Bonello L, Viotti S, Preda L, d'Andrea G, Bellomi M. *Cancer Imaging*. 2010 Feb 11;10:8-19
5. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. *Radiology*. 2014 Aug;272(2):322-44
6. Integrated whole-body PET/MRI with 18F-FDG, 18F-FDOPA, and 18F-FDA in paragangliomas in comparison with PET/CT: NIH first clinical experience with a single-injection, dual-modality imaging protocol. Blanchet EM, Millo C, Martucci V, Maass-Moreno R, Bluemke DA, Pacak K. *Clin Nucl Med*. 2014 Mar;39(3):243-50.
7. Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging? Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen. Kuehl H, Veit P, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Antoch G. *J Nucl Med*. 2007 Jan;48 Suppl 1:45S-57S
8. Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, Townsend DW. *Clin Positron Imaging*. 2000 Nov;3(6):223-230
9. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C. *Top Magn Reson Imaging*. 2007 Jun;18(3):193-202.
10. Magnetic resonance imaging in the oncology patient: evaluation of the extrahepatic abdomen. Low RN. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005 Aug;26(4):224-36
11. Oncology imaging in the abdomen and pelvis: where cancer hides. Eberhardt SC, Johnson JA, Parsons RB. *Abdom Imaging*. 2013 Aug;38(4):647-71

# Dochází v diagnostice malignit GITu k upřednostnění MR oproti CT?

Válek V., Bohatá Š.  
Department of Radiology, University Hospital Brno, Medical Faculty  
Masaryk University Brno

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Různý přístup

Sensitivity = fyzikální princip  
Specificity = Specifické rysy  
Metastázy, HCC, adenoca pankreatu,  
tumor střeva.....

Loket 2015

Pozn.

---

---

---

---

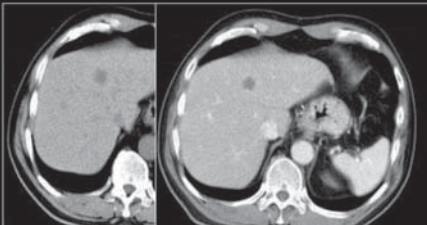
---

---

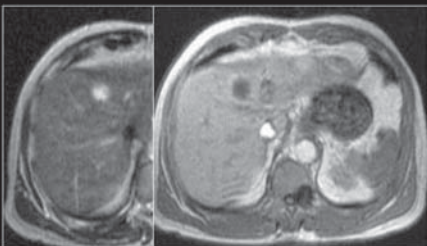
---

---

## Denzita



## Intenzita signálu



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Metoda CT x MR

CT	MR
Sekundy	Desítky minut
Neklidný pacient	Spolupráce nutná
Kontraindikace	Kontraindikace
Kov	Kov

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Loket 2015



## Kontrast CT x MR

CT	MR
Nefrotoxicita	Nefrotoxicita
Alergie	Alergie
CTAG	Specifické kontrasty

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Loket 2015



## CT x MR

CT	MR
Játra	Játra (adenom, DWI)
Žlučové cesty	Žlučové cesty (MRCP)
Pankreas (adenoca)	Pankreas (cystické tumory)
Tlusté střevo	Rektum
Jícen, žaludek	
Tenké střevo	Tenké střevo

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Loket 2015



**MR**

**Mladí**  
**Specificita (došetření)**  
**HCC**  
**Rektum**  
**MRCP**  
**Nadlevina**

Loket 2015 

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**CT**

Pozn.

---

---

---

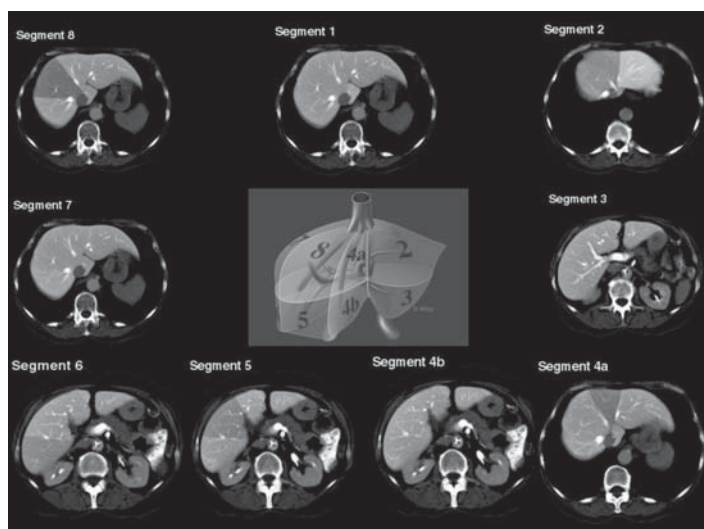
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

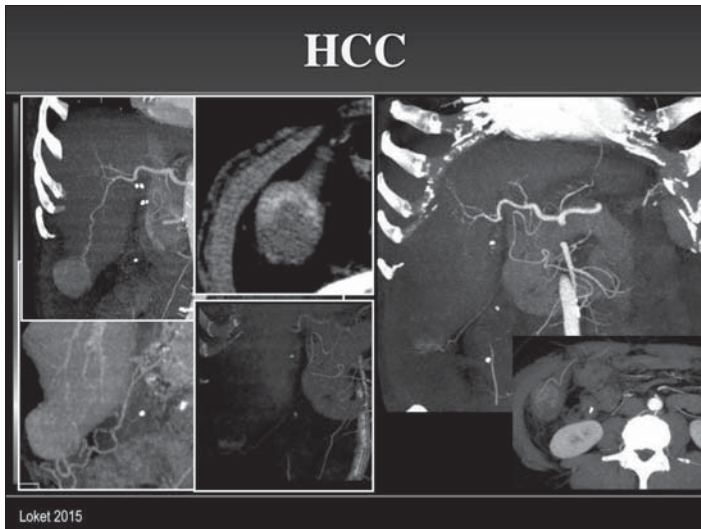
---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

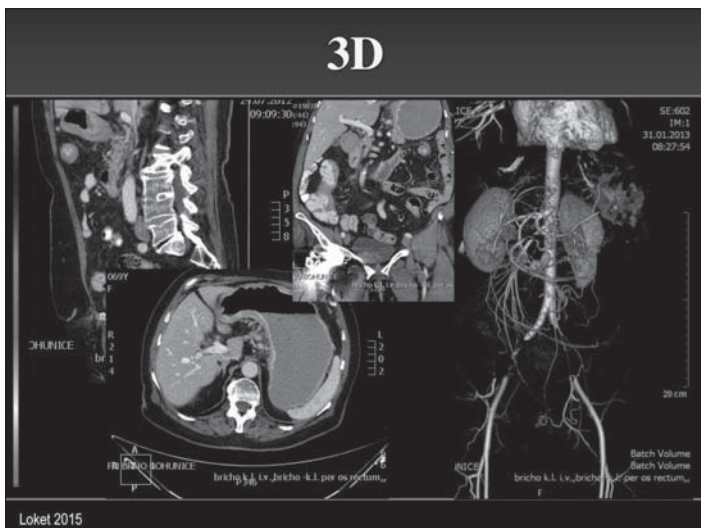
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

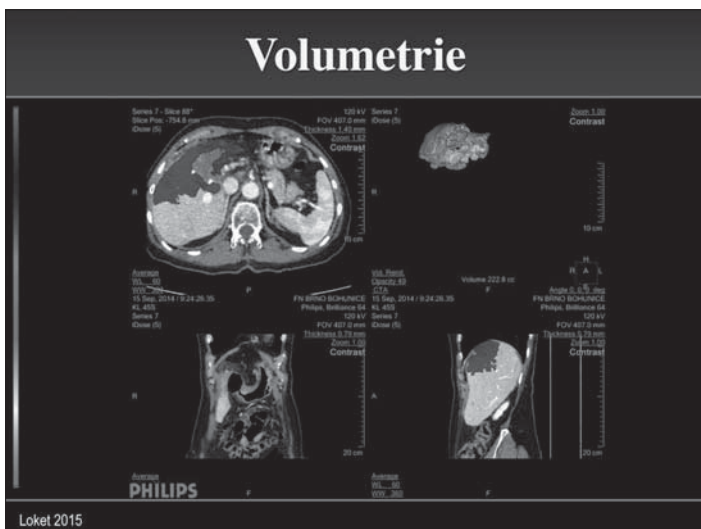
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

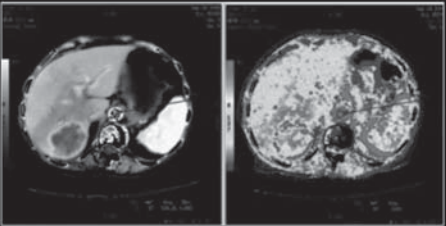
---

---

---

## Perfuzní CT

- Metoda pro hodnocení mikrovaskularizace
- Umožňuje posoudit nejen celkovou perfuzi, ale také odlišit arteriální a portální složku



Loket 2015

Pozn.

---

---

---

---

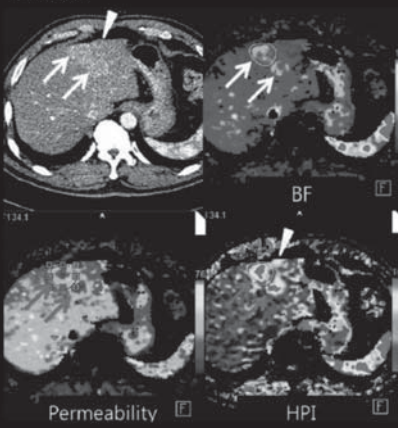
---

---

---

---

### PŘED



	PŘED	
BF [ml/100ml/min]	62,1	
BV [ml/100ml]	14,9	
PMB [ml/100g/min]	26,4	
HPI [%]	99,8	

Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. *Radiology*. 2014;272(2):322-344

Pozn.

---

---

---

---

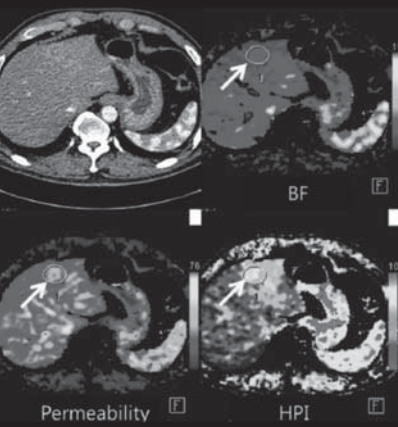
---

---

---

---

### PO



	PŘED	PO	Rozdíl [%]
BF [ml/100ml/min]	62,1	29,6	-52,3
BV [ml/100ml]	14,9	1,3	-90,9
PMB [ml/100g/min]	26,4	20,2	-23,2
HPI [%]	99,8	63,0	-36,9

Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. *Radiology*. 2014;272(2):322-344

Pozn.

---

---

---

---

---

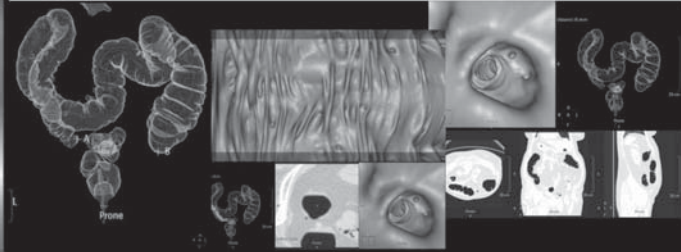
---

---

---

## Virtuální skopie

Dnes běžná virtuální kolonoskopie, ale i virtuální gastroskopii, enteroskopii...nejen lumen, ale i stěnu a okolí



Loket 2015

Pozn.

---

---

---

---

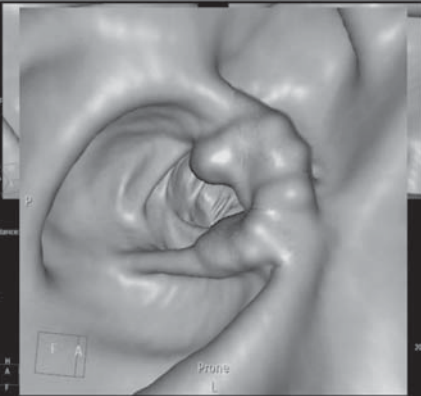
---

---

---

---

## Velký tumor



Loket 2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

# MR

Pozn.

---

---

---

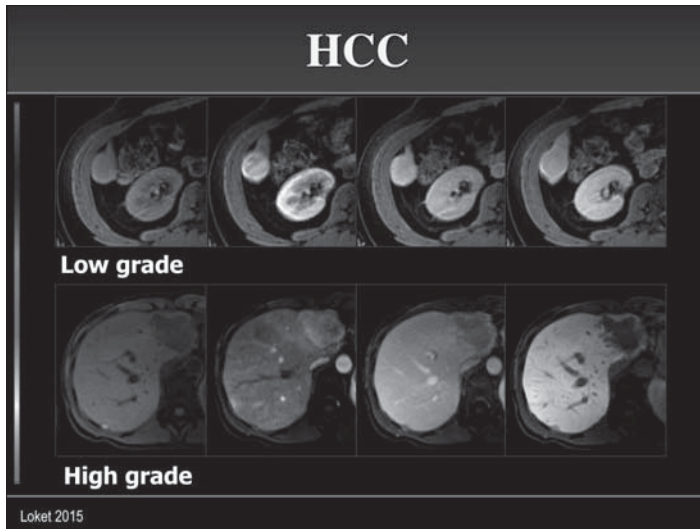
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

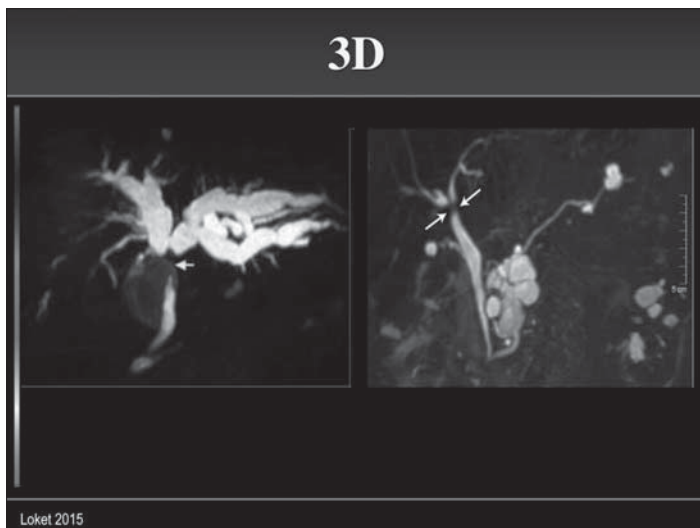
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### DWI – diffusion-weighted imaging

DWI měříme protony (Brownův pohyb)  
: 5-20 $\mu$ m/obraz

- Měření ADC (apparent diffusion coefficient) = kvantifikace difuze ve tkáni [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]

Diffuse je sensitivní na:

Obsah vody

- ADC stoupá s proton densitou

Podíl vody

- Intracelulární vody je „pomalá“

Nizká celularity – vysoká difuzivita

Vysoká celularity – nízká difuzivita

Loket 2015

The complex block contains text explaining DWI, two diagrams of cellularity, and a logo. The diagrams show a sparse arrangement of cells for 'Nizká celularity' and a dense arrangement for 'Vysoká celularity'. A small logo 'Loket 2015' is in the bottom left corner.

Pozn.

---

---

---

---

---

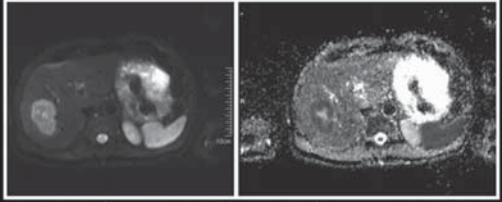
---

---

---

## DWI

- Přídavný magnetický gradient - „B hodnoty“ [s/mm<sup>2</sup>]
- Aparentní difusní koeficient (ADC) [mm<sup>2</sup>/s] → ADC mapy - minimálně 2 měření s různou B hodnotou



1. Padhani A. Diffusion Magnetic Resonance Imaging in Cancer Patient Management. *Seminars in Radiation Oncology*. 2011;21(2):119-140.  
 2. Heijmen L. Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation. *European Radiology*. 2013; 23:748-756

Loket 2015

Pozn.

---

---

---

---

---

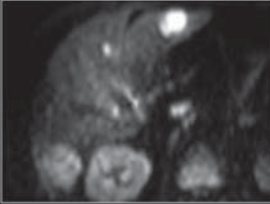
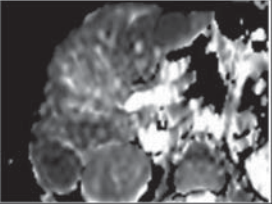
---

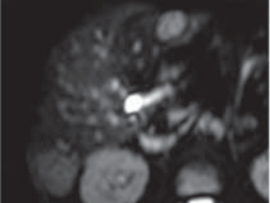
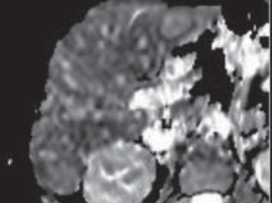
---

---

---

---

PŘED



PO



	Před	Po	Rozdíl
ADC [μm <sup>2</sup> x s]	1,13	1,54	+36%

Pozn.

---

---

---

---

---

---

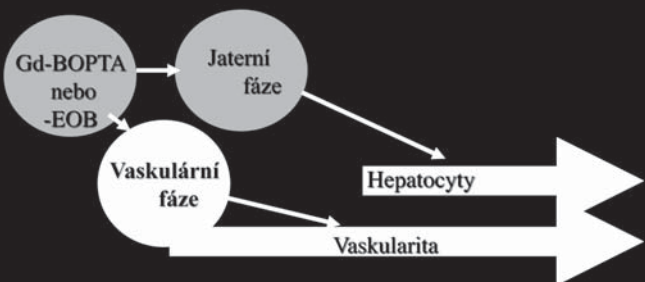
---

---

---

---

## Hepatospecifický kontrast



**Benigní x Maligní**

Loket 2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

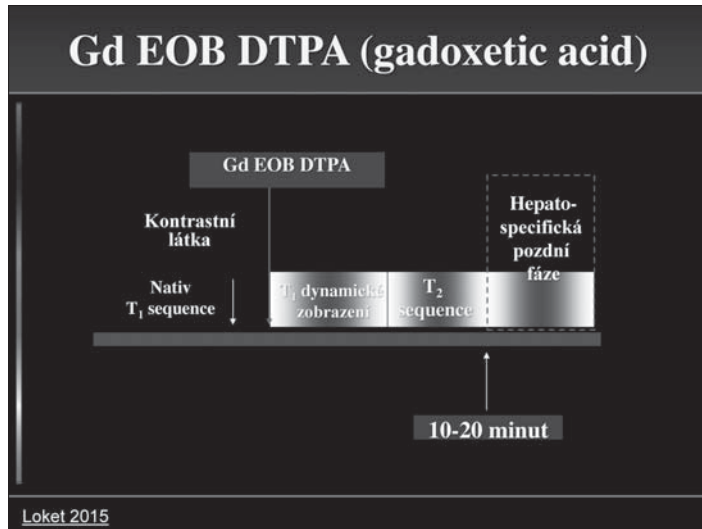
---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

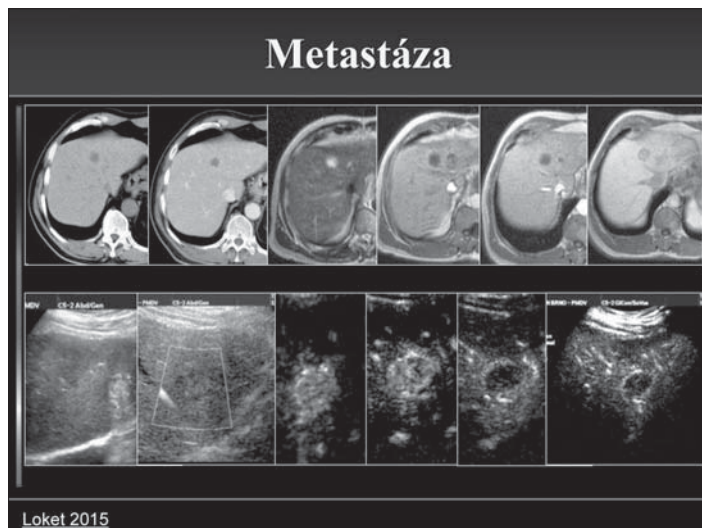
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

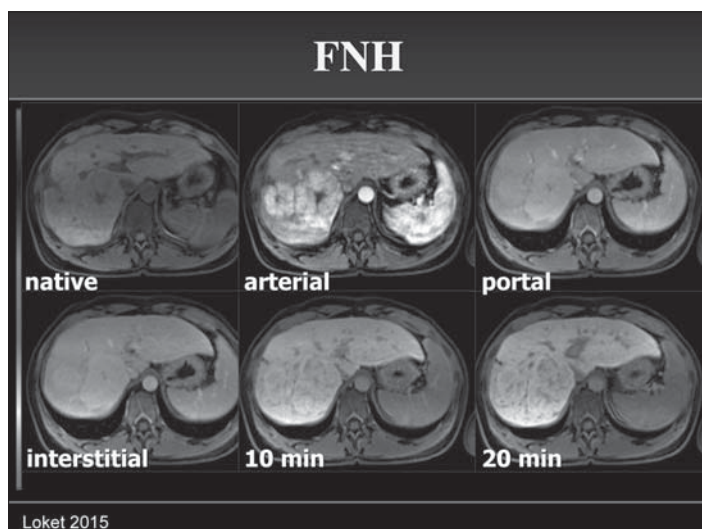
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

# Shrnutí

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Metody

- |                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| 1. Pankreas      | CT (MRCP)             |
| 2. Tlusté střevo | CT/MR + PET-CT + CEUS |
| 3. Rektum        | MR + TRUS + CT/CEUS   |
| 4. Tenké střevo  | CT + MR + CEUS        |
| 5. Jícen         | CT (MR)               |
| 6. Žaludek       | CT/MR                 |

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Loket 2015

## Možnosti

1. Virtuální skopie (MRCP, žaludek, tlusté střevo, tenké střevo..)
2. Perfúze – CT, CEUS, MR
3. Molekulární zobrazení (PET, MR)
4. Anatomie – rekonstrukce
5. Kvantifikace – MR, CEUS, CT

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Loket 2015

## Praktický závěr

Informace na žádance jsou zásadní  
**NE JAK MÁ BÝT VYŠETŘENÍ PROVEDENO**  
ale

- Informace o tumoru (kdy, kde, histologie)
- Markery
- Stav jater (cirhóza, hepatitida, laboratoř...)
- Jasně klinické podezření – i typu nevím, pro jistotu, chátka, asi tumor...

Loket 2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



# Klíčové postavení patologie v charakterizaci malignit GIT a následné volbě terapeutické strategie



**prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.**  
Ústav patologie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady

## Take home message

1. Histologické vyšetření případně doplněné imunohistologickou detekcí znaků nádorových buněk je stále „zlatým standardem“ v diagnostice nádorového onemocnění.
2. Hodnocení diferenciací nádoru a jeho maligního potenciálu („grading“) vychází z histologického typu nádoru a z jeho lokalizace v určitém úseku GIT.
3. Detailní popis mikroskopických znaků nádorového procesu, jakými jsou lymfangioinvaze, žilní invaze, perineurální propagace, „pučení“ – „budding“ v okrajích nádoru a přítomnost nekrózy, má vztah k určení prognózy.
4. Histologické vyšetření umožňuje přesné určení hloubky prorůstání nádoru (pT) přítomnosti nádorových metastáz ve vyšetřovaných lymfatických uzlinách (pN).

## Poděkování

Práce byla podpořena výzkumným projektem PRVOUK – Onkologie P27, uděleným Universitou Karlovou v Praze.

Histologické vyšetření tkáňových vzorků a resekovaných orgánů prováděné patologem patří k základním přístupům v diagnostice nádorových onemocnění. Mikroskopický obraz často doplněný imunohistologickým průkazem diferenciačních znaků nádorových buněk je základem pro **určení histologického typu nádoru („typing“)** a stupně jeho diferenciace. Histologické vyšetření nádoru a okolních lymfatických uzlin je základem i pro stanovení progresu nádorového procesu.

Pro jednotlivé histologické typy nádorů vyskytující se v určitém úseku gastrointestinálního traktu byla vypracována podrobná schémata pro **hodnocení diferenciace nádoru a jeho maligního potenciálu („grading“)**. Tradiční třístupňový systém pro grading **adenokarcinomů** (dobře diferencovaný, středně diferencovaný a nízce/špatně diferencovaný) je v současné době nahrazován pouze dvěma stupni, tj. „low-grade“, který zahrnuje dobře a středně diferencované nádory a „high-grade“, odpovídající nízce/špatně diferencovanému adenokarcinomu. V případě adenokarcinomů sestávajících z různě diferencovaných oblastí se grading stanoví podle méně diferencované komponenty. Pro ostatní histologické typy karcinomů se grading nepoužívá, jejich biologické vlastnosti jsou hodnoceny separátně. Prognosticky nepříznivé jsou karcinom z prstěčkových buněk, mikropapilární karcinom a nediferencovaný karcinom. Prognosticky příznivý je karcinom medulární.

U **neuroendokrinních nádorů** vychází grading z hodnocení mitotické a proliferační aktivity nádorových buněk. Neuroendokrinní tumor (NET) grade 1 je definován velmi nízkou mitotickou aktivitou nádorových buněk (méně než 2 mitózy na 10 zorných polí mikroskopu při velkém zvětšení (HPF) a velmi nízkou proliferační aktivitou, hodnocenou pomocí imunohistologické detekce nukleárního antigenu Ki-67 (index Ki-67  $\leq 2$  %). NET grade 2 je definován zvýšenou mitotickou aktivitou nádorových buněk (2–20 mitóz/10 HPF) a jejich zvýšenou proliferační aktivitou (index Ki-67 3–20 %). Neuroendokrinní karcinom (NEC) je vždy G3, nádorové buňky vykazují vysokou aktivitu mitotickou ( $> 20$  mitóz/10 HPF) i proliferační (index Ki-67  $> 20$  %).

Hodnocení biologického chování (grading) **gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST)** vychází z velikosti (největšího rozměru) nádoru a z kvantitativního hodnocení mitotické aktivity nádorových buněk. Na základě kombinace obou těchto parametrů jsou určeny prognostické skupiny, podle kterých je nádor hodnocen jako benigní, o nejistých biologických vlastnostech nebo jako maligní. Parametry pro jednotlivé prognostické skupiny jsou uvedeny v Tabulce 1:

**Tabulka 1**  
**Nádorové parametry**

Prognostická skupina	Velikost	Mitotický index na 50 HPF
1	$\leq 2$	$\leq 5$
2	$> 2 \leq 5$	$\leq 5$
3a	$> 5 \leq 10$	$\leq 5$
3b	$> 10$	$\leq 5$
4	$\leq 2$	$> 5$
5	$> 2 \leq 5$	$> 5$
6a	$> 5 \leq 10$	$> 5$
6b	$> 10$	$> 5$

*(Upraveno podle WHO klasifikace 2010)*

Jako benigní GIST je klasifikován nádor prognostické skupiny 1,2 a 3a. GIST o nejistých biologických vlastnostech odpovídá prognostické skupině 4. Maligní GIST je nádor klasifikovaný v prognostické skupině 3b, 5, 6a, 6b.

Další, z klinického hlediska mimořádně důležitou charakteristikou nádorového procesu, hodnocenou u nádorů maligních, je **určení stupně progresu nádoru („staging“)**. V současné době je používán systém TNM, podle poslední verze publikované v ČR v roce 2011. Mikroskopicky je zejména možné přesně určit hloubku prorůstání nádoru do stěny žaludku nebo střeva (pT) a zjistit přítomnost nádorových metastáz ve vyšetřovaných lymfatických uzlinách (pN). V současné době byl pro kolorektální karcinom publikován podrobný popis hodnocení dalších znaků lokální progresu nádoru, které mají vztah k určení prognózy. K nepříznivým znakům patří lymfangioinvasze, žilní invaze, perineurální propagace, „pučení“ – „budding“ v okrajích nádoru a přítomnost nekrózy. Mezi příznivými znaky je uváděna zánětlivá reakce na okraji nádoru, protinádorová imunitní reakce a přítomnost eozinofilních granulocytů. Z hlediska indikace adjuvantní léčby je důležité určení počtu pozitivních lymfatických uzlin. Optimální počet vyšetřených uzlin je dodnes diskutován; jako standardní je většinou uváděno vyšetření 12 uzlin. Vzhledem k tomu, že tento počet není ve více případech dodržen, uvažuje se o možnosti změny na rozsah od 6 do 21. K možnostem vedoucím ke zvýšení počtu vyšetřovaných lymfatických uzlin je použití speciálních projasňovacích technik, které umožňují nalezení většího počtu uzlin v resekovaných úsecích.

## Literatura

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 2010. Lyon, IARC.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-78.  
Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol*. 2011 Dec;104(8):865-73.
3. Lin WL, Sun JL, Chang SC, Wu PH, Huang WT, Tsao CJ. Factors predicting survival of patients with gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(14):5835-8.
4. Zhu Z, Sun X, Wang J, Sun Z, Wang Z, Zheng X, Xu H. Histopathology-based prognostic score is independent prognostic factor of gastric carcinoma. *BMC Cancer*. 2014 Sep 11;14:663. doi: 10.1186/1471-2407-14-663.
5. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání, česká verze 2011. ÚZIS 2011.
6. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsniewski P. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 71–73.
7. Cho M-Y, Sohn J.H, Jin S.Y, et al. Proposal for a standardized pathology report of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: prognostic significance of pathological parameters. *Korean J Pathol.*, 2013, 47: 227-237.
8. Resch A, Schneider N.I., Langner C. Pathological evaluation of colorectal cancer specimen: advanced and early lesions. *Cesk Patol* 2015, 51(1): 12-22.
9. Jass JR, O'Brien J, Riddel RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Am J Clin Pathol*. 2008, 129(1):13-23.
10. Baxter NN. Is lymph node count an ideal quality indicator for cancer care? *J Surg Oncol* 2009, 99(4): 265-268.

**KLÍČOVÉ POSTAVENÍ PATOLOGIE  
V CHARAKTERIZACI MALIGNIT  
GIT A NÁSLEDNÉ VOLBĚ  
TERAPEUTICKÉ STRATEGIE**

Václav Mandys  
Ústav patologie 3. LF UK a FNKV Praha

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Histologické vyšetření tkáňových  
vzorků a resekovaných orgánů  
prováděné patologem patří  
k základním přístupům  
v diagnostice nádorových  
onemocnění.**

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**I.  
Mikroskopický obraz často  
doplněný imunohistologickým  
průkazem diferenciačních znaků  
nádorových buněk je hlavním  
vodítkem pro určení  
histologického typu nádoru .**

Pozn.

---

---

---

---

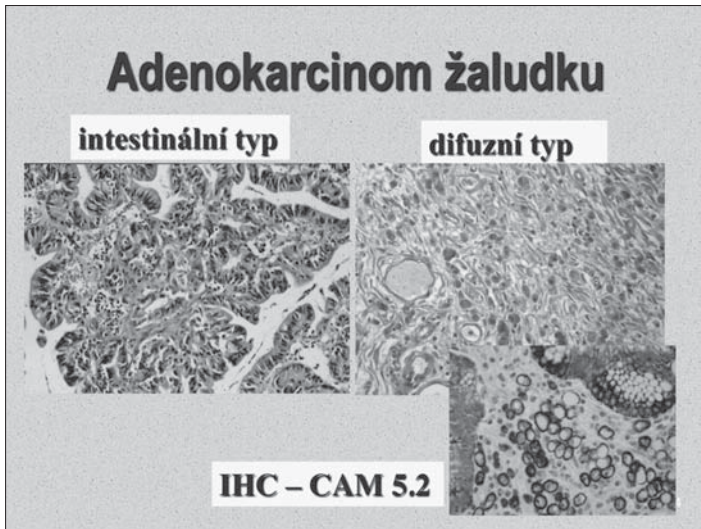
---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

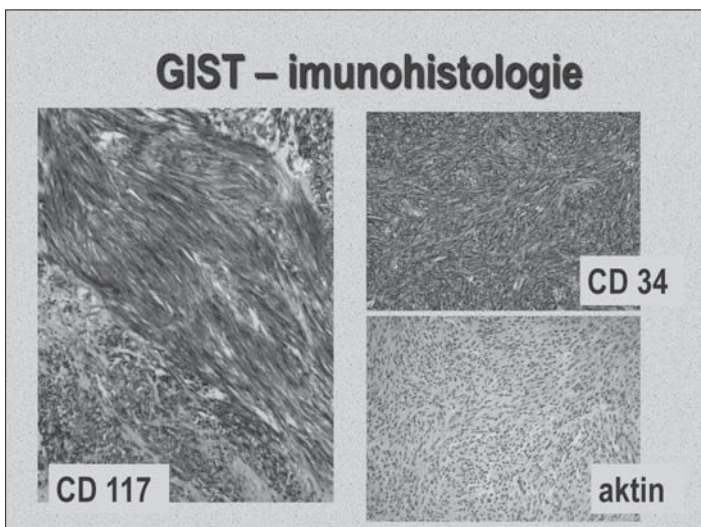
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

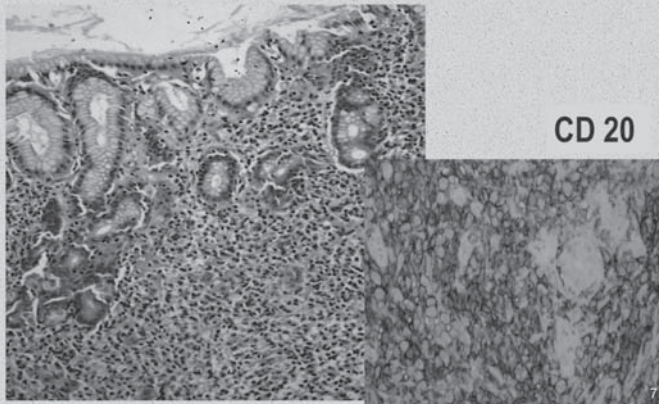
---

---

---

---

### Maligní lymfom z B buněk, MALT typu



Pozn.

---

---

---

---

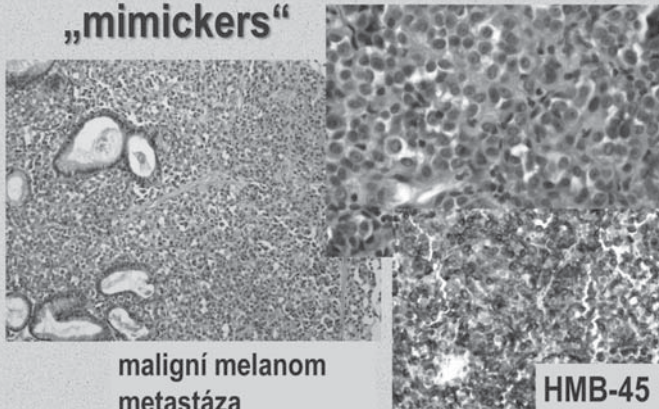
---

---

---

---

### Neobvyklé nálezy „mimickers“



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**II.**  
**Histologická struktura nádoru,  
a/nebo definované vlastnosti  
nádorových buněk (mitotická,  
proliferační aktivita) jsou  
rozhodující pro určení  
stupně diferenciacce a maligního  
potenciálu - grade**

Pozn.

---

---

---

---

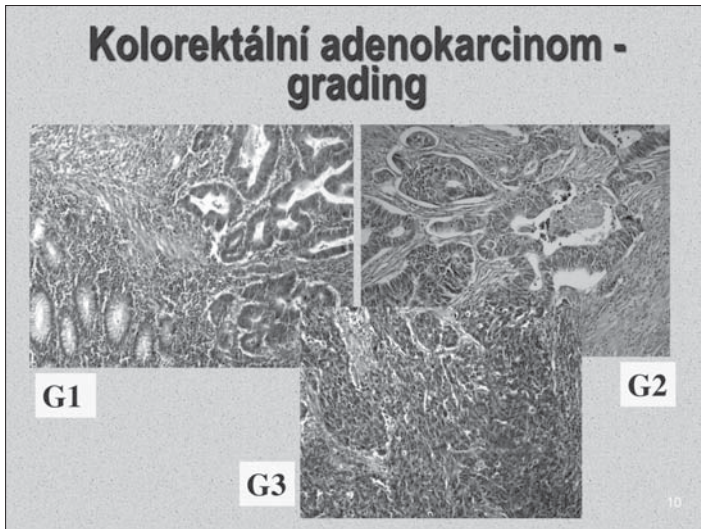
---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

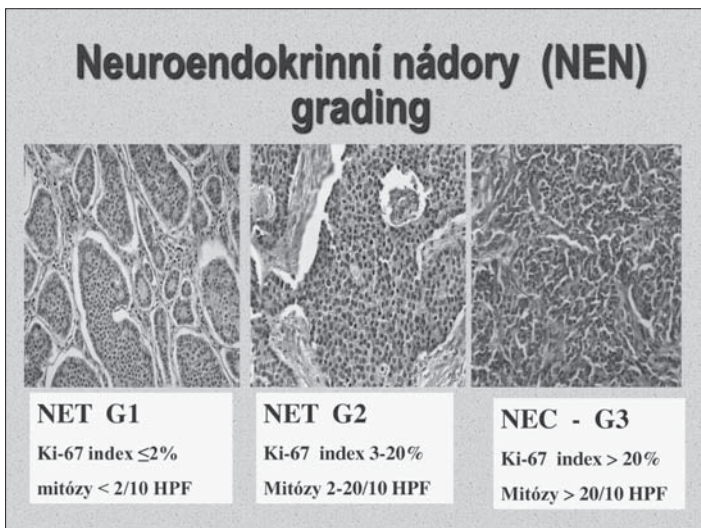
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### GIST – grading a prognostické faktory

Prognostic group	Tumour parameters		Progressive disease during follow-up (% of patients)*	
	Size	Mitotic rate per 50 HPFs	Gastric GISTs	Small-intestinal GISTs
1	$\leq 2$	$\leq 5$	0	0
2	$> 2 \leq 5$	$\leq 5$	1.9	4.3
3a	$> 5 \leq 10$	$\leq 5$	3.6	24
3b	$> 10$	$\leq 5$	12	52
4	$\leq 2$	$> 5$	0 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
5	$> 2 \leq 5$	$> 5$	16	73
6a	$> 5 \leq 10$	$> 5$	55	85
6b	$> 10$	$> 5$	86	90

HPF, high power field

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### III.

**Způsob a rozsah lokálního růstu nádorových struktur a přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách jsou rozhodující pro určení progresu – stage (TNM)**

13

Pozn.

---

---

---

---

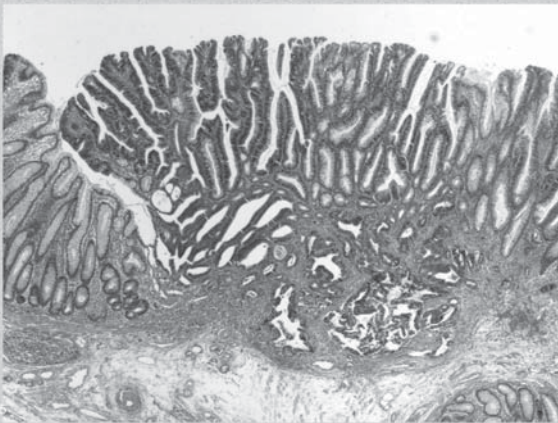
---

---

---

---

### Karcinom tlustého střeva pT1



3.3.2015

14

Pozn.

---

---

---

---

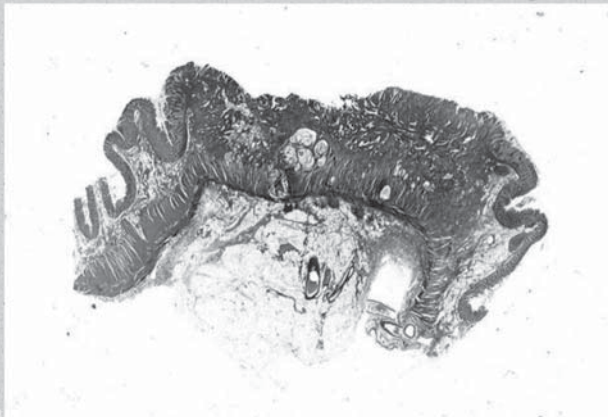
---

---

---

---

### Karcinom tlustého střeva pT2



3.3

15

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



**Závěry:**

**Histologické vyšetření případně doplněné imunohistologickou detekcí znaků nádorových buněk je stále „zlatým standardem“ v diagnostice nádorového onemocnění.**

**Hodnocení diferenciací nádoru a jeho maligního potenciálu („grading“) závisí na histologickém typu nádoru a na jeho lokalizaci v určitém úseku GIT.**

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Závěry:**

**Detailní popis mikroskopických znaků nádorového procesu, jakými jsou lymfangioinvaze, žilní invaze, perineurální propagace, „pučení“ – „budding“ v okrajích nádoru a přítomnost nekrózy, má vztah k určení prognózy.**

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Závěry:**

**Histologické vyšetření umožňuje přesné určení hloubky prorůstání nádoru (pT) přítomnosti nádorových metastáz ve vyšetřovaných lymfatických uzlinách (pN).**

**Volba terapeutické strategie vychází z uvedených histologických nálezů a pro cílenou onkologickou léčbu i z výsledků stanovení znaků („markerů“) nádoru a/nebo z analýzy příslušných genových alterací.**

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



# Endoskopické metody zásadně mění léčbu časných stádií malignit GIT



**MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.**

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava  
LF OU a interní klinika FN OU Ostrava

## Take home message

1. K endoskopické léčbě jsou indikovány intramukózní a do sm1 invadující karcinomy jícnu, žaludku, colon a rekta.
2. Endoskopická léčba je v těchto případech metodou první volby.
3. Histologické vyšetření resekátu poskytuje nejpřesnější staging a rozhoduje o kurativním výsledku endoskopické terapie.
4. Metody EMR, ESD a RFA jsou v České republice dobře dostupné

Jedinou nadějí na vyléčení nemocného s karcinomem trávicí trubice je úplné odstranění nádoru, které je nejčastěji provedeno chirurgicky. Chirurgická resekce je nejradikálnější způsobem lokoregionální léčby, ale je spojena se závažnými komplikacemi a sníženou kvalitou života. V Japonsku a Koreji se proto standardem léčby povrchových stádií s nízkým rizikem metastázování do lymfatických uzlin staly endoskopická slizniční resekce (EMR) a endoskopická submukózní disekce (ESD), které poskytují stejné dlouhodobé přežívání při nižším výskytu komplikací a vyšší kvalitě života. V současné době je použití EMR a ESD akceptováno rovněž na západní polokouli. Metody endoskopické resekce v některých případech doplňují nebo nahrazují metody ablační, především radiofrekvenční ablace (RFA).

### 1. ENDOSKOPICKÁ RESEKCE SKVAMOCELULÁRNÍHO KARCINOMU OROPHARYNGU

Absolutní indikaci k endoskopické léčbě představuje pouze karcinom *in situ*. Výkon je prováděn v celkové anestézii s endotracheální intubací a ve spolupráci s otorinolaryngologem. Publikované práce jsou prakticky výhradně japonské.

### 2. ENDOSKOPICKÁ LÉČBA SKVAMOCELULÁRNÍHO KARCINOMU (SCC) JÍCNU

Biologické chování SCC je ze všech endoskopicky léčitelných nádorů trávicí trubice nejrizikovější. Podle hloubky nádorové invaze rozlišuje Japanese Esophageal Society tři skupiny časného (T1) SCC:

Skupina A: Karcinomy intraepiteliální (m1, M) nebo zasahující do lamina propria (m2, LPM).

Skupina B: Invaze do *lamina muscularis mucosae* (m3, MM) nebo do sm 1 ( $\leq 200\mu\text{m}$ )

Skupina C: Invaze  $\geq$  sm 2,3

Skupinu A považujeme za absolutní indikaci k endoskopické léčbě. Pacienti skupiny B jsou indikováni relativně. U nemocných ve skupině C je na místě chirurgická léčba nebo chemo-radioterapie.

Současná doporučení stratifikují léze podle velikosti a doporučují použití EMR pro velikost  $\leq 15$  mm a ESD pro velikost  $> 15$  mm. Výsledky ESD jsou velmi přesvědčivé. Například *Oyama* ve svém souboru 102 nemocných reportuje *en bloc* resekci v 95%, lokální rekurenci v 0%, perforaci v 0% a mediastinální emfyzém v 6%. *Fujishiro* v souboru 58 nemocných uvádí *en bloc* resekci ve 100%, RO v 78% a perforaci v 6,9%. Všechny případy perforace léčil konzervativně s nulovou mortalitou.

V poslední době bylo referováno o úspěšné léčbě SCC metodou RFA. Odpověď na léčbu je podobná, jako při léčbě neoplázie v Barrettově jícnu. Tento způsob léčby je zcela závislý na kvalitě předintervenčního stagingu léze, protože neposkytuje reskát.

### 3. ENDOSKOPICKÁ LÉČBA BARRETTOVA JÍCNU

Barrettův jícen (BJ) je prekancerózou s rizikem vzniku adenokarcinomu 0,12-0,5% / rok u pacientů bez dysplázie. K endoskopické léčbě jsou indikováni pacienti, jejichž BJ obsahuje LGD, HGD, intramukózní karcinom a případně karcinom s invazí do sm1. Metodou volby je RFA. U nemocných s viditelnou lézí je nejprve provedena EMR ke stagingu a RFA následuje s odstupem 2 měsíců. Řada studií prokázala účinnost a bezpečnost endoskopické léčby. Zásadní práce z roku 2009 prokázala, že RFA vede k eradikaci intestinální metaplázie v 77%, LGD v 90% a HGD v 81%. Jiná skupina prokázala, že kombinace EMR viditelné léze s následnou RFA zbylého BJ je stejně účinná, jako úplná EMR BJ, ale vede ke stenózám pouze u 14% případů (vs. 90%).

### 4. ENDOSKOPICKÁ RESEKCE V ŽALUDKU

Podle doporučení Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) z roku 2010 jsou k endoskopické resekci indikovány karcinomy splňující tato kritéria (tzv. „guideline criteria“):

1. Velikost  $\leq 20$  mm
2. Dobře diferencovaný karcinom
3. Nepřítomnost submukózní invaze, ulcerace nebo lymfo-vaskulární invaze.

S rozvojem ESD byla kritéria kurativní resekce rozšířena takto („expanded criteria“):

- A. Dobře dif., bez ulcerace, jakékoliv velikosti
- B. Dobře dif., exulcerovaný, intramukózní,  $< 30$  mm
- C. Dobře dif., bez ulcerace, invadující do sm 1,  $< 30$  mm
- D. Nízce dif., intramukózní,  $< 20$  mm

Výsledky endoskopické léčby publikovali japonští autoři formou analýzy dosud největšího souboru čítajícího 3788 nemocných sledovaných po dobu nejméně 5 let. Na základě histologické analýzy bylo 789 (20,8%) resekci nekurativních a tito nemocní byli indikováni k chirurgické léčbě. Do skupiny kurativních resekci podle guideline kritérií patřilo 1710 (45,1%) nemocných a v průběhu pěti let sledování žádný z nich neopracoval lokální recidivou a negeneralizoval z původní léze. Celkem 1289 (34%) nemocných splňovalo rozšířená (expanded) kritéria kurativní resekce a z nich v průběhu pěti let zemřeli 2 nemocní na generalizaci.

## 5. ENDOSKOPICKÁ RESEKCE V COLON A REKTU

Podle Japanese Society for Cancer of the Colon and Rektum (JSCCR) považujeme za kurativní resekci, splňující následující kritéria:

1. Negativní vertikální resekční linie
2. Hloubka *SM* invaze  $\leq 1000 \mu\text{m}$
3. Dobře nebo středně diferencovaný adenokarcinom (G1, G2)
4. Nepřítomnost lymfatické a vaskulární invaze
5. Nepřítomnost příznaku pučení (budding) 2. nebo 3. stupně.

Volba metody endoskopické léčby je závislá na velikosti a charakteristice neoplázie a zahrnuje endoskopickou polypektomií, EMR a ESD.

## 6. KOMPLIKACE ENDOSKOPICKÉ TERAPIE

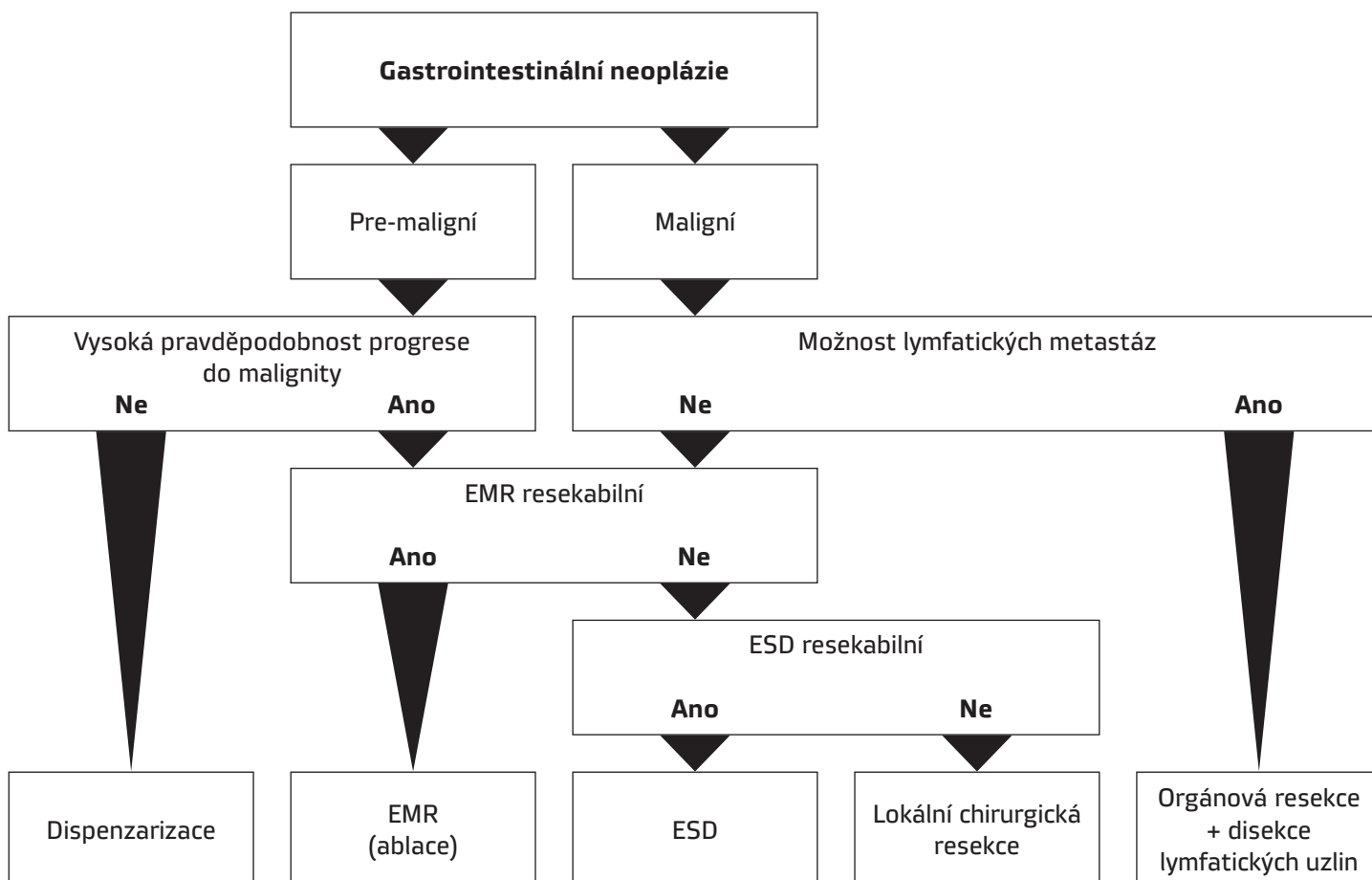
Jedná se o perforaci, opožděné krvácení a stenosu. Výskyt perforace je udáván v rozmezí 1-10% v závislosti na lokalizaci a zkušenostech endoskopického týmu. Komplikace jsou většinou řešitelné endoskopicky, výjimečně si vynutí chirurgickou intervenci.

## ZÁVĚR

Terapeutická digestivní endoskopie změnila paradigma léčby nádorů trávicí trubice. Metody EMR, ESD a RFA zaujaly pevné pozice v terapeutickém algoritmu neoplastických lézí. Pokud jsou splněna kritéria pro endoskopickou léčbu, je indikace chirurgické intervence postupem nesprávným, protože nepřináší nemocnému větší prospěch a vystavuje ho reálnému riziku závažných komplikací. V případech, kdy histologické vyšetření nepotvrdí kurativní záměr endoskopické resekce, je indikována následná chirurgická intervence.

Všechny metody endoskopické léčby jsou v České republice dostupné a mají úhradu ze zdravotního pojištění. Pro jejich široké uplatnění ve prospěch nemocných je zásadní kontinuální training endoskopických týmů a mezioborová spolupráce, respektující pravidla medicíny založené na důkazech.

## POSTAVENÍ METOD EMR A ESD V LÉČBĚ ČASNÝCH NEOPLÁZIÍ TRÁVICÍ TRUBICE





## Literatura

1. Tada M, Karita M, Yanai M. Treatment of early gastric cancer using strip biopsy: A new technique for jumbo biopsy: in Takemoto T, Kakai K: Recent Topics of Digestive Endoscopy. Tokyo, Japan Excerpta Medica 1987; 137-142.
2. Karita M, Tada M, Okita K. Endoscopic therapy for early colon cancer: the strip biopsy resection technique. *Gastrointest Endosc* 1991; 37(2): 128-132.
3. Inoue H, Takeshita K, Hori H, et al. Endoscopic mucosal resection with a cap fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 1993; 39(1): 58-62.
4. Fleischer DE, Wang GQ, Dawsey SE, et al. Tissue band ligation followed by snare resection (band and snare): a new technique for tissue acquisition in the esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996; 44(1): 68-70.
5. Soehendra N, Binmoeller KF, Bohnacker S, et al. Endoscopic snare mucosectomy in the esophagus without any additional equipment: a simple technique for resection of flat early cancer 1997; 29(5): 380-383.
6. Yamamoto H, Koiwai H, Yube T, et al. A successful single-step endoscopic resection of a 40 millimeter flat-elevated tumor in the rectum: endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc* 1999; 57(50): 701-704.
7. Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Chin J Dig Dis* 2005; 6(3): 119-121.
8. Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). *Dig Endosc* 2004; 16: 34-38.
9. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, et al. New endoscopic treatment for intramucosal tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy* 2001; 33(3): 221-226.
10. Yahagi N, Fujishiro M, Imagawa A, et al. Endoscopic submucosal dissection for the reliable en bloc resection of colorectal mucosal tumors. *Dig Endosc* 2004; 16: 589-592.
11. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 2010; 42(10): 853-858.
12. Urban O, Vitek P, Fojtik P, et al. Endoscopic submucosal dissection. Initial experience in the Czech Republic. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (1): 4 - 10.
13. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2004; 36(7): 579-583.
14. The Paris Endoscopic Classification of Superficial Neoplastic Lesions: Esophagus, Stomach, and Colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 51(6): S1-S23.
15. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al. Colorectal tumors and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47(10): 880-885.
16. Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1994; 40(4): 485-489.
17. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal neoplasia. *Gut* 2000; 47(2): 251-255.
18. Muto M, Nakane M, Katada C, et al. Squamous Cell Carcinoma In Situ at Oropharyngeal and Hypopharyngeal Mucosal Sites. *Cancer* 2004; 101(6): 1375-1381.
19. Guidelines for the treatment of esophageal cancer (2002) Japan Esophageal Society, Japanese. [http://www.esophagus.jp/pdf\\_fifi/les/esophagus200212.pdf](http://www.esophagus.jp/pdf_fifi/les/esophagus200212.pdf)
20. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 2006; 19: 475-480.
21. Endo M, Hoshino K, Kawano T, et al. Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2000; 13: 125-129.
22. Nomura T, Boku N, Ohtus A, et al. Recurrence after endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *Endoscopy* 2000; 32(4): 277-280.
23. Oyama T, Tomori A, Hotta K, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(7): S67-S70.
24. Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6): 688-694.
25. van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011; 43(4): 282-290.
26. Zhang YM, Bergman JJ, Weusten B, et al. Radiofrequency ablation for early esophageal squamous cell neoplasia. *Endoscopy* 2010; 42(4): 327-333.
27. Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Prognosis of early gastric cancer (in Japanese with English abstract). *Stomach Intest* 1993; 28: 139-146.

28. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large center. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-225.
29. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) *Gastric Cancer* 2011; 14 (2): 113-123.
30. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer: *Cancer epidemiology Biomarkers and Prevention* 1997; 16 (8): 639-642.
31. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012; 17(1): 1-29.
32. Sano Y, Horimatsu T, Fu KI, et al. Magnifying observation of the microvascular architecture of colorectal lesions using the narrow-band imaging system. *Dig Endosc* 2006; 18: S44-S51.
33. Kawano H, Tsuruta O, Toubaru T, et al. Diagnosis of colorectal lesions using the narrow-band imaging (NBI) system. *Early Colorectal Cancer* 2007; 11: 119-124.
34. Wada Y, Kudo S, Kashida H, et al. Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(3): 522-531.
35. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; 36(12): 1094-1098.
36. Urban O, Kliment M, Fojtík P, et al. High frequency ultrasound probe sonography staging for colorectal neoplasia with superficial morphology: its utility and impact on patient management. *Surg Endosc* 2011; 25(10): 3393-3399.
37. Kim BC, Chang HJ, Su Han K, et al. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors of the colorectum according to gross appearance. *Endoscopy* 2011; 43(2): 100-107.
38. Repici A, Pellicano R, Stangio G, et al. Endoscopic mucosal resection for early colorectal neoplasia: pathologic basis, procedures, and outcomes. *Dis Col Rectum* 2009; 52(8): 1502-1515.
39. Waye JD. Polypectomy-basic principles: In: *Colonoscopy: Principles and Practice*. Blackwell, Oxford 2009; 410-420.
40. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140: 1909-1918.
41. Tanaka S, Haruma K, Oka S, et al. Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(1): 62-66.
42. Hurlstone DP, Sanders DS, Cross SS, et al. Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection. *Gut* 2004; 53(9): 1334-1339.
43. Urban O, Vitek P, Fojtík P, Kliment M, et al. Laterally spreading tumors-experience based on 138 consecutive cases. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(82-83): 351-355.
44. Urban O, Kijonkova B, Kajzrlíkova IM et al. Local residual neoplasia after endoscopic treatment of laterally spreading tumors during 15 months of follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(6): 733-738.
45. Hotta K, Fujii T, Saito Y, Matsuda T. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(2): 225-230.
46. Nakajima T, Tanaka S, Saito Y, et al. Prospective multicenter study on endoscopic treatment of large early colorectal neoplasia conducted by colorectal endoscopic resection standardization implementation working group of Japanese society for cancer of the colon and rectum. *Endoscopy* 2011; 43: S1,A1.
47. Toyonaga T, Man-i M, Fujita T, et al. Retrospective study of technical aspects and complications of endoscopic submucosal dissection of laterally spreading tumors of the colorectum. *Endoscopy* 2010; 42(9): 714-722.
48. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc* 2010; 24(2): 345-352.
49. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multiinstitutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011; 43(8): 664-670.
50. Kakushima N, Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2008; 14(19): 2962-2967.
51. Kashida H, Kudo SE. Early colorectal cancer: concept, diagnosis and management. *Int J Clin Oncol* 2006; 11(1): 1-8.
52. Urban O, Fojtík P, Falt P, et al. Krátkodobé výsledky léčby povrchových neoplastických lézí žaludku endoskopickou submukózní disekcí: *Gastroent Hepatol* 2015; 69(1): v tisku.



ENDOSKOPICKÉ METODY ZÁSADNĚ MĚNÍ  
LÉČBU ČASNÝCH STÁDIÍ MALIGNIT GIT

O. Urban  
Centrum péče o zažívací trakt  
Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava  
Interní klinika a LF OU v Ostravě

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Paradigmata léčby neoplázií ve 20. století

Nález časného karcinomu GIT je mimo Japonsko výjimečný

Všechny karcinomy musí být léčeny chirurgicky

Chirurgická léčba je jedinou nadějí, tím je obhájena průvodní mortalita a morbidita

Role endoskopie je v diagnostice a polypektomii

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Zlepšení dg. + charakteristika lézí mění  
terapeutický přístup

HR/HD endoskopie  
Zvětšující endoskopie  
Chromoendoskopie  
Virtuální chromoendoskopie  
Autofluorescenční endoskopie  
Endoskopická ultrasonografie  
Endomikroskopie

Zlepšení dostupnosti diagnostické endoskopie  
Screening

Pozn.

---

---

---

---

---

---

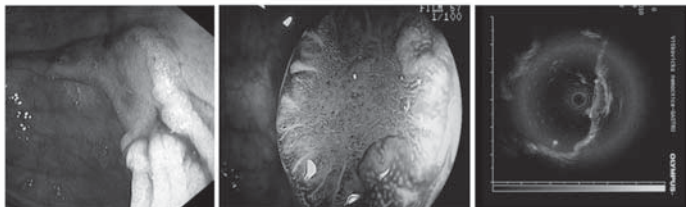
---

---

### Charakteristika umožňuje terapii

morfologie, povrchová mikrostruktura, endosonografie

Karcinomy se zanedbatelně nízkým rizikem metastázování do lymfatických uzlin



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Nové metody endoskopické léčby

- Endoskopická polypektomie (EPE)
- Endoskopická slizniční resekce (EMR)
- Endoskopická submukózní disekce (ESD)
- Endoskopická transmurální resekce
- Argonová plazmakoagulace (APC)
- Radiofrekvenční ablace (RFA)
- Kryoablace
- Fotodynamická terapie (PDT)

Pozn.

---

---

---

---

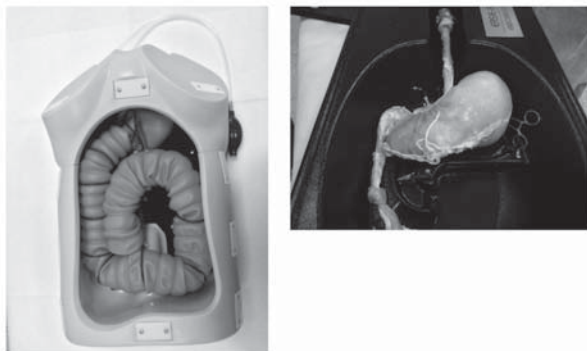
---

---

---

---

### Trénink endoskopistů



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Algoritmus tréninku ESD pro západní endoskopisty



Coman RM, Gotoda T, Draganov PV. World journal of gastrointestinal endoscopy 2013,5(8): 369-378

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Definice

*En bloc* – resekce neoplázie v jedné části bez fragmentace, značky na resekátu. Hodnotí endoskopista.

*R0 resekce*- nepřítomnost neoplázie v horizontální a vertikální resekční linii. Hodnotí patolog.

*Kurativní resekce*- R0 + nepřítomnost invaze > sm1 a nepřítomnost lymfo-vaskulární invaze. Hodnotí patolog.

*Úplná lokální remise* – R0+ 1 negativní endoskopická kontrola nebo R0 vertikální/R1horizontální + nejméně 1 negativní endoskopická kontrola

Neuhaus 2014

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

SCC jícnu: Indikace k endoskopické léčbě

Absolutní:

Skupina A= m1 nebo LPM

Relativní:

Skupina B= m3 nebo sm1

Velikost: ≤ 15 mm EMR, > 15mm ESD

Chirurgická léčba nebo CHRT

Skupina C = sm2,3

Japan Esophageal Society 2002

Pozn.

---

---

---

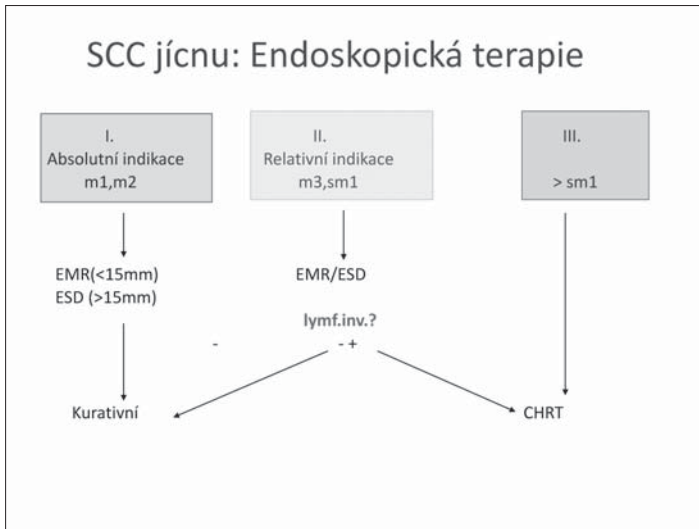
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

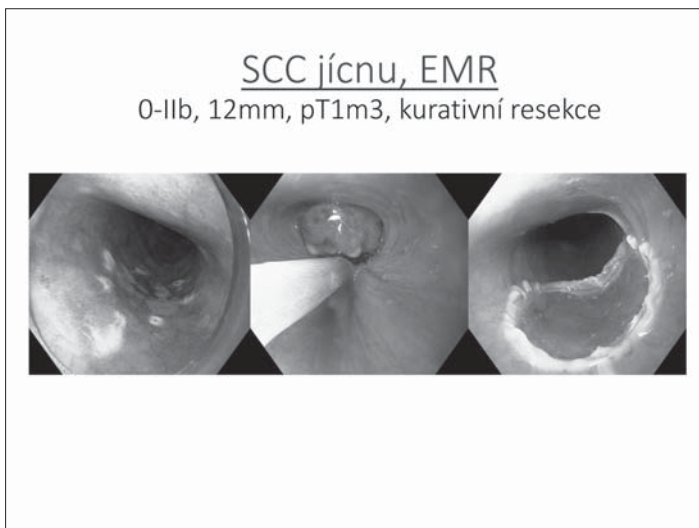
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### SCC jícnu : Výsledky a komplikace

n=102  
En bloc 95%, Lokální rekurence 0%, Perforace 0%,  
Mediastinální emfyzém 6%

n= 58  
En bloc 100%, R0 78%, perforace 6,9%

*Oyama T. et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2005*  
*Fujishiro M. et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2006*

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Barret Oesophagus Related Neoplazia (BORN):**

Riziko mts do LU

	Studie	Pacienti	Mts LU
m	14	622	1,6%
sm	5	270	23.7%
sm1		103	9.7%
sm2		71	23.9%
sm3		96	38.5%

Pozn.

---

---

---

---

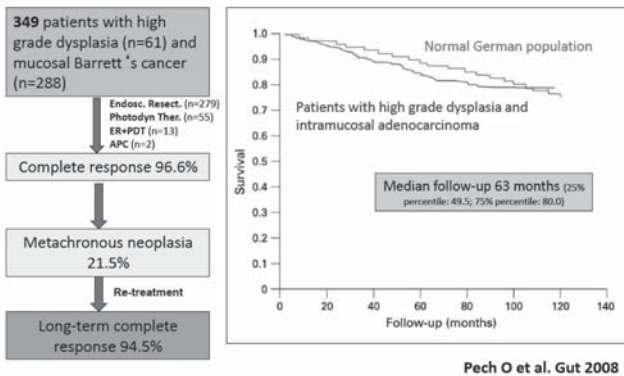
---

---

---

---

**BORN: Výsledky EMR**



Pozn.

---

---

---

---

---

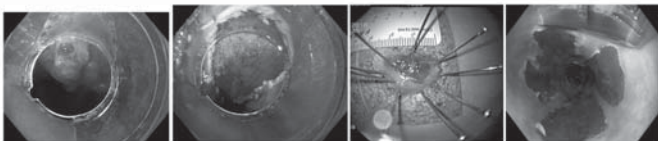
---

---

---

**Adenoca, EMR + RFA HALO 90**

0IIa+Is, 12mm, pT1m



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### EGC: Indikace k endoskopické léčbě

**„Guideline criteria“**

≤20 mm  
 Bez ulcerace  
 Dobře diferencovaný  
 Intramukózní

**„Expanded criteria“**

Dobře dif., bez ulcerace, jakékoliv velikosti  
 Dobře dif., exulcerovaný, intramukózní, <30 mm  
 Dobře dif., bez ulcerace, sm1, <30 mm  
 Nízce dif., intramukózní, <20 mm

*Japanese Gastric Cancer Asociacion 2010*

Pozn.

---

---

---

---

---

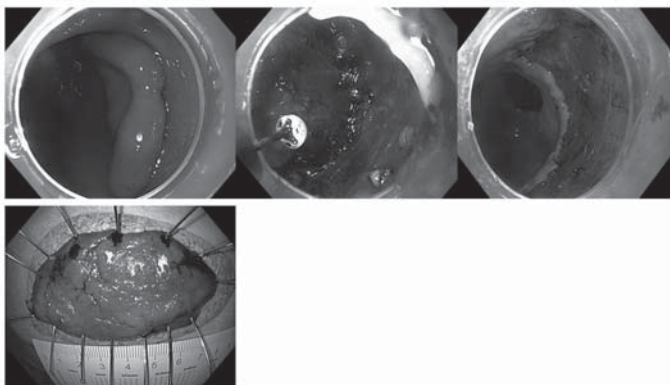
---

---

---

### Adenoca žaludku, ESD

0-IIa+IIc, 65x40mm, pT1a, kurativní resekce



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### ESD EGC v Portugalsku

2003-2013, single center, retrospective

162 patients, 195 superficial neoplasias ( 54 EMR, 141 ESD)

FU median 3,2 years

Resection rate 97%

En bloc 94%

R0 91%

Long term curative 86%

Bleeding 8%, perforation 2%

Surgery 7% ( 1% due to complications, 6% non-curative)

Nunes PP et al. Endoscopy 2014, DOI 10.1055/s-0034-1377348

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Results of endoscopic treatment in Japan (-2006): n=3788

	Curative	Curative for expanded indications				Noncur
	Dif.M.≤2cm UL-	>2cm	UL+	Undif.	sm1	
Curability	1710	708	305	58	218	789
Local.rec	0	0	0	0	1(0,5%)	-
Mts	0	1(0,15%)	0	0	2(1%)	
† ca ventr	3(0,19%)	1(0,15%)	1(0,34%)	0	2(1%)	
† celkem	13,2%	15,7%	11%	10,7%	16,4%	

JDDW, Kobe 2013

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### G-ESD v Japonsku

Kurativní resekce 80%  
 Perforace 1,2- 5%  
 Opožděná perforace 0,5%  
 Krvácení 0-15,6%

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### KRK: Indikace k endoskopické léčbě

Nízké (low-risk) riziko mts

Negativní vertikální resekcí linie  
 Hloubka sm invaze ≤ 1000 um  
 Grading G1/2  
 Nepřítomnost vaskulární nebo lymf.invaze  
 Nepřítomnost buddingu 2. nebo 3. stupně

Vysoké (high-risk)

Pozitivita kteréhokoliv z těchto kritérií

Watanebe T, Int J Clin Oncol 2012, 17:1-29  
 Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR)

Pozn.

---

---

---

---

---

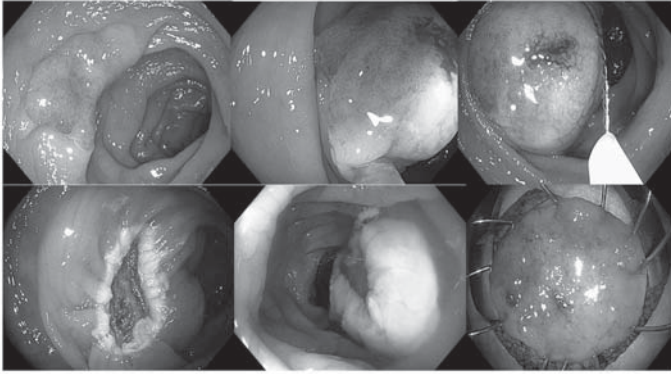
---

---

---



Pilovitý adenom, EMR  
 0IIa+IIc, 25x15mm, kurativní resekce



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

KRK: Indikace ESD

- Léze velikosti  $\geq 20$  mm, které jsou indikované k endoskopické léčbě a nelze je odstranit *en bloc* metodou EMR:
- LST-NG (zejména LST-NGPD)
- Pit pattern Vi
- Karcinom se submukózní invazí
- Velká vpáčená (depressed) léze (typ 0-IIc)
- Velká elevovaná léze podezřelá z karcinomu
- Léze se submukózní fibrózou
- Sporadické léze v terénu ulcerosní kolitidy
- Lokální recidiva po EMR

Pozn.

---

---

---

---

---

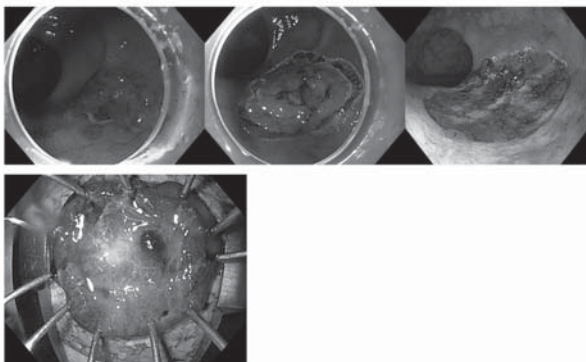
---

---

---

Adenoca rektum, ESD

0IIc+IIa, 20 mm, pT1sm1, kurativní resekce



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Výsledky kolorektální EMR/ESD  
18 japonských center, 1008 EMR, 805 ESD

Velikost (mm)	20-29	30-39	≥40
n	926	446	441
0I /IIa /IIc	382/515/29	111/323/12	48/386/7
<b>ESD/EMR</b>			
n(%)	212/714 (23/77)	257/189 ( 58/42)	336/105 (76/24)
n(%) en bloc	202/471 (95/66)	246/84(96/44)	313/11(93/10)
<b>Komplikace n(%)</b>			
Perforace	3/5 (1,4/0,7)	7/3 (2,7/1,6)	8/2 (2,4/1,9)
Opožděné krvácení	3/9 ( 1,4/1,3)	7/3 (2,7/1,6)	8/2 (2,4/1,9)

Nakajima T et al., Endoscopy 2011, 43, A1

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

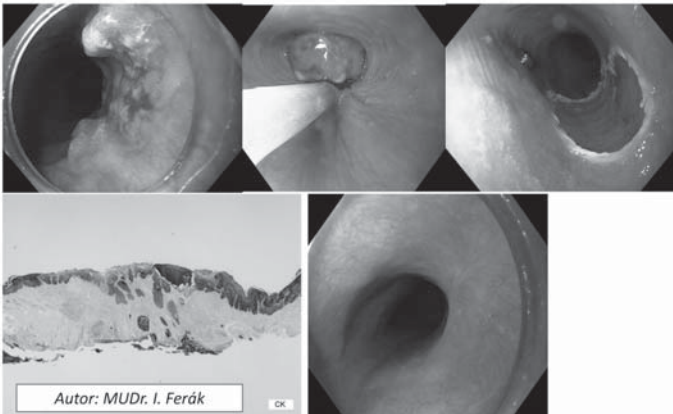
---

---

---

Nekurativní resekce

SCC, EMR, pozitivní dolní resekcční okraj



Pozn.

---

---

---

---

---

---

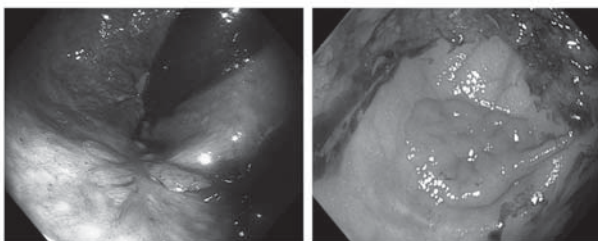
---

---

---

---

Lokální rekurentní adenom a karcinom



Pozn.

---

---

---

---

---

---

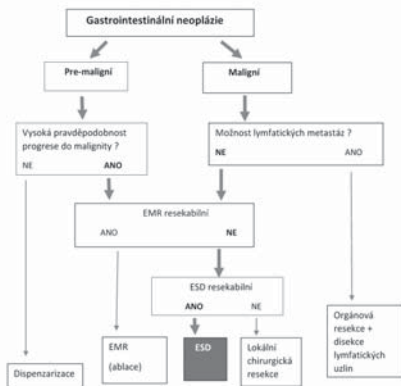
---

---

---

---

### Postavení EMR a ESD v léčbě neoplázií GIT



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Posun paradigmatu 2015

Nález časného karcinomu GIT je mimo Japonsko výjimečný  
Nález časného karcinomu GIT je zcela běžný

Všechny karcinomy musí být léčeny chirurgicky  
Slizniční a do sm1 invadující karcinomy jsou léčeny  
endoskopicky

Chirurgická léčba je jedinou nadějí, tím je obhájena průvodní mortalita a morbidita

V případech slizničních a do sm1 invadujících karcinomů je morbidita a mortalita chirurgické intervence nezdůvodnitelná

Role endoskopie je v diagnostice a polypektomii

Diagnostika je rozšířena o charakteristiku, terapie o EMR a ESD

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



# Může protonová léčba zásadně přispět v terapii malignit GIT?



**MUDr. Pavel Vitek, Ph.D.**  
Proton Therapy Center Praha

## Take home message

1. Protonová radioterapie představuje ve srovnání s radioterapií konvenční nový nástroj aplikace dávky záření, ale ne novou metodu biologické intervence.
2. Primární benefit protonové radioterapie je menší radiační zátěž nenádorových tkání, tzn. výhoda je v dozimetrii. Sekundární benefit je možnost dávkové eskalace a změna frakcionace.
3. U některých nádorů zažívacího traktu lze buď některé nebo všechny z uvedených výhod uplatnit. Jsou to nádory jícnu, pankreatu, jater, análního kanálu a pánevní recidivy, nejčastěji nádorů rekta.
4. Nemá význam prokazovat benefit protonové radioterapie formou klinických studií. „Ozařovací plán“ je dostatečný prediktivní model.

**Spoluautoři: Vítek P., Kubeš J., Vinakurau S., Ondrová B., Dědečková K.**

*Proton Therapy Center, Praha*

### Fyzikální aspekty

Absorbce energie různých typů ionizujícího záření v živé hmotě a následné biologické efekty byly detailně popsány. Protonové záření odlišují především specifika v absorpci energie, specifika v biologických efektech jsou již málo významná. Je to hlavně průběh absorpce záření pod povrchem formou Braggova peaku, jehož pozice je dána energií protonového záření. Z toho vycházejí základní výhody, jichž lze dosáhnout při aplikaci protonové radioterapie a kterými jsou:

- Vysoká konformita, tzn. aplikace předepsané dávky selektivně do určeného objemu včetně složitých geometrických tvarů, nevyjímaje tvary s konkavitami (což je markantní výhoda proti technikám IMRT).
- Nízká integrální dávka mimo cílový objem, tzn. minimální „pokrytí“ okolních tkání různými dávkami záření od nuly do maxima. Tato výhoda odlišuje protonovou radioterapii od pokročilých technik aplikace fotonového záření – tomoterapie, „cyber-knife“, „gama-knife“ a dalších, kterými lze také dosáhnout vysokou konformitu, ale integrální dávka v okolí zůstává významná. Protonové záření při absorpci charakteru Braggova peaku totiž lze aplikovat nízkým počtem svazků, v počtu obvykle do 4, často i 1.

Uvedené výhody se přirozeně mohou manifestovat primárně jako snížení rizika nežádoucích efektů vycházejících z poškození nenádorových tkání (kterých je většina, ale nejsou to všechny). Navíc lze dosáhnout ještě nejméně dva další sekundární přínosy:

- Při snížení rizika nežádoucích efektů lze zvyšovat aplikovanou dávku záření a dosáhnout vyšší protinádorovou účinnost.
- Při nižším riziku nežádoucích efektů lze měnit frakcionaci radioterapie a měnit (krátit) celkovou dobu ozařování, se všemi pozitivními konsekvencemi.

Připustíme-li shodný mechanismus biologického efektu energie předané fotonovým nebo protonovým zářením na molekulární úrovni, je patrné, že protonové záření není žádná nová léčebná intervence, ale pouze nový nástroj, jak biologický efekt záření dosáhnout. Na jedné straně není nutné prokazovat účinnost žádné nové metody zásahu do biologie, naproti tomu je vhodné prokázat, proč je prospěšné snižovat riziko nežádoucích efektů.

Radioterapie, bez ohledu na zdroj záření, se v oblasti gastrointestinálního traktu uplatňuje jen u některých primárních lokalizací – nádorů jícnu, žaludku, pankreatu, rekta a anu. V lokalizaci pankreatu se uplatňuje jen v indikaci paliativní.

Benefit, který přináší protonová radioterapie, závisí na efektivních dávkách, anatomické konfiguraci rizikových tkání v okolí nádoru, rizikových oblastech pro lokální progresi a lymfatické šíření.

Protonová radioterapie má výhodu proti standardnímu ozáření u vybraných onemocnění v následujících souvislostech:

- Nádory jícnu. Ozařovaný objem je dán rozsáhlou oblastí elektivně ozařovaných lymfatik, která svou velikostí obvykle několikanásobně přesahuje rozměry primárního nádoru. Nejčastější indikace je předoperační ozařování. Snížení integrální dávky v plicích snižuje perioperační morbiditu (1-5).
- Nádory pankreatu. Ozařovaný objem je dán geometricky složitou oblastí spádových lymfatik, naléhající na rizikové orgány – játra, ledviny, míchu, tenké střevo. Přítomnost radiofragilních struktur až do zavedení technik IMRT omezovala možnosti radioterapie v dávkách i rozsahu ozařovaného objemu. Dozimetrická výhoda umožňuje při dodržení dávkových limitů v rizikových orgánech aplikovat účinnou dávku do cílového objemu včetně spádových lymfatik. To je zásadní rozdíl proti technikám fotonové radioterapie, které se obvykle omezí jen na ozáření pankreatu s lemem (6,7). Dále lze u nádorů pankreatu dosáhnout určitou dávkovou eskalaci a zvýšit dávkový ekvivalent proti maximu dosažitelnému při fotonové radioterapii technikou IMRT (8). Protonová radioterapie se zatím uplatnila v léčbě nádorů pankreatu, pooperační i samostatné, na úrovni klinických studií (9-11).
- Nádory análního kanálu. Ozařovaný objem zahrnující spádová lymfatika je geometricky složitý, naléhá na rizikové orgány, zejm. tenké střevo. Toxicita, časná i pozdní, je limitující pro fotonovou radioterapii. Přínos dávkové eskalace je možný, ale zatím nebyl prokázán.
- Nádory jater – hepatom. Cílené ozáření ložiskového nálezu v játrech v konceptu podobném „radiochirurgii“ dosahuje dlouhodobé efekty. Protonové ozařování lze využít i jako „abridging“ terapii v transplantačním programu nebo před resekčním výkonem. Referovaný poměr bezpečnost/účinnost je nad očekávání příznivý (12,13). M.j. protonová terapie narušuje dosavadní mýtus neléčitelnosti primárních nádorů jater radioterapií obecně.
- Reradiace relabujících nádorů v presakrální krajině, nejčastěji nádorů rekta. Reradiace vyžaduje maximálně selektivní zásah nádoru a šetření okolních tkání. Pak lze eskalovat dávku, což je u fotonové reradiace vždy obtížné.

Naproti uvedeným nádorovým onemocněním gastrointestinálního traktu stojí ta, u nichž významný benefit protonové radioterapie dosáhnout nelze. Také lze uvést souvislosti:

- Nádory rekta. Předoperační ozařování se dávákuje do submaximálních dávek, rizika toxicity jsou nízká. Výhoda protonové radioterapie je malá.
- Nádory žaludku. Nestabilní konfigurace žaludku, pahýlu žaludku nebo poresekčního lůžka a navíc potenciální vzduchová náplň neumožňují spolehlivou aplikaci protonové záření do ozařovaného objemu podle ozařovacího plánu.
- Nádory žlučových cest. Přestože geometrická konfigurace nádorových a okolních radiofragilních tkání by umožnily využít výhody protonové radioterapie, jsou tato onemocnění natolik refrakterní, že by přínos ozařování byl zanedbatelný.

### Co podporuje protonovou radioterapii?

Z výše uvedeného přehledu je patrné, že protonová radioterapie přichází jako nástroj aplikace účinné dávky záření do cílového objemu primárně s nižším rizikem časných i pozdních nežádoucích efektů (všechny indikace), sekundárně s možností zvýšení účinnosti dávkovou eskalací (nádory pankreatu, hepatom), úpravy frakcionace a zvýšení compliance ze strany nemocného (nádory pankreatu), event. rozšíření ozařovaného objemu (nádory jícnu). U každé moderní radioterapie lze využít zásadní výhodu – vždy se vytváří dokonalý prediktivní model ozáření – ozařovací plán. Ten sám o sobě dokladuje výhodu nebo ekvivalenci při srovnávání metod ozařování.

Je vše uvedené dostatečný argument pro indikaci protonové radioterapie? Pravděpodobně ano, nicméně v době, kdy se dodržují zásady „evidence based medicine“ – EBM (a někdy jako argument i zneužívají), může vzniknout požadavek, nechtě je prokázáno, že všechny přínosy protonové radioterapie mají výstup i v parametrech účinnosti radioterapie typu podílu klinických odpovědí, doby do relapsu, délky přežívání bez relapsu, celkové doby přežívání apod. Podstatně méně se v rámci EBM objevuje požadavek prokazovat přínos protonové radioterapie v parametrech tolerance terapie a s ní souvisících parametrech kvality života. Z prostého důvodu – tyto parametry se o něco obtížněji měří a vyhodnocují. Leč právě v nich parametrech mnoho přínosů protonové radioterapie spočívá. Často se poukazuje i na ekonomickou náročnost protonové radioterapie. Zde by diskuse naplnila objem dalšího podobného sdělení. Bohužel vyhodnocení ekonomického přínosu léčby v parametrech účinnosti a tolerance v souvislosti s náklady (kupř. parametry „QALY“, „LYG“) je ještě obtížnější a v našem systému jsme na něj minimálně připraveni. Přesto hodnocení ze zahraničí svědčí o „levných QALY“, které produkuje protonová radioterapie ve srovnání s jinou onkologickou léčbou.

Na podporu protonové radioterapie lze navrhnout algoritmus – důvěřovat modelu (ozařovacímu plánu), realizovat terapii, hodnotit výsledky. Z podobného vychází i doporučení americké společnosti pro radiační onkologii „ASTRO“ z roku 2014 (14). Vydává seznam diagnóz resp. seznam nádorových onemocnění definovaných typem a rozsahem postižení, u nichž je očekáván benefit protonové radioterapie ve srovnání s fotonovou. Seznam zahrnuje 2 skupiny diagnóz. 1 – diagnózy, u nichž je benefit protonové radioterapie již dostatečně prokázán (m.j. všechny solidní nádory v pediatrii). 2 – diagnózy, kde je třeba dále benefit prokazovat sběrem dat. ASTRO také doporučuje protonovou léčbu v obou skupinách k úhradě ze zdravotního pojištění (ve skupině 1 nebo 2 také najdeme všechny diagnózy diskutované v tomto přehledu).

Suma summarum: I u nádorových onemocnění zažívacího traktu jsou indikace radioterapie, kde všechny fyzikální předpoklady i dozimetrie nasvědčují tomu, že realizované protonové ozáření má klinickou výhodu. U jiných indikací nikoliv a protonové ozáření se neindikuje. Pokud lze za dostatečnou podporu protonového ozáření považovat model, ozařovací plán, není dále o čem diskutovat. Pokud máme řešit otázku, zda výhoda daná ozařovacím plánem má výstup v klinických parametrech, bude třeba ještě vynaložit hodně námahy, možná zbytečné. A ve finále možná zjistíme to, co by mělo být uvedeno hned na počátku a co má dost daleko k odbornému argumentu. Dosáhnout všemi dostupnými prostředky snížení dávek záření v nenádorové tkáni předepisuje i zákon: Předpis č. 410/2012 Sb., §2, písm. C. Nicméně přínos protonové radioterapie je lépe hledat v argumentech věcných, výše uvedených.



## Literatura

1. Ling T.C., Slatter J.M., Nookala P., Mifflin R. et al., Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Proton and 3D Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for Reducing Perioperative Cardiopulmonary Complications in Esophageal Cancer Patients, *Cancers* 2014; 6: 2356-2368
2. Lloyd S., Chang B.W., Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer, *J. Gastrointest. Oncol.* 2014; 5:156-165
3. Chang J.Y., Li H., Zhu R., Liao Z. et al., Clinical Implementation of Intensity Modulated Proton Therapy for Thoracic Malignancies, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90:809-818
4. Wang J., Wei C., Tucker S.L., Myles B. et al., Predictors of Postoperative Complications After Trimodality Therapy for Esophageal Cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86:85-891
5. Echeverria A.E., McCurdy M., Castillo R., Bernard V. et al., Proton Therapy Radiation Pneumonitis Local Dose-response in Esophagus Cancer, *Radiother. Oncol.* 2013; 106:124-129
6. Kozak K.R., Kachnic L.A., Adams J.A., Crowley E.M. et al., Dosimetric feasibility of hypofractionated proton radiotherapy for neoadjuvant pancreatic cancer treatment, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68(5): 1557-1566
7. Fokas E., Eccles C., Patel N., Chu K.-Y., Comparison of four target volume definitions for pancreatic cancer, *Strahlther. Onkol.* 2013; 189:407-416
8. Nichols jr. R.C., George T.J., Zaiden R.A., Awad Z.T. et al., Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity, *Acta Oncologica* 2013; 52:498-505
9. Hong T.S., Ryan D.P., Borger D.R., Blaszkowsky L.S. et al., A phase 1/2 and biomarker study of preoperative short course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine followed by early surgery for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89:830-838
10. Takatori K., Terashima K., Yoshida R., Horai A. et al., Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer, *J. Gastroenterol.* 2014; 49:1074-1080
11. Terashima K., Demizu Y., Hashimoto N., Jin D. et al., A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis, *Radiother. Oncol.* 2012; 103:25-31
12. Bush D.A., Kayall Z., Grove R., Slater J.D. et al., The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A phase 2 prospective trial, *Cancer* 2011; 117:3053-3059
13. Nakayama H., Sugahara S., Tokita M., Fukuda K. et al., Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma, *Cancer* 2009; 115:5499-5506
14. <https://www.astro.org/News-and-Media/News-Releases/2014/Proton-Beam-Therapy-Model-Policy-issued-by-ASTRO.aspx>



PROTON  
THERAPY  
CENTER

**Může protonová radioterapie zásadně přispět v léčbě malignit gastrointestinálního traktu?**  
(Vítek P., Kubeš. J., Vinakura S.)



Pozn.

---

---

---

---

---

---

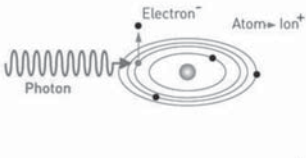
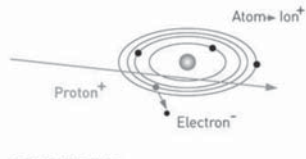
---

---

---

---

### Mechanismus efektu protonu vers. fotonu - idem

PHYSICAL EFFECTS	BIOLOGICAL EFFECTS
 <p>Photon</p> <p>Electron<sup>-</sup></p> <p>Atom ⇒ Ion<sup>+</sup></p>	<p>Formation of radicals within the cytoplasm</p> $\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Photon}} \text{H}_2\text{O}^+ + \text{e}^-$ $\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$ $\text{e}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H} + \text{OH}^-$ <p>↓</p> <p>Damage to DNA</p> <p>↓</p> <p>Biological effects on all cells</p>
 <p>Proton<sup>+</sup></p> <p>Electron<sup>-</sup></p> <p>Atom ⇒ Ion<sup>+</sup></p>	
ALTERNATIVE	IDENTICAL

Pozn.

---

---

---

---

---

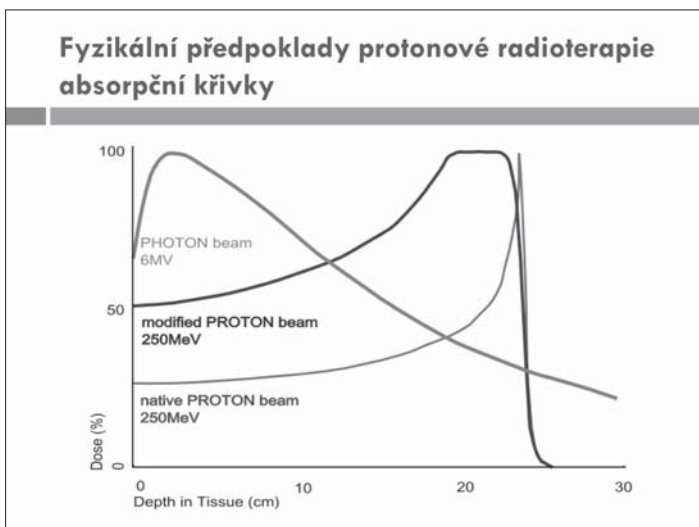
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Proč protony?**  
 - protože mají Braggův peak a konečný dolet ve tkáni  
 - protože mají obdobnou RBE jako fotony

Braggův peak je závislý na energii  
 Tuto energii je možno přesně regulovat

RBE konstantně 1.1  
 RBE se zvyšuje v posledních 2 mm doletu

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Fotonová vers. protonová RT ca pankreatu**

Studie	Dávka, frakcionace	Chemo	Výsledky	Pozn.
ESPAC (2004)	40 Gy (20x2)	5-FU	Negativní studie	Poop.
SFRO FFCD (2009)	50 Gy (25x2)	gem	50% PR (1 x CR)	Preop.
ECOG 4201 (2011)	50,4 Gy (28x1,8)	gem	OS 9,2 vers. 11,1 měs.	gem vers. RT+gem
Terashima (2012)	67,5 Gy(E) (25x2,7)	gem	1 roční přežívání 78,8%	Inop., lokálně pokročilé
Abigail (2013)	54 Gy(E)	gem	1 roční přežívání 97%	Inop., lokálně pokročilé

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Lymfatické uzliny v riziku postižení**

Riziko postižení LU při ca pankreatu

- Zadní pankreatikoduodenální 37%
- Suprapankreatické 25%
- Infrapancreatické 24%
- Lig. hepatoduodenale 18%
- Horní mesenterické 10%

Brunner T.B. et al. Definition of elective target volume in DCPH  
 Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005; 62:1021

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Dodržení „dose constraintů“ u techniky IMPT**

<input type="checkbox"/> Duodenum	$D_{\text{mean}}$	45,8 CGE
<input type="checkbox"/> Játra	$D_{\text{mean}}$	1,5 CGE
<input type="checkbox"/> Pravá ledvina	$D_{\text{mean}}$	5,5 CGE
<input type="checkbox"/> Levá ledvina	$D_{\text{mean}}$	7,0 CGE
<input type="checkbox"/> Mícha	$D_{\text{max}}$	39,2 CGE
<input type="checkbox"/> Žaludek	$D_{\text{mean}}$	6,5 CGE

Pozn.

---

---

---

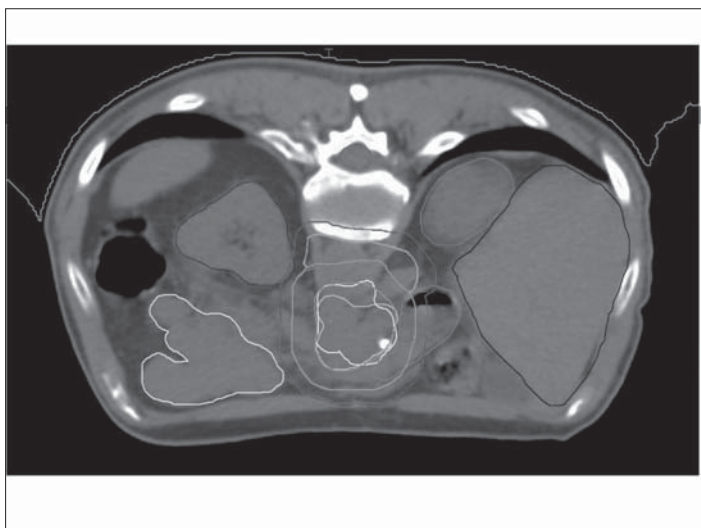
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

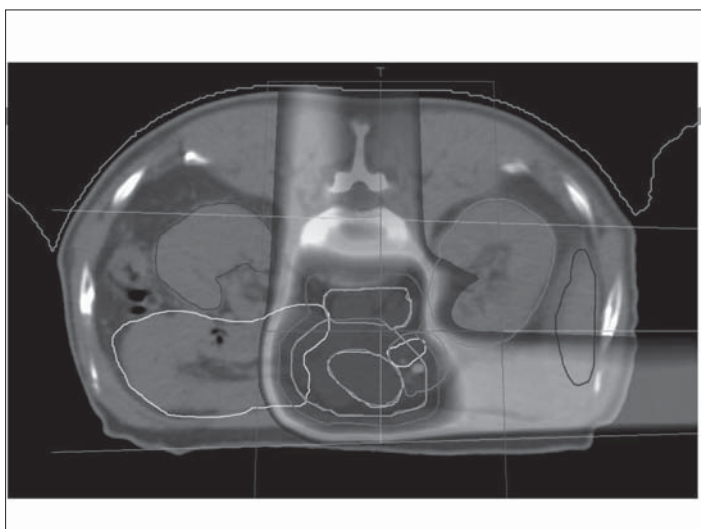
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

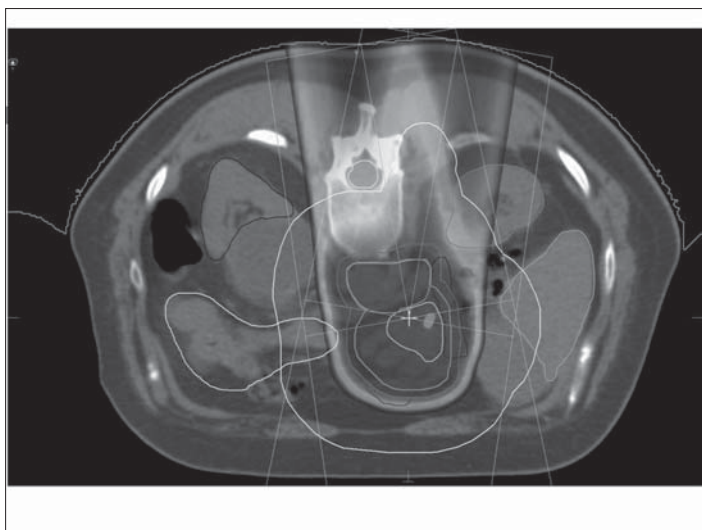
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

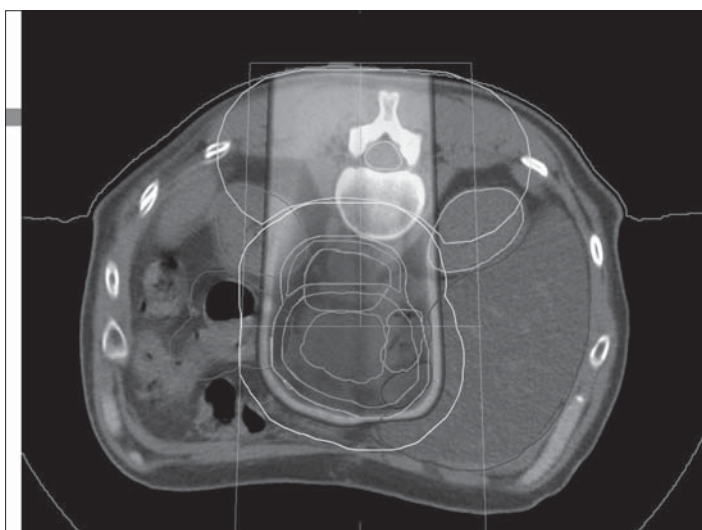
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

#### Ca pankreatu a protonová radioterapie

- Možnosti ve všech oblastech nejistoty
  - Dávková eskalace
  - Hypofrakcionace
  - ENI
  
- Kombinace s chemoterapií možná
  
- Trvání léčebné odpovědi ???

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Primární hepatom (HCC)

Metoda	Přežívání	Přežívání bez rekurence
Resekce	5 let 30%-70%	5 let 30%
Transplantace	4 roky 85%	4 roky 95%
Ablační metody	5 let 40%	-----
Sorafenib	medián 10,7 měs.	-----
PBT	5 let 40%-55%	

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Limity radioterapie u HCC

- Akutní toxicita – akutní radiační gastritida a enteritida
- Chronická toxicita – RILD (Radiation Induced Liver Disease)**
  - „Consequential late effect“
  - 2 týdny – 4 měs. po RT
  - Rizikový terén: Hepatitida B, cirhóza CTP B, trombóza porty, dávka nad 30 Gy.

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Protonové ozáření u HCC

- Více než 20 let (Tsukuba od 1983)
- Dávky do 70-80 Gy
  - Frakcionace od 2Gy/d po 1x24 Gy, nejvíce 3-6 Gy/d
- Minimální toxicita- RILD není referován (!?!).**
- Dose constraint  $V_{30Gy} < 25\%$  s rezervou dodržen.
- Reiradiace možná v periferních oblastech
- RT možná u rozměrného nálezu, v cirhóze, CTP do „C“, při ascitu apod.
- 5-leté přežívání 56%, 5-letý RFI > 80%(?).

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

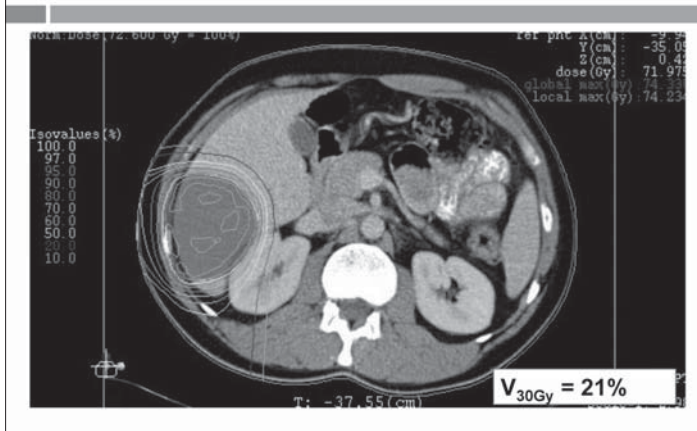
---

---

---



### Izodózní plán hepatomu



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Protonová radioterapie – ca jícnu

- Dominantní šíření lymfatiky.
- „Skip“ metastázy.
- Objem elektivně ozařovaných uzlin daleko přesahuje objem primárního tumoru.

Pozn.

---

---

---

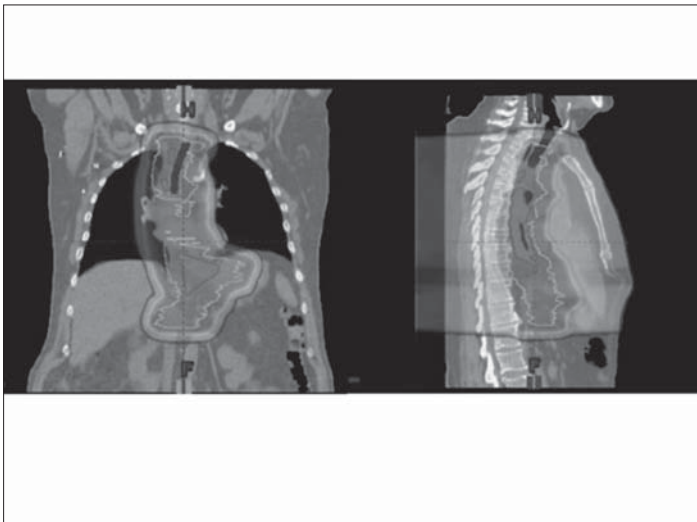
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

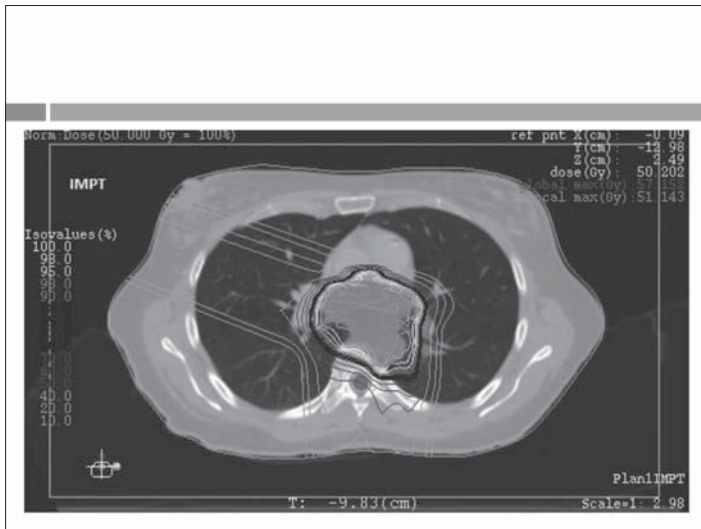
---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

---

---

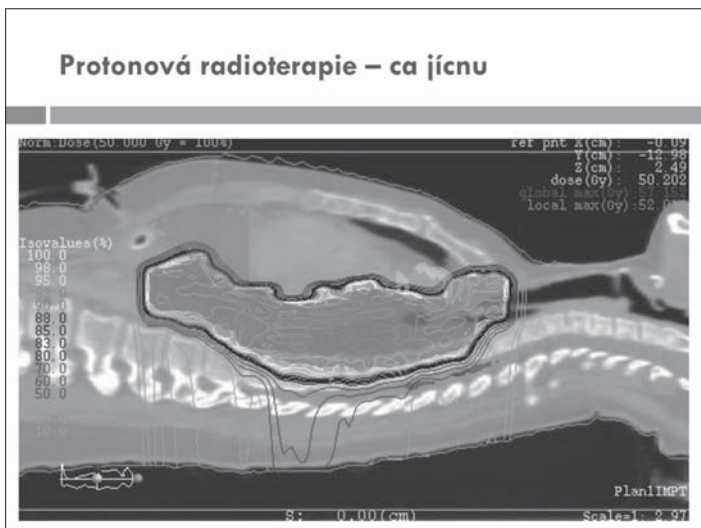
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

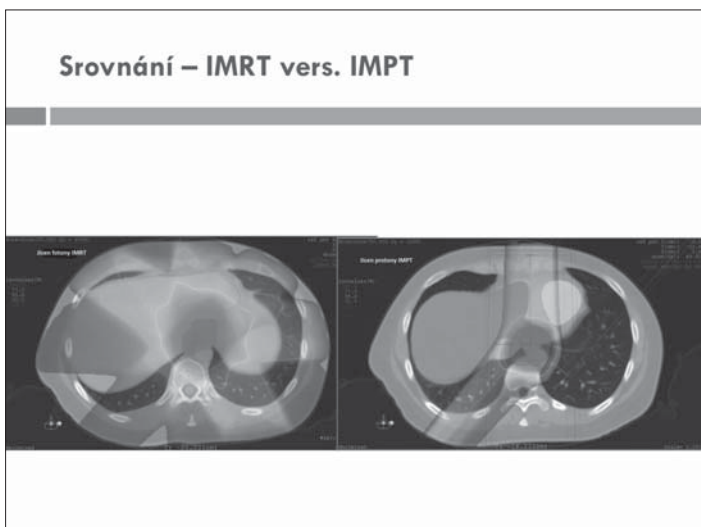
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Co je to QALY? Aneb debata o ceně života v závislosti na jeho kvalitě začíná...

TOMÁŠ DOLEŽAL / 9.1.2012 / AKTUALITY / PERMALINK

Minulý týden ministr zdravotnictví v HN uvedl, že chce začít poměřovat přínos a náklady nových léčebných postupů a o způsobu léčby pacienta by tak v blízké budoucnosti neměl rozhodovat pouze lékař a aktuální možnosti medicíny, ale také stát. „Vůbec poprvé se zde stanoví něco jako cena lidského života,“ píše HN. Toto vyjádření je ovšem velmi populistické a zavádějící. Jen [...]

READ FULL STORY

0 COMMENTS

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studie ekonomické efektivity?

- Větší podíl modelování
- Není nutné rovnat podmínky randomizací
- Vycházejí z praxe lege artis
- Vycházejí z přesného sběru dat
  
- Praxe předchází informací.  
(U studie bezpečnost/účinnost je to naopak.)

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Protonová radioterapie Náklady nebo úspory??

- Úspora to není.
- Náklady zvýšené jsou.
  
- Zdravotní přínos jednoznačný (randomizace netřeba)
- Ekonomické analýzy – jednoznačné  
„levný QALY“ (levnější než s biologickou terapií)

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**„Take home message“ o protonové RT**

- Nový nástroj - ne nová metoda
- Výhoda - primárně v dozimetrii, sekundárně eskalace, frakcionace
- Uplatnění – jícn, pankreas, hepatom, anus, presakrální reradiace
- Benefit nedokazovat studií, plán (model) stačí

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



# Současný náhled na rozsah resekce u malignit GIT (mimo kolorektální)



**MUDr. Martin Loveček, Ph.D.**  
I. chirurgická klinika, FN Olomouc

## Take home message

1. Chirurgická léčba solidních nádorů zažívacího traktu je klíčovou součástí multimodální léčby lokalizovaných či regionálních stádií těchto onemocnění.
2. Jedním z hlavních principů je dosažení dostatečných čistých resekčních linií, tedy stavu R0 resekce, byť v některých případech (zejména u karcinomu slinivky) je akceptovaná a někdy i jediná možná resekce R1.
3. Nejčastějším místem metastáz jsou regionální lymfatické uzliny, jejichž postižení představuje významný prognostický faktor.
4. Adekvátní lymfadenektomie představuje nezbytnou součást chirurgického výkonu pro přesné určení stadia onemocnění a regionální kontrolu onemocnění.
5. V určitých indikacích (slinivka, žlučové cesty) jsou žilní resekce nezbytnou součástí výkonů pro docílení R0 resekce, pokud jsou prováděny v souladu s multioborovou indikací a neovlivňují **zásadně** morbiditu a mortalitu výkonu.
6. Arteriální resekce nejsou považovány za standard, slibné jsou rozšířené resekce pankreatu.

**Spoluautoři: MUDr. Radek Vrba, PhD., Doc. MUDr. René Aujeský, CSc., MUDr. Mgr. Pavel Skalický, PhD., prof. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.**

I. chirurgická klinika FN Olomouc

### Hlavní cíl chirurgie primárních solidních nádorů je:

- docílení **lokální kontroly nádoru** (eliminace nádorového procesu tak, aby byla minimalizována možnost vzniku lokální rekurence)
- jeden z hlavních principů chirurgické léčby je zajištění dostatečných nádorem **nepostižených resekcí okrajů** – R0 resekce, riziko lokální rekurence se jednoznačně zvyšuje, pokud není dosaženo čistých resekcí okrajů
- regionální lymfatické uzliny jsou nejčastějším místem metastáz solidních tumorů. Postižení lymfatických uzlin představuje významný prognostický faktor. Jejich odstranění je nezbytné pro stanovení stadia a zároveň poskytuje **regionální kontrolu** nádorového onemocnění (1).

Obecná kritéria neresekability jsou vzdálené metastázy a postižení mimoregionálních uzlin a celkový stav pacienta.

### Osnova:

Nádory jícnu

Nádory ezofagogastrického přechodu

Nádory žaludku

Nádory duodena a tenkého střeva

Nádory jater

Nádory extrahepatálních žlučových cest a žlučníku

Nádory pankreatu

### Nádory jícnu

Obecné informace: Narůstá incidence adenokarcinomu v dolním jícnu a klesá incidence spinocelulárního karcinomu jícnu. Způsob a rozsah léčby je však identický. Lokalizované onemocnění se vyskytuje ve 22% všech případů, regionální (postižení celiackých, mediastinálních, supraklavikulárních uzlin) se zjišťuje cca v 30%. Cílem léčby je kurativní postup, chirurgická resekce je nejpodstatnější součástí multidisciplinární léčby u lokalizovaného a regionálního onemocnění. Primární resekce: (ezofagektomie, lymfadenektomie), jako hlavní způsob chirurgické léčby, je indikována u pacientů ve stadiu T1N0M0 a T2N0M0.

Ezofagektomie navazuje na neoadjuvantní chemoterapii či chemoradioterapii u pacientů s tumory hrudního jícnu či ezofagogastrické junkce postihující celou tloušťku stěny – T3 – s/bez regionálního uzlinového postižení. Selektovaní pacienti s T4 onemocněním a s invazí do lokálních struktur (perikard, pleura, bránice), pokud je možná en block resekce, mohou být indikováni k resekci za předpokladu absence metastatického postižení jiných orgánů.

Relativní kontraindikace: pokročilý věk, komorbidity.

### Operační postupy:

- **Krční jícen** – nádory krčního jícnu jsou ve většině léčeny primárně chemoterapií či radioterapií.

Chirurgická resekce, pokud je indikována, obvykle vyžaduje odstranění části hltanu, hrtanu, štítnou žlázu, část proximálního jícnu. Tento složitý třífázový výkon vyžaduje krční, hrudní a břišní přístup a permanentní terminální tracheostomii. Bilaterální radikální krční disekce je součástí výkonu. Indikace k tomuto výkonu je výsledkem multioborové indikace.

Pokud je možné zachovat horní jícnový svěrač, pak je možná ezofagektomie jako tříincizní výkon (krční, hrudní a břišní) s ezofagogastrickou anastomózou a s mediastinální a břišní lymfadenektomií, hrudní část může být provedena pod přímou kontrolou torakoskopicky.

- **Hrudní jícen**

Tumory střední a horní třetiny obecně vyžadují totální ezofagektomii pro riziko submukozních skip lézí. Buď transhiatální nebo lépe tříincizní ezofagektomie (pro horní třetinu).

- Transhiatální – krční incise, laparotomie – hrudní část je však naslepo nebo lépe pod torakospickou kontrolou – zde je ovšem riziko provedení jen limitované lymfadenektomie.
- Transtorakální ezofagektomie (Ivor-Lewis) z přístupu z laparotomie a torakotomie – nevýhoda – limitace v proximální resekcí linii a anastomóze v hrudníku + limitované lymfadenektomii.
- Adekvátně radikální je tříincizní výkon, ezofagektomie z torakotomie, torakoskopicky, lymfadenektomie, krční či hrudní anastomóza, laparotomická fáze s lymfadenektomií.

**Lymfadenektomie:** Problematika rozsahu lymfadenektomie je stále diskutována. Požadovaný počet uzlin není zcela jasný. Nejméně 12 lymfatických uzlin je vyžadováno dle aktuální národní onkochirurgické literatury z mediastinální a abdominální oblasti (malá křivina, celiacké, suprapankreatické) (2). Multicentrická studie z roku 2008 (Peyre CG, DeMeester T) poukazuje na jediný prediktor přežívání, který může být ovlivněn chirurgem právě počet odebraných uzlin. Je nezávislým prediktorem přežívání vedle hloubky invaze tumoru a počtu postižených uzlin. K maximalizaci výsledků chirurgické resekce je požadováno 23 uzlin (3).

Obecně se udává u N negativních pacientů čím více odebraných uzlin, tím lepší přežívání (4). Mnoho high-volume center rutinně provádí en-block ezofagektomii a dvoukompartmentovou lymfadenektomii (mediastinum, abdominální oblast) pro lepší lokoregionální kontrolu. Zastánci rozšířené lymfadenektomie poukazují na vztah celkového počtu uzlin a prognózy – rozšířená lymfadenektomie – 5yr SR 51%, 88% pro uzliny negativní, a 33% pro uzliny pozitivní (80 pac.) (5).

Rozsah lymfadenektomie tak může ovlivnit finální stadium onemocnění (stage migration), zejména u uzlin z oblasti zvrátěného nervu.

### **Nádory ezofagogastrické junkce EGJ (kardie, abdominálního jícnu)**

Podle lokality tumoru (kardie – 5 cm pod kardií) a vztahu ke kardii samotné se určuje léčebná strategie. Tumory infiltrující kardii se řadí k nádorům jícnu, tumory bez infiltrace kardie k nádorům žaludku. Klasifikace nádorů této oblasti vychází ze Siewertovy klasifikace do 3 kategorií. Bez ohledu na typ a operační přístup je vyžadována kompletní resekce (R0) a distální bezpečnostní hranice 4 cm od tumoru na žaludku a proximálně 5 cm na jícnu a resekce nejméně 15-ti lymfatických uzlin (6,7). Rozsah jícnové resekce (transhiatální) může být nedostatečný při tumoru distálního jícnu (Siewert I), proto pro tyto tumory transhiatální postup není akceptován (dosažení adekvátní negativní proximální resekcí linie).

**Siewertova klasifikace:** typy I-III a podle typu rozsah operací:

Siewert I: transtorakální en-block ezofagektomie s parciální gastrektomií s dvoukompartmentovou lymfadenektomií (hodnocení stadia, hodnocení odpovědi na neoadjuvanci), minimální ovlivnění morbidit a mortality. Alternativou může být transhiatální přístup, patrně je však limitovaná možnost adekvátní lymfadenektomie a riziko nedodržení 5 cm bezpečnostní hranice na jícnu.

Siewert II a III: totální gastrektomie s transhiatální resekcí distálního jícnu s lymfadenektomií distálního mediastina a rozšířená lymfadenektomie kolem a. hepatica, a. gastrica sinistra a a. lienalis + slezinný hilus (8).

### **Nádory žaludku**

Prognóza u karcinomu žaludku se za poslední 2 desetiletí zlepšila – celkové přežití 1975–1977 z 15 % vzrostlo 2001–2007 na 27%. Incidence a mortalita klesá. Charakteristická je změna distribuce z antra a těla spíše do subkardiální oblasti a EGJ. Proximálnější léze jsou agresivnější, mají horší prognózu než distální tumory.

Volba typu operace záleží na lokalizaci tumoru na žaludku, klinickém stadiu, histologickém typu a též věku a stavu pacienta. Hlavní rozhodování je mezi TGE (totální gastrektomií) a parciální – subtotální resekcí a v rozsahu lymfadenektomie. TGE je prováděna spíše pro léze proximálněji lokalizované (horní třetina) žaludku, zatímco distální resekce žaludku (s přílehlými uzlinami) bývají dostatečné pro tumory v distálních 2/3. Velké léze uprostřed žaludku, nebo infiltrativní léze (linitis plastica) spíše vyžadují TGE.

Tumory proximálního žaludku neinvadující EGJ jsou léčeny jako žaludeční provedením TGE, nebo proximální subtotální gastrektomie. TGE je však preferována, subtotální je oprávněna případně pro starší nemocné s vyšším operačním rizikem. Optimální rozsah lymfadenektomie je stále diskutován. Některé studie neprokázaly celkový benefit v přežívání u skupiny s D2 lymfadenektomií oproti D1, vyšší morbidita a mortalita je jasněji spojena se splenektomií a distální pankreatektomií provedené v zájmu kompletní disekce uzlin tedy D2.

Aktuální holandská studie však ukazuje že cancer specific mortality rate je signifikantně nižší u nemocných s D2 lymfadenektomií než D 1 (9). Opět D2 lymfadenektomie má vyšší morbiditu a mortalitu než D1.

Doporučením tedy je, že D2 lymfadenektomie je vhodnější než D1 u kurativní resekce (stupeň 2B), agresivní uzlinové resekce by měly být prováděny ve vybraných centrech s akceptovatelnou nízkou morbiditou a mortalitou. Perioperační mortalita by měla být menší než 2% a resekce pankreatu a sleziny, pokud není přímá invaze tumoru, by neměly být rutinně prováděny.



U D3 PAND (periaortic nodal dissection) oproti D2 nebylo prokázáno lepší přežití, ale je vyšší perioperační morbidita. Opět platí čím více odebraných uzlin jak NO tak N+ pozitivních, tím delší přežívání (10).

### Nádory duodena a tenkého střeva

Adenokarcinomy, karcinoidy, stromální tumory a lymfomy postihují tenké střevo a duodenum. U lokalizovaných tumorů D I a D II je pravostranná pankreatoduodenektomie (DPE) doporučena spíše než segmentální resekce. U tumorů D III a D IV je segmentální resekce vhodnější nežli DPE pokud je možné zajistit čisté resekční okraje a je srovnatelná morbidita s mortalitou. Největší série Mayo Clinic 68 pacientů s tumorem duodena, 50 DPE nebo TPE, 18 limitovaná resekce – 5-ti leté přežití 51%/61%. Adenokarcinomy postihující jejunum nebo ileum by měly být léčeny širokou excízi tumoru a přilehlé tkáně v riziku šíření. Rozsah lymfadenektomie je limitován lokalizací tumoru ve vztahu k AMS. Pravostranná hemikolektomie je indikována v případě tumoru distálního ilea. 65-76% pacientů s tumory tenkého střeva jsou bez vzdálených metastáz a potenciálně resekabilní. Kolem poloviny z nich má postižení regionálních uzlin. Obecně 5-year survival rate je horší u adenokarcinomu tenkého střeva než KrCa u tumorů podobného stadia. Postižení uzlin je jeden z nejsilnějších prediktorů dlouhodobého přežití, 5-year cancer specific survival pro N-pozitivní je 12-50%. Resekce jaterních metastáz u adenokarcinomu tenkého střeva je přijatelný postup u selektovaných pacientů s potenciálně resekabilními jaterními metastázami (R0 resekce na střeve, lymfadenektomie, nepřítomnost extrahepatálních metastáz).

Karcinoidy – indolentní průběh, příznivější prognóza – široká en-block resekce včetně klínovité resekce mesenteria a lymfadenektomie při jakékoliv velikosti karcinoidu tenkého střeva oproti lokalizovanému karcinoidu apendixu do 2 cm bez invaze do mesenteriola, cév a uzlin – appendektomie adekvátní.

GIST, leiomyosarkomy – lymfadenektomie není vyžadována.

### Nádory jater

Resekce jater jsou prováděny nejčastěji pro maligní tumory (primární – HCC, cholangiokarcinom, sekundární).

Předoperační rozvaha je prováděna na základě zobrazovacích metod k určení lokalizace, potenciálních okrajů resekce, rozsahu resekce a očekávaného objemu funkčního jaterního parenchymu po resekci (posouzení funkčního stavu parenchymu). FLR <20% – resekce nedoporučena pro riziko selhání jater, úmrtí – tím větší pokud je cirhóza, steatofibróza... FLR musí být vyšší). Pacienti s poruchou funkce jater, (cirhóza, nonalkoholická steatohepatitida (NASH), chemoterapií navozená) – nejsou kandidáty pro rozsáhlé jaterní resekce.

Pokud je FLR <20% je doporučena embolizace portální žíly předoperačně. PVE zlepšila přežití a redukovala pooperační jaterní selhání u extenzivnějších resekcí.

U maligních jaterních lézí bezpečnostní lem nejméně 1 cm, pokud je možný, je považován za vhodný. V high volume centrech je požadována mortalita 1-3%, vyšší je u nemocných s jaterním onemocněním. U pacientů bez jaterního postižení a s minimálními komorbiditami je jaterní selhání po limitované resekci s dostatečným FLR velmi zřídka. Přežití závisí na typu onemocnění, pro které je výkon prováděn.

Rozsah resekce, typ resekce – lokalizace léze, možnost adekvátního FLR, tumor negativní okraje (nejlépe 1 cm): Wedge resekce (neanatomické) a anatomické: segmentální resekce, hepatektomie, rozšířená hepatektomie. Anatomické resekce jsou preferovány pro lepší operační výsledky a dlouhodobé přežívání. Neanatomické resekce naopak mohou být potřebné pokud anatomická může vést k neadekvátnímu FLR (cirhóza, ...) vyšší krvácivé komplikace u neanatomických resekcí (možná redukce přítoku – Pringle, totální exkluze).

### Nádory žlučníku

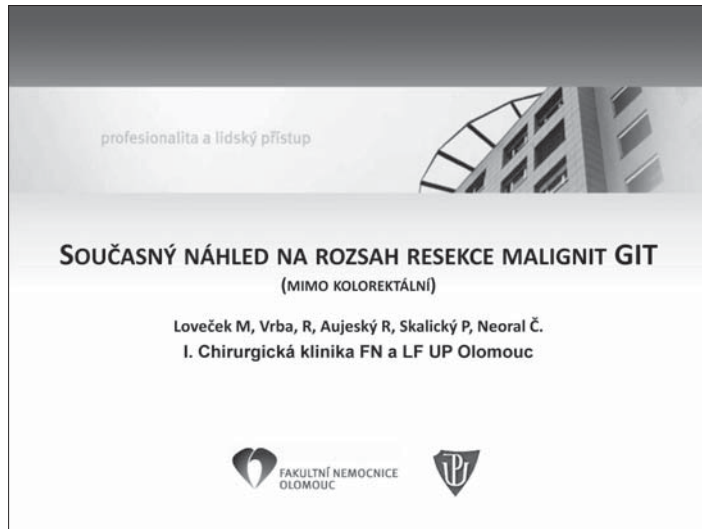
Tis, T1 (a+b), T2 jsou potenciálně resekabilní s kurativním záměrem, T3 jsou obecně lokálně neresekabilní při vaskulární invazi nebo pro postižení mnohočetných orgánů, ale resekce může být možná, T4N0-1M0 mohou být resekabilní, T1-4N2M1 jsou neresekabilní = kontraindikace – jaterní metastázy, peritoneální metastázy, postižení N2 uzlin (celiaké, peripankreatické, periduodenální a horní mesenterické), maligní ascites, extenzivní postižení hepatoduodenálního vazu, obemknutí či okluze velkých cév (v. portae, a. hepatica, v. cava inferior).

Přímé postižení kolon, duodena, jater nepředstavuje absolutní kontraindikaci, paliativní nekurativní resekce nejsou indikovány.

Léčba je individualizována na základě rozsahu, resekability a zkušenosti léčebného týmu.

## Literatura

1. Sabel MS, Diehl KM, Chang AE. Principles of Surgical Therapy in Oncology. Oncology 2006, pp 58-72.
2. Neoral Č, Zemanová M. Karcinom jícnu. In: Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L, et al. Chirurgická onkologie. 1. vydání, Praha, Grada Publishing, 2014, 374-390.
3. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR et al. Ann Surg. 2008 Oct;248(4):549-56. doi: 10.1097/SLA.0b013e318188c474. The Number of Lymph Nodes Removed Predicts Survival in Esophageal Cancer: An International Study on the Impact of Extent of Surgical Resection
4. Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, et al. Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer. Cancer 2008; 112:1239.
5. Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. Ann Surg 2002; 236:177.
6. Mariette C, Piessen G, Briez N et al. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach. Lancet Oncol. 2011; 12: 296.
7. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? J Am Coll Surg 2004; 199:880.
8. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. Ann Surg 2007; 246:1.
9. Up To Date 2015
10. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. J Clin Oncol 2005; 23:7114.
11. Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, et al. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. Ann Surg Oncol. 2007 Feb;14(2):833-40. Epub 2006 Nov 11.
12. Třeška V, Skalický T, Sutnar A, Liška V. Karcinom žlučníku – současné možnosti chirurgické léčby. Rozhl. Chir., 2008, roč. 87, č. 10, s. 503-506.
13. Ramia JM. Principles of surgical resection in hilar cholangiocarcinoma. World J Gastrointest Oncol 2013; 5: 139-146.
14. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014; 155: 977-988.



Pozn.

---

---

---

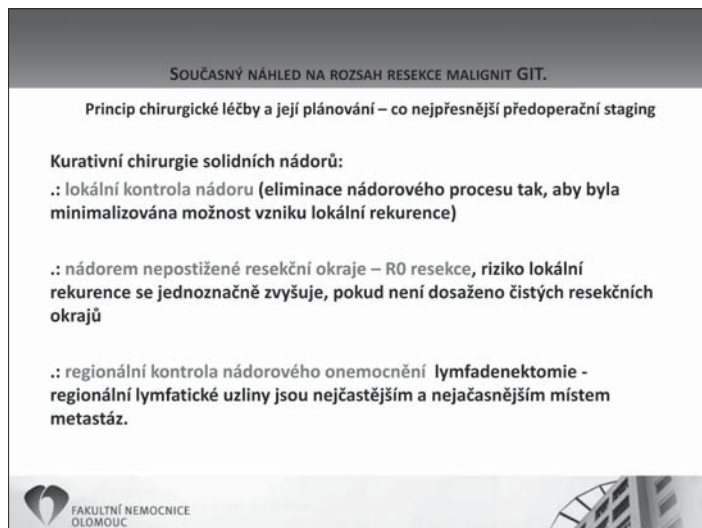
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

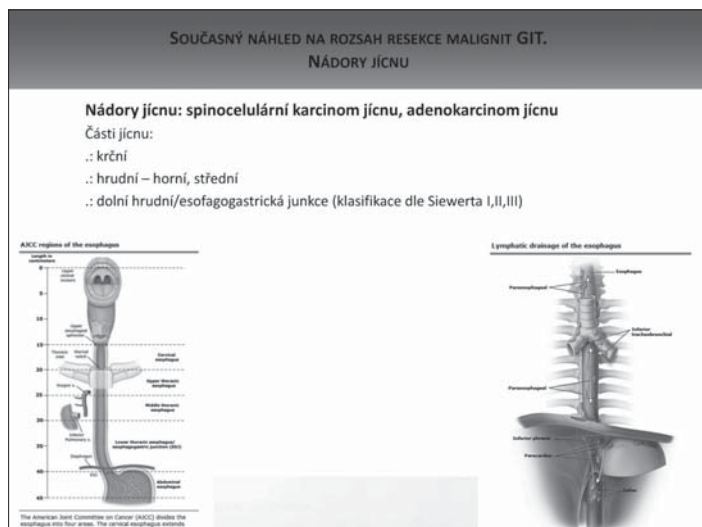
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

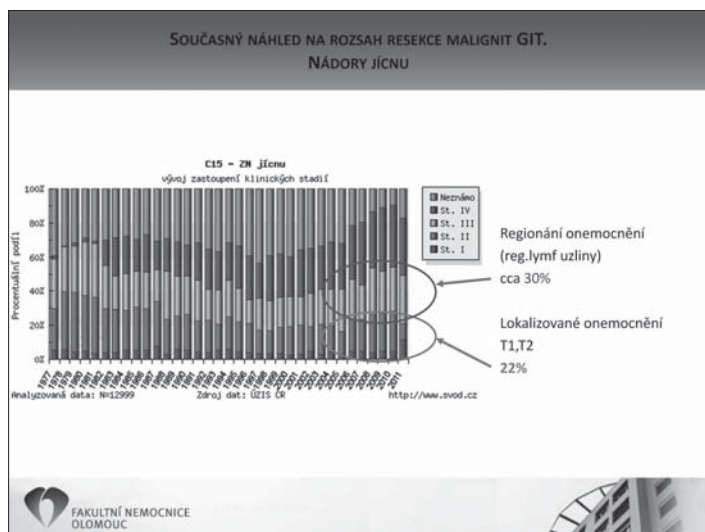
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY JÍCNU**

**Ezofagektomie jako hlavní způsob chirurgické léčby pro:**

.: T1, T2 tumory

**Ezofagektomie navazující na neoadjuvantní CHT či CHRT:**

.: Pacienti s tumory hrudního jícnu či ezofagogastrické junkce postihující celou tloušťku stěny – T3 – s/bez uzlinového postižení

.: Selektovaní pacienti s T4 onemocněním s invazí do lokálních struktur (perikard, pleura, bránice), které mohou být en block resekovány, ale bez metastatického postižení jiných orgánů

Indikátory nerezekability: vzdálené metastázy (peritoneum, plíce, skelet, nadledviny, mozek, játra, mimoregionální lymfatické uzliny)

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUČ

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY JÍCNU**

**Krční jícen**

Nepříznivá prognóza, mutilující výkony  
Většina nechirurgicky

Pokud chirurgicky pak odstranění části pharyngu, hrtanu, štítné žlázy, proximálního jícnu, disekce uzlin

Pokud je dostatečný úsek s HJS - ezofagektomie

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUČ

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---


**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY JÍCNU**

**Hrudní jícen**

Hrudní ezofagektomie, krční ezofagogastroanastomoza, lymfadenektomie

Totální hrudní ezofagektomie s krční anastomózou, dvoukompartmentová (mediastinální a břišní lymfadenektomie), nutriční jejunostomie

Tříincizní postup: pravostranná posterolaterální torakotomie x torakoskopie  
laparotomie  
levostranná krční incise pro krční anastomozu



Pozn.

---

---

---

---

---

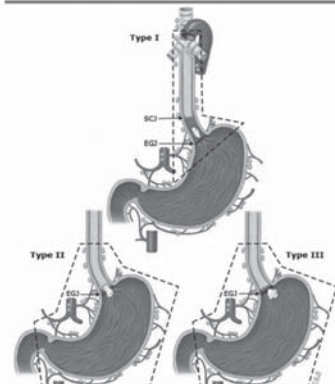
---

---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY EZOFAGOGASTRICKÉ JUNKCE**

**Definition and extent of resection for type I, II, and III adenocarcinoma of esophagogastric junction**




**Resekční okraje:**  
5 cm nad tumorem  
4 cm pod tumorem

**Siewert I:** jako nádor jícnu  
En block ezofagektomie + parciální gastrektomie  
Lymfadenektomie (mediastinum, abdominální)

**Siewert II,III:** jako nádor žaludku  
TGE + resekce distálního jícnu,  
lymfadenektomie distálního mediastina a D II lymfadenektomie

**Nejméně 15 uzlin**



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---


**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY JÍCNU A EZOFAGOGASTRICKÉ JUNKCE**

**Lymfadenektomie**

Jediný prediktor přežití, ovlivnitelný chirurgem, je počet odebraných uzlin.  
Počet odebraných uzlin, počet postižených uzlin, hloubka invaze jsou nezávislé prediktory přežívání.

- Nejméně 12 uzlin - mediastinální a abdominální oblast (malá křivina, celiacké, suprapankreatické).
- K maximalizaci výsledků chirurgické resekce je požadováno 23 uzlin (3).

Mnoho high-volume center rutinně provádí en-block ezofagektomii a dvoukompartmentovou lymfadenektomii (mediastinum, abdominální oblast) pro lepší lokoregionální kontrolu.



Pozn.

---

---

---

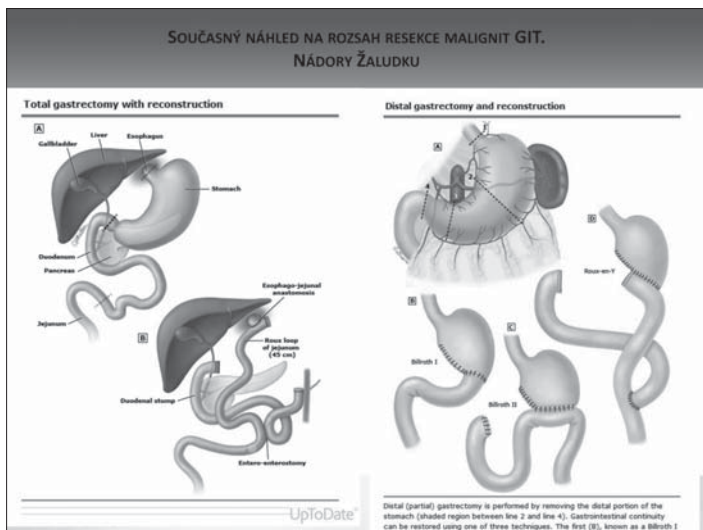
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT. NÁDORY ŽALUDKU

Stádium	Lymph node location	Associated vessel
1	Right paracardial region of stomach	First branch of ascending left gastric artery
2	Left paracardial region of stomach	Esophageal branch of left subphrenic artery
3a	Lesser curvature	Left gastric artery
3b	Lesser curvature	End branch and distal part of the right gastric artery
4a	Left gastric curvature	Short gastric
4b	Right gastric curvature	Left gastrophrenic artery
5	Right gastric curvature	End branch and distal part of the right gastrophrenic artery
6	Transverse	Left branch and proximal part of the right gastric artery
7	Subpyloric	Left branch and proximal part of the right gastrophrenic artery
8		Left gastric artery
9a	Subhepatic	Common hepatic artery
9b	Subhepatic	Common hepatic artery
9c		Celiac artery
10	Systemic	Systemic arteries: distal to celiac and tail and ends of celiac artery; systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
11a	Along major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
11b	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
12a	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
12b	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
12c	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
13	Subserosal surface of the head of the pancreas	Superior mesenteric vein
14	Head of the pancreas	Superior mesenteric vein
15	Celiac	Superior mesenteric vein
16a	Paraesophageal in abdominal cavity	Superior mesenteric vein
16b	Paraesophageal	Superior mesenteric vein
16c	Paraesophageal	Superior mesenteric vein
17	Along major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
18	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
19	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
20	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
21	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
22	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
23	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
24	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
25	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
26	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
27	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
28	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
29	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
30	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
31	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
32	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
33	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
34	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
35	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
36	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
37	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
38	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
39	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery
40	Major of peritoneum	Major systemic arteries that originate from celiac, then origin of gastrophrenic artery; systemic arteries that originate from origin of gastrophrenic artery

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT. NÁDORY ŽALUDKU

Impact of number of lymph nodes examined on survival in resected gastric cancer

Number of nodes examined	5-yr survival, percent (95% CI)			
	T1/2 N0	T1/2 N1	T3 N0	T3 N1
1-9	61 (57-66) (n=560)	33 (25-40) (n=184)	33 (29-37) (n=528)	14 (12-17) (n=871)
10-19	67 (61-74) (n=269)	51 (41-61) (n=124)	50 (43-57) (n=261)	25 (20-29) (n=499)
20-29	71 (60-83) (n=49)	65 (50-80) (n=31)	56 (43-68) (n=47)	33 (24-42) (n=88)
30-39	87 (74-100) (n=61)	25 (0-67) (n=4)	58 (37-79) (n=58)	42 (26-57) (n=92)
40+	93 (79-100) (n=14)	70 (41-99) (n=11)	83 (62-100) (n=14)	50 (30-70) (n=28)

Data from: Smith, DD, et al. J Clin Oncol 2005; 23:7114

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY ŽALUDKU


**Rozsah resekce** ovlivňuje lokalizace tumoru, T stadium a histologický typ  
**Intestinální typ** hranice 4-5 cm  
**Difuzní typ** hranice 6-10 cm

**Lymfadenektomie**

D1 perigastrické	1-7
D1+	1-9
D2 D1+8-11 (VMS, AMS)	1-11

Minimum 15 uzlin

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2010:  
**Standardní je D2 lymfadenektomie**



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---


SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY DUODENA A TENKÉHO STŘEVA

adenokarcinomy, karcinoidy, stromální tumory, lymfomy

Lokalizované DI a DII	DPE
Lokalizované DIII a DIV	pokud možná R0 pak segmentální resekce (lepší přežití, méně komplikací)
Lokálně pokročilé, lokalizace	DPE, krajně TPE

Mayo Clinic serie 68 pac. 50 DPE, 18 limited res. 5yr přežití: 51%/61%

Jejunum, ileum : široká excize tumoru, excize mesenteria, lymfadenektomie podle vztahu k AMS  
 : pravostranná hemikolektomie v případě adenoca distálního ilea



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY DUODENA A TENKÉHO STŘEVA


**Postižení uzlin** patří k nejsilnějším prediktorům dlouhodobého přežití  
 5yr cancer specific survival u N+ 12-50%

**Jaterní metastázy**  
 Pokud je R0 možná, pak je smysluplná resekce jaterní metastázy

Karcinoidy – indolentní průběh, - široká en block resekce + klínovitá resekce meseteria a lymfadenektomie (bez ohledu na velikost)

Karcinoid appendixu – do 2 cm, bez invaze do mesenteriola, cév a uzlin – appendektomie je dostatečná

GIST, lymfomy – není vyžadována lymfadenektomie



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY JATER**


Maligní tumory – HCC, ChCC, sekundární

Rozsah nádorového postižení  
Postižení parenchymu a funkční rezerva

Lokalizace, rozsah resekce, očekávaný objem funkčního parenchymu po resekci - FLR

FLR méně než 20%      resekce nedoporučena  
Cirhóza, fibróza      FLR nutně musí být vyšší (funkční testy)

Jeli FLR menší 20%, možná embolizace s docílením regenerace  
.: zlepšuje přežití  
.: redukuje riziko pooperačního jaterního selhání u extenzivnějších resekcí



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---


**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY JATER**

Bezpečnostní lem 1 cm,

Mortalita 1-3%

Wedge resekce

Neanatomické resekce  
Anatomické resekce segmentektomie, bi tri  
Lobektomie, hepatektomie, rozšířené hemihepatektomie



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---


---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY ŽLUČNÍKU**

Tis, T1a, T1b, T2      potenciálně resekabilní  
T3                      lokálně neresekabilní pokud je vaskulární invaze, při postižení mnohočetných orgánů, ale resekce může být možná  
T4N0-1M0              resekce může být možná

T1-4N2M1              neresekabilní - K1: jaterní metastázy, peritoneální metastázy, postižení N2 uzlin (celiaké, peripankreatické, periduodenální a horní mesenterické), maligní ascites, extenzivní postižení hepatoduodenálního vazu, obemknutí či okluze velkých cév (VP, HA, VCI)

T1a                      CHCE  
T1b a výše              .: radikální CHCE, resekce jaterního parenchymu, uzliny vazu, případně pahýl cystiku – extrahepatální žlučovody, porty po lpsk, postižený přílehlý orgán  
.: pravostranná hemihepatektomie, předoper embolizace



N0..... 6 negativních uzlin

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---


**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY EXTRAHEPATÁLNÍCH ŽLUČOVODŮ**

Nádory extrahepatálních žlučových cest (Klatskinovy tumory, střední žlučovod)

Klatskin I	
Klatskin II	Taj Mahal / embolizace VP dx a PRHE + HJA
Klatskin IIIa, IIIb	
Klatskin IV	inoperabilní

Nádory středního žlučovodu

Distální žlučovod	DPE
-------------------	-----



Pozn.

---

---

---

---

---

---

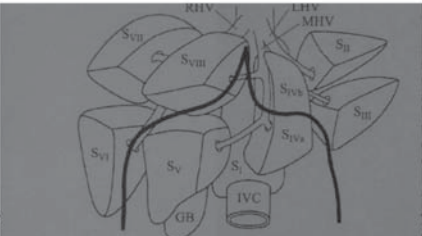

---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY EXTRAHEPATÁLNÍCH ŽLUČOVODŮ**

Nádory extrahepatálních žlučových cest (Klatskinovy tumory, střední žlučovod)

Klatskin I	
Klatskin II	Taj Mahal = trisegmentektomie S I, IVa,V + HJA na levý a pravý event. segmentální hepatiky / embolizace VP dx a PRHE + HJA
Klatskin IIIa, IIIb	

Pozn.

---

---

---

---

---

---


---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY PANKREATU**

Kandidáti radikální resekce	15-20%
Neoperováno ze skupiny kandidátů resekce (stadia I-IIA)	38% !!!!
Hraničně/lokálně neresekabilní BRPC	25%
Metastatické postižení	53%

*Billimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. Ann Surg 2007; 246:173.*



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY PANKREATU**


**Aktuální konsensus ISGPS:**  
*Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A et al.: Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Cancer (ISGPS). Surgery 2014; 156: 1-14.*

**Standardní pankreatektomie:**

- .: hlava pankreatu a processus uncinatus
- .: duodenum a 1. klíčka jejunu
- .: střední a terminální žlučovod a žlučník
- .: lymfadenektomie
- .: někdy pylorus a/nebo antrum žaludku
- .: někdy případně části mesocolon transversum

**Standardní levostranná PE:**

- .: tělo a/nebo kauda pankreatu
- .: slezina+slezinn cévy
- .: lymfadenektomie
- .: někdy Gerotova fascie
- .: někdy případně části mesocolon transversum



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

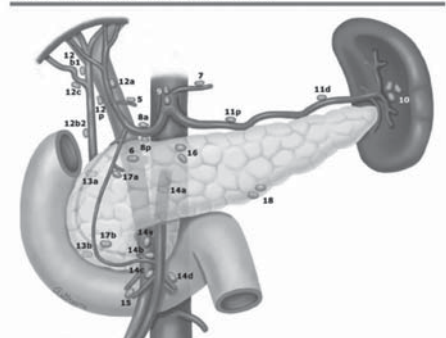

---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY PANKREATU**

**Lymfadenektomie: standardní – 5,6,8a,12b1,12b2,12c,13a,13b,14a,14b,17a a 17b.**

**Lymph node stations pancreatic cancer**

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---


---

---

**SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY PANKREATU**

**Rozšířená pankreatektomie:..... Standardní pankreatoduodenoektomie a**

- .: více než antrum nebo distální polovina žaludku
- .: colon a/nebo mesocolon včetně odpovídajících cév
- .: tenké střevo za 1. jejunální klíčkou
- .: VP, VMS, a/nebo VMI
- .: HA, tr. Celiacus a/nebo AMS
- .: VCI
- .: pravá nadledvina
- .: pravá ledvina a/nebo její cévní zásobení
- .: játra a
- .: brániční krura



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---


---

---

SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY PANKREATU

Rozšířená distální pankreatektomie:..... Standardní distální pankreatektomie a

- .: jakýkoliv typ žaludeční resekce
- .: colon a/nebo mesocolon včetně odpovídajících cév
- .: tenké střevo
- .: VP, VMS, a/nebo VMI
- .: HA, tr. Celiacus a/nebo AMS
- .: VCI
- .: levá nadlevina
- .: levá ledvina a/nebo její cévní zásobení
- .: brániční krura a/nebo bránice
- .: játra

 FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUČ

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

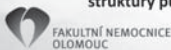
SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY PANKREATU

Rozšířená totální pankreatektomie:..... Standardní totální pankreatektomie a

- .: více než antrum nebo distální polovina žaludku
- .: colon a/nebo mesocolon včetně odpovídajících cév
- .: tenké střevo za 1. jejunální klíčkou
- .: VP, VMS, a/nebo VMI
- .: HA, tr. Celiacus a/nebo AMS
- .: VCI
- .: pravá a/nebo levá nadlevina
- .: ledvina a/nebo její cévní zásobení
- .: brániční krura a/nebo bránice
- .: játra

Resekce by měla být u rozšířené varianty „en-bloc“

Makroskopická kompletní resekce je u většiny dosažitelná. Lokálně pokročilý tumor je resekabilní pokud okraje jsou negativní, nejsou vzdálené metastázy, vaskulární struktury původní či rekonstruované poskytují adekvátní perfuzi.

 FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUČ

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

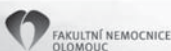
SOUČASNÝ NÁHLED NA ROZSAH RESEKCE MALIGNIT GIT.  
NÁDORY PANKREATU

Dlouhodobé přežití po rozšířené pankreatektomii se zdá být podobné po standardní pankreatektomii.

Porovnání nejlepších dostupných dat z randomizovaných, kontrolovaných studií s paliativní CHT nebo RCHT u lokálně pokročilých onemocnění: medián přežití a 5yr přežití je vyšší u rozšířené pankreatektomie

Nejsou dostatečná data k hodnocení dlouhodobého přežití rozšířené pankreatektomie specificky k určitým orgánům

Potenciál neoadjuvantní terapie kombinované s rozšířenou pankreatektomií je velmi povzbudivý a vyžaduje systematické zkoumání v dalších randomizovaných studiích

 FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUČ

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

# Současný náhled na rozsah resekce u karcinomu kolorekta



**MUDr. Daniel Langer**  
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

## Take home message

1. Chirurgická léčba je klíčová v interdisciplinárním terapeutickém procesu u nemocných s kolorektálním karcinomem, nejčastější malignitou kolorekta.
2. Dostatečná a kontrolovaná radikalita patří mezi parametry, které ovlivňují prognózu nemocných s KRK. Vedle standardních ukazatelů radicality operační léčby je v současnosti kladen velký důraz na kvalitu mezokolické a mezorektální excize.



Karcinom je nejčastější malignitou v kolorektální oblasti. Česká republika zaujímá v incidenci kolorektálního karcinomu (KRK) čelní místo ve světě. Přibližně v polovině případů je KRK v ČR diagnostikován v pokročilém stadiu (UICC, AJCC). Incidence ostatních typů zhoubných nádorů kolorekta je výrazně nižší.

Terapie KRK je procesem multidisciplinárním. Operační léčba u nemocných s KRK je klíčovou částí léčby. Zásadní podmínkou pro stanovení optimálního léčebného plánu je co nejpřesnější určení pokročilosti (staging) maligního onemocnění (v rámci TNM klasifikace). Léčebný postup u nemocných s malignitami kolorekta je realizován na základě rozhodnutí multidisciplinárních týmů.

Prognózu nemocného s KRK ovlivňuje hloubka nádorové invaze, počet tumorem postižených mízních uzlin, přítomnost vzdálených metastáz, resp. stadium choroby, léčba a její kvalita. U chirurgického výkonu se jedná o dostatečnou radikalitu a kvalitu resekce. Cílem je radikální odstranění nádorem postižené tkáně (R0 resekce) při splnění kvalitativních podmínek. Rozsah, radikalita i principy operační léčby KRK jsou u otevřeného (laparotomického) i miniinvazivního (laparoskopického, robotického) přístupu shodné.

Za potenciálně kurativní resekční výkon (R0) v oblasti tračnicku je považováno odstranění nádoru s minimálně 10cm longitudinálním úsekem střeva bez tumorózních elementů v obou směrech (orálním i aborálním). Při pravostranných resekcích je 5cm aborální bezpečnostní lem přípustný. Nedílnou součástí R0 resekce je vysoký podvaz nutričních tepen v jejich kořenech (centrální vaskulární ligace) s en bloc odstraněním spádových lymfatických uzlin (včetně apikálních) s mechanicky neporušeným povrchem – kompletní mezokolická excize (CME). Suspektní malignitou zasažené lymfatické uzliny přítomné mimo primární spádovou oblast by měly být odstraněny. Na základě výsledků randomizovaných studií bylo jako minimální počet stanoveno 12 patologem vyšetřených mízních uzlin. V praxi to znamená, že podle nádorové lokalizace se jedná o provedení pravostranné či levostranné hemikolektomie a jejich rozšířených alternativ, resekce příčného a esovitého tračnicku s kompletní mezokolickou excizí. V případě synchronního výskytu dvou a více novotvarů je indikována subtotální či totální kolektomie. U lokálně pokročilých tumorů podezřelých z penetrace do okolních struktur (T4) je (potenciálně) kurativním výkonem multiviscerální resekce en bloc.

Zlatým standardem chirurgické léčby karcinomu střední a distální třetiny rekta je totální mezorektální excize (TME). Resekční linie vzdálené minimálně 10cm orálně a 2cm distálně od tumoru jsou optimální. Při výskytu tumoru v distální třetině konečnicku je 1cm vzdálenost distálního resekčního okraje od tumoru považována za vyhovující. Parciální mezorektální excize je prováděna u nádorů v orální třetině rekta. Transekce mezorektální tkáně je vedena minimálně 5cm aborálně od malignity. Lymfatická tkáň je kompletně odstraněna při podvazu a. mesenterica inferior („vysoký podvaz“) nebo a. rectalis superior („nízký podvaz“). Obdobně jako u nádorů tračnicku je nutno histopatologicky (ev. imunohistochemicky) vyšetřit minimálně 12 lymfatických uzlin. Mezi parametry hodnocení radikality operační terapie patří kvalita provedené TME a metrické posouzení cirkumferentního resekčního okraje patologem (pCRO). Rozlišují se tři kvalitativní stupně TME – kompletní, částečně kompletní a nekompletní. Za negativní pCRO je považována vzdálenost tumoru více než 1mm. Radikalita i kvalita resekční léčby jsou posuzovány u amputačních i kontinentních operací podle identických ukazatelů. Transanální odstranění je možné u nádorů, jejichž velikost je menší než 3cm, léze nepřesahuje 30% cirkuference, hloubka invaze dosahuje maximálně do submukózy (T1) a s absencí lymfovaskulární invaze.

### Závěr

Chirurgická léčba je v interdisciplinárním terapeutickém procesu u karcinomu kolorekta klíčová. Dostatečná radikalita patří mezi parametry, které ovlivňují prognózu nemocných s KRK. Vedle standardních ukazatelů radikality operační léčby je v současnosti kladen velký důraz na kvalitu mezokolické a mezorektální excize.

## Literatura

1. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM klasifikace zhoubných novotvarů (UICC) 7. vydání 2009, česká verze 2011, ÚZIS 2011
2. NCCN Guidelines, Colon cancer, version 2.2015, [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
3. NCCN Guidelines, Rectal cancer, version 2.2015, [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. Nelson H, Petrelli N et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of National Cancer Institute*, Vol. 93, No. 8, April 18, 2001
5. Becker HD, Hohenberger W et al. *Chirurgická onkologie*. Praha, Grada 2005
6. Teleky B, Kühner I. Surgical management of cancer of the colon. *Eur Surg* 2006; 38/2:124-128
7. Hohenberger W, Weber K et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11: 354-365
8. West NP, Hohenberger W, Weber K et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010, 28: 272-278
9. Hoch J. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. *Rozhl Chir* 2012; 91: 48–52
10. Bertelsen CA, Bols B et al. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis* 2011; 13: 1123-1129
11. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003; 4: 695-702
12. Nagtegaal ID, van de Velde CJ et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1729-1734
13. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303-312
14. Titu LV, Tweedle E, Rooney PS. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers: a systematic review. *Dig Surg* 2008; 25: 148-157
15. Ferko A, Örhalmi J et al. Radikalita resekční léčby pro karcinom rektu (Analýza prediktivních faktorů spojených s nekompletní mezorektální excizí.) *Rozhl Chir* 2013; 92: 12-18
16. Quirke P, Steele R et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373: 821–8288
17. How P, Shihab O et al. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. *Surg Oncol* 2011; 20:149-155
18. Lykke J, Jess P, Roikjaer O. A minimum yield of twelve lymph nodes in rectal cancer remains valid in the era of neo-adjuvant treatment: Results from a national cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30: 347-51



**ÚVN**  
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice  
Praha

## Současný náhled na rozsah resekce u karcinomu kolorekta

Langer D

XXIV. jarní setkání Loket 2015, 7. postgraduální kurz SGO

**ÚVN** ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kolorektální karcinom (KRK)

- nejčastější malignita kolorekta
- incidence v ČR – čelní místa na světě
- pokročilá stadia (ČR) – 50 %
- screening – 1/2014
- prognóza – pokročilost onemocnění (T, N, M)  
– léčba a její kvalita

ÚZIS, [www.svod.cz](http://www.svod.cz)

**ÚVN** ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---


## KRK – diagnostika, léčba

Multidisciplinární přístup

**Chirurgie**  
Onkologie  
Radioterapie  
Gastroenterologie  
Radiologie  
Patologie

Staging

MDT (signální kód 51881)



**ÚVN** ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## KRK – chirurgická léčba

Cíl – radikální odstranění nádorem postižené tkáně (R0 resekce) – kvalitativní podmínky

Parametry kvality

1. chirurgické – komplikace (morbidita), mortalita
2. onkologické – radikalita (krátkodobé) – přežívání, kvalita života (dlouhodobé)
3. funkční – LARS, mikční a sexuální dysfunkce

Princip + radikalita – identické u otevřeného i miniinvasivního přístupu



Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN

Pozn.

---

---

---

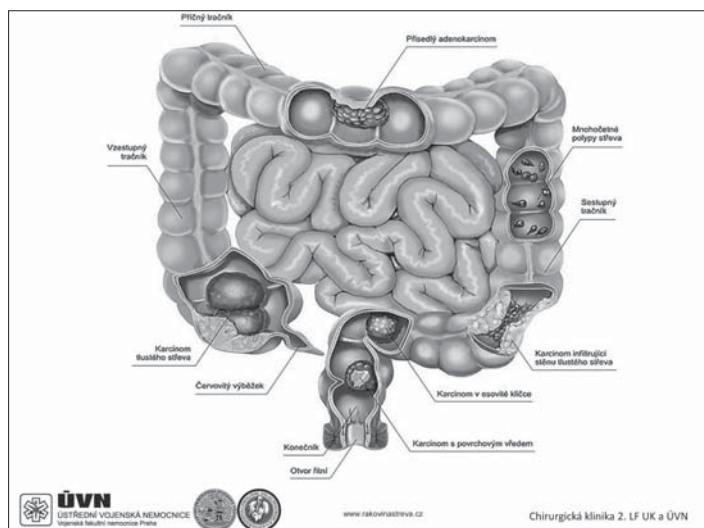
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## KRK - colon

- 10cm (5cm) longitudinální úsek bez malignity
- centrální vaskulární ligace
- spádové mízní uzliny (en bloc) + suspektní malignizované
- minimum 12 LU
- celistvý povrch resekátu – CME - ↓↓ recidiv onemocnění

Hohenberger W, Weber K et al. Colorectal Dis 2009  
West NP, Hohenberger W, Weber K et al. J Clin Oncol 2010



Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN

Pozn.

---

---

---

---

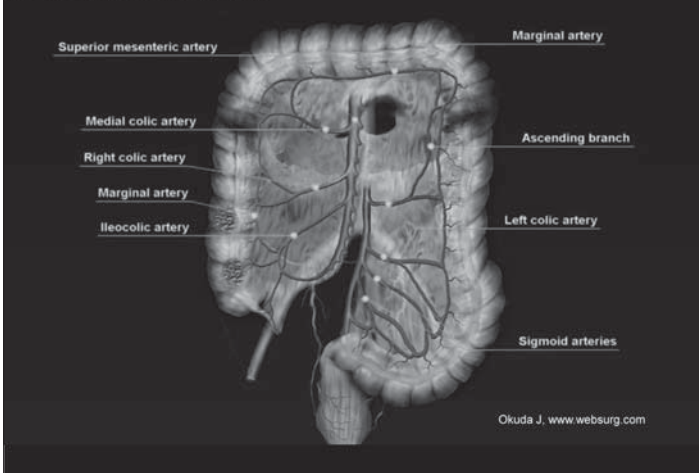
---

---

---

---

Rh hemicolecotomy resection volume with ligature at the ileocolic and rh colic artery origin



Pozn.

---

---

---

---

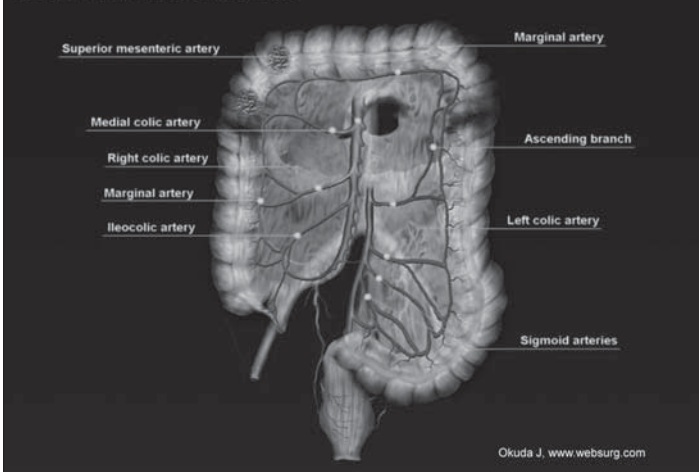
---

---

---

---

Rh hemicolecotomy resection volume with ligature at the ileocolic, rh colic and medial colic artery origin



Pozn.

---

---

---

---

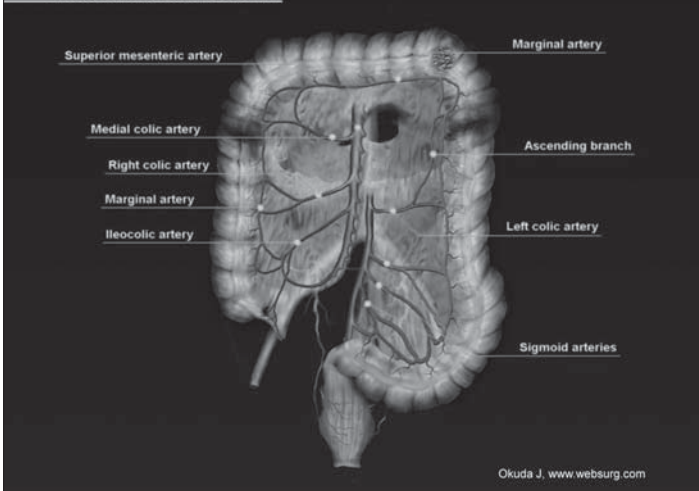
---

---

---

---

Lh segmentary colon resection



Pozn.

---

---

---

---

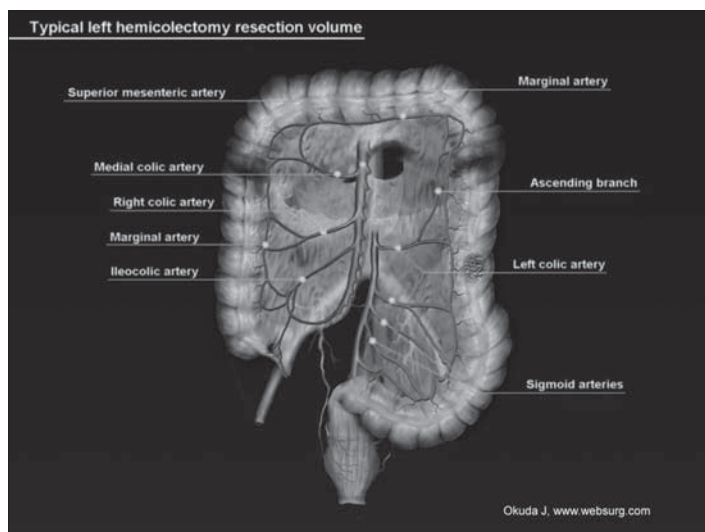
---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## KRK – rektum

TME – zlatý standard operační léčby, (PME - orální 1/3 rekta)

Radikalita výkonu – histopatologická kritéria

- pPRO > 10 (5) cm
- pDRO > 2 (1) cm, ≥ 5cm (orální 1/3 rekta)
- pCRO > 1 mm
- kvalita ME (M.E.R.C.U.R.Y.) - kompletní
  - částečně kompletní
  - nekompletní
- AMI – vysoký, nízký podvaz

- minimum 12 LU

pCRO+, nekompletní ME - ↑↑ lokální recidiva

Titu LV et al. Dig Surg 2008  
Nagtegaal ID et al. J Clin Oncol 2002  
Quirke P et al. Lancet 2009



Chirurgická klinika 2, LF UK a ÚVN

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

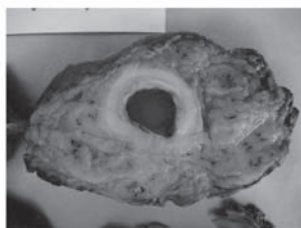
## Ca rekta – ČR - NT13726

Parametrické sledování kvality TME jako nástroj k omezení lokálních recidiv po operacích pro karcinom rekta (2012 – 2015) – IGA MZ

- 6 pracovišť - FNM, FNHK, FN USA, FNB Bohunice, FNOL, ÚVN
- v registru > 500 pac. (2012 – 14)
- audity

Histopatologický protokol (Quirke)

- nativní preparát, nerozstřížený
- tušování
- příčné řezy
- fotodokumentace



Quirke P et al. Lancet 1986



Chirurgická klinika 2, LF UK a ÚVN

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



Pozn.

---



---



---



---



---



---



---

## Závěr

- chir. léčba – klíčová v interdisciplinárním léčebném postupu
- TME (CME) – zlatý standard operační léčby
- radikalita + kvalita resekce ovlivňují prognózu nemocných s KRK
- edukační křivka – chirurg, patolog
- patolog – arbitr kvality práce chirurga
- multidisciplinární přístup – MDT
- dispenzarizace, registr

Pozn.

---



---



---



---



---



---



---



# Můžeme opustit NeoRT/CT v léčbě karcinomu rekta?



**prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.**  
Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

## Take home message

1. Prospektivními randomizovanými studiemi bylo prokázáno, že neoadjuvantní radio/chemoterapie při karcinomu rekta ve II a III stadiu snižuje počet lokálních recidiv, ale nemá vliv na celkové přežití a zanechává komplikace.
2. Pro vznik recidivy je hlavním rizikovým faktorem nádor v cirkumferenčním okraji mezorekta, jehož přítomnost lze detekovat pomocí MRI před zahájením léčby.
3. Vyloučení rizika nádoru v cirkumferenčním okraji pomocí MRI a předpoklad kurativní operace by měl vést k vyloučení NeoRT/CT.
4. Na přesném hodnocení MRI nálezu by mělo záležet rozhodnutí MDT o volbě první léčebné modality. Podmínkou je schopnost chirurgického pracoviště provést dokonalou totální excizi mezorekta.

Od konce 20. století se radioterapie (RT) stala standardní součástí multimodální léčby karcinomu rekta ve II. a III. stádiu. Ve velkých studiích bylo prokázáno, že výsledky léčby jsou lepší po neoadjuvantní radioterapii než po adjuvantní (1). Ve stejném údobí se významně zlepšily výsledky chirurgické léčby. Zavedení totální excize mezorekta jako nedílné součásti operace rekta vedlo k významnému snížení počtu lokálních recidiv. Od radioterapie se očekávalo snížení počtu lokálních recidiv, zlepšení přežití, zvýšení resekability a s tím související zvýšení počtu svěrač záchovných operací. Do současnosti byla tato očekávání splněna jen částečně. Ukázalo se, že kombinace operace a dlouhodobé nebo krátkodobé radioterapie vede ve výsledku k nižšímu počtu lokálních recidiv než operace sama, ale bez vlivu na délku přežití (2,3,4). V prospektivní randomizované dánské studii byla lokální recidiva zaznamenána u 5% nemocných po radioterapii (RT) a totální mezorektální excizi (TME), zatímco po samotné operaci v 11% (5). Celkové přežití bylo pro RT+TME 48%, pro samotnou operaci 49%. Ve studiích porovnávajících výsledky při užití krátké a dlouhé radioterapie byl prokázán rozdíl v počtu lokálních recidiv, ale shodné dlouhodobé přežití (6,7). Shodné dlouhodobé přežití bylo dosaženo také ve studii srovnávající standardní předoperační radioterapii a selektivně podávanou adjuvantní radioterapii (4).

Vliv radioterapie na zvýšení počtu svěrač záchovných resekci není jednoznačný a byl prokázán jen v některých studiích (8, 9).

Radioterapie, event. radiochemoterapie, vyvolává řadu nežádoucích účinků, systémových i lokálních, v případě karcinomu rekta významně přispívá k análním a střevním poruchám, poruše kontinence, sexuálním poruchám a zvyšuje riziko vzniku dalšího nádoru. Až 50% nemocných rozvine některou či všechny tyto komplikace (10, 11). Zmíněné komplikace, prodloužení délky léčby, oddálení operace a zvýšení nákladů a na druhé straně zdokonalení operační léčby, vedou k otázce, zda radioterapii potřebují všichni nemocní s karcinomem rekta II. a III. stádia a zda z ní mají prospěch (12).

Bylo prokázáno, že radioterapie není efektivní u nádorů horní třetiny rekta (13, 14, 15). Za zásadní nezávislý negativní prognostický faktor je podle současných názorů považována „riziková“ mezorektální fascie, tzn. taková, v níž či v její blízkosti je přítomen nádor. Nádor v cirkumferenčních okrajích je prediktorem lokální recidivy i vzdáleného metastatického postižení (16, 17). Podle závěrů konsenzuální konference EURECCA z roku 2014 by nádor cT3N0M0(MRI) měl být léčen pouze chirurgicky. Toto rozhodnutí vychází z předoperačního MRI vyšetření a s vyjádřením o vztahu nádoru k fascii mezorekta a dalším pomocí MRI detekovatelným faktorům (vaskulární a perineurální invaze, intra- a extra- mezokolická lymfadenopatie a lokalizace – horní třetina rekta)(18). K usnadnění rozhodnutí o postupu a omezení rizika „over-“ a „under-“ „treatment“ se užívá další rozdělení: „favourable good“, „intermediate bad“ a „advanced ugly“ tumor. Nemocní s nádory hodnocenými jako „favourable good“ by měli být primárně operováni s vynecháním radioterapie (19, 20). Efektivita takového hodnocení a rozhodování byla ověřena ve více studiích. Z nich dvě prokázaly redukcí neoadjuvantní radioterapie ze 70% na 35% (15, 21). V MERCURY studii bylo z 374 nemocných hodnoceno 122 jako „good“, lokální recidiva byla prokázána ve 3,3% a pětileté přežití v 84% (22). V recentní britské studii z jediného pracoviště bylo hodnoceno 266 pacientů s karcinomem rekta ve stádiu II. a III.. 163 nemocní byli před operací léčeni NeoRT, 163 byli primárně operováni. Rozhodnutí, zda mají být ozáření, záviselo na nálezů MRI. Studie prokázala, že nemocní, kteří byli jen operováni, neměli žádnou lokální recidivu, ve skupině s radioterapií měli lokální recidivu v 6,5%. Tato skupina nemocných však byla dle MRI nálezů riziková. Souhrnné přežití bylo v obou skupinách shodně 64,6% resp. 64,2% (23).

Z uvedeného je zřejmé, že myšlenka vynechání radioterapie nemusí být zcela nereálná. K jejímu naplnění je třeba splnit několik zásadních podmínek. Prvou je kvalitní předléčebná diagnostika a zobrazení pomocí MRI. Druhou je důsledná rozvaha při jednání multidisciplinárního týmu. Třetí podmínkou je schopnost chirurgického týmu provést onkologicky dokonalou resekci rekta s excizí mezorekta. Čtvrtou podmínkou je kvalitní histopatologické vyšetření, prokazující či potvrzující kompletnost odstranění nádoru. Nezbytnou podmínkou je hodnocení po všech fázích léčby s rozhodnutím o dalším postupu.

V grantovém projektu (IGA NT/13726), na němž se podílí šest fakultních klinických pracovišť, se snažíme prokázat, jakou měrou jsme schopni implementovat zahraniční zkušenosti do naší praxe. Do hodnocení bylo dosud zařazeno 476 nemocných s karcinomem rekta, z nich 257 do retrospektivní a 219 do prospektivní skupiny. Ve vztahu k referovanému – MRI vyšetření bylo provedeno u 139 (45,5%) nemocných retrospektivní a u 158 (48, 9%) nemocných prospektivní skupiny. Rozvaha o volbě postupu ve stádiu II a III se v první skupině týkala 139 (54,4%) nemocných, ve druhé 158 (72,2 %). Kvalita excize mezorekta („kompletní“ a „téměř kompletní“) se zvýšila ze 32,7% na 47,0%! Rezidua nádoru (R1, R2) v cirkulárním resekčním okraji byla v první skupině prokázána v 9,3%, ve druhé v 5,0%.

### Závěrem

Konsenzuální konference EURECCA se shoduje na vynechání NeoRT/CT při karcinomu horní třetiny rekta cT3 (MRF-)NOMO. Ve všech ostatních případech není shoda úplná a zůstává potřeba dalších studií. Neoadjuvantní radio/chemoterapie snižuje počet lokálních recidiv, neprodlužuje celkové přežití a je příčinou akutních a chronických nežádoucích účinků. Radioterapie by neměla indikována v léčbě nádorů horní třetiny a ve stádiu I. karcinomu rekta (24).

Naše zkušenost prokazuje, že důsledným vyšetřováním a pečlivou selekcí jsme schopni omezit počty nemocných s radioterapií. Ani velké nemocnice neumožňují dosud vyšetřit všechny nemocné s karcinomem rekta pomocí MRI. Přes zdokonalení operační techniky zainteresovaných operačních týmů nejsme plně schopni zcela eliminovat R1 a R2 rezidua. Z radioterapie máme vyloučit nemocné s nízkým rizikem, ne však neoadjuvantní terapii při léčbě karcinomu rekta paušálně vynechat.

Podpořeno grantem IGA NT/13726



## Literatura

1. Pählman L., Glimelius B.: Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211:187-195
2. Sauer R., Becker, H., Hohenberger, W. et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740
3. MRC Cr0/NCIC-CTG-C016 van Gijn W et al. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-582
4. Sebag-Montefiore et al.: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:811-820.
5. Van Gijn W., Marijnen CA., Nagtegaal ID. et al.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-582
6. Bujko K., Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. et al.: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223
7. Ngan J. et al.: Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. 2012; 30(31): 3827-3833
8. Gerard JP, Rostom Y, Gal J. et al.: Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81: 21-28 PMID:21377377 DOI:10.1016/j.critrevonc.2011.02.001
9. Pählman L. Optimal management of rectal cancer – is sphincter saving an important end-point? *EJC Suppl* 2005; 65: 365–9.
10. Wibe A., Law W. L., Fazio V. et al.: Tailored rectal cancer treatment – a time for implementing contemporary prognostic factors? *Colorectal Disease* 2013; 15: 1333–1342
11. Van Gijn et al.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-582
12. Contin P, Kulu Y, Bruckner T. et al.: Comparative analysis of late functional outcome following preoperative radiation therapy or chemoradiotherapy and surgery or surgery alone in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* (2014) 29: 165-175.
13. Heald R. J., O'Neill B., Moran B. et al.: MRI in predicting curative resection of rectal cancer. *BMJ*. 2006 Oct 14; 333(7572): 808, doi: 10.1136/bmj.333.7572.808
14. Ulrich A., Weitz J., Büchler M. W.: Strahlentherapie bei Rektumkarzinom; Wird zu viel bestrahlt? *Chirurg* 2009; 80, 10.1007/s00104-008-1618-3
15. Hermanek P, Hohenberger W., Fietkau R., Rödel V.: Individualized magnetic resonance imaging-based neoadjuvant chemoradiation for middle and lower rectal carcinoma. *Colorectal Dis* doi 10.1111/j.1463-1318.2009.0276.x
16. Nagtegaal ID., Quirke P: What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? *Clin Oncol* 2008; 26: 303-312
17. Quirke P, Teele, R., Monson, J. et al.: Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373: 821-828
18. Valentini V., Glimelius B., Haustermans K. et al.: EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's experts review. *Radiother Oncol* 2014; 110: 195-198.
19. Blomquist L., Glimelius B.: The „good“, the „bad“, and the „ugly“ rectal cancers. *Acta Oncol* 2008; 47: 5-8
20. Glimelius B.: Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013 Dec 14; 19(46) 8489-8501
21. Simunovic M., Sexton R. Rempel E. et al.: Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy. *Br J Surg* 2003; 90: 999-1003.
22. Taylor FG., Quirke P, Heald RJ. et al.: Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I,II and III rectal cancer best managed by surgery alone. *Ann Surg* 2011; 253(4): 711-719
23. Williamson J.S. et al.: Outcomes in locally advanced rectal cancer with highly selective preoperative chemoradiotherapy. *BJS* 2014; 101: 1290-1298
24. van de Velde, C. J. et al. EURECCA colorectal : multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *Eur J Cancer* 2014 (50) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.048>

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

## Můžeme opustit neoadjuvantní radioterapii v léčbě karcinomu rekta?

**Jiří H o c h**  
Chirurgická klinika 2.LF UK a FN Motol, Praha

1

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

NeoRT/CT

- 1980' – J. Papillon Br J Surg, 1987
- Adjuvantní RT/CT pro St. II a III  
NIH consensus conference. JAMA 1990;264(11):1444-50
- Neoadjuvantní RT/CT  
L.Pahlman, B.Glimelius: Ann Surg, 1990  
Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med, 1997  
E.Kapitejn, EK.Kranenbarg, WH.Steup et al. Eur J Surg, 1999
- Superiority of preop RT  
GJ.Frykholm, B.Glimelius, L.Pahlman, DCR, 1993  
Swedish Rectal Cancer Trial, N Engl J Med, 1997  
metaanalysis – C.Camma, M.Giunta, F.Florica et al, JAMA, 2000  
Cancer Collaborative Group: a systemic review of 8.500 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001; 358: 1291-98

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 2

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Očekávání

- Indikace : Stadium II a III
- Snížení počtu lokálních recidiv
- Zlepšení přežití - prodloužení OS
- Zlepšení resekability (downstaging-downsizing) \*
- Zvýšení počtu svěrač-záchovných operací \*

- \*) Bez relevance k SC RT

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Realita (...po 10+ letech)**

- Snížení počtu lokálních recidiv 17.1% 8.7% EORTC RCT trial 2006 (45Gy+CT v.45Gy –CT)  
 Bosset JF et al: EORTC 22921 study. Lancet Oncol 2014, 15: 184-190
- Snížení počtu LR, zvýšení počtu svěrač-záchovných resekcí po NeRT/CT v. jakýkoli jiný režim  
 - CAQ/ARO/AIO-94 trial Sauer R. et al. N Engl J Med 2004; 351:1731-1740  
 - Dutch TME trial Sebag-Montefiore D et al. Lancet 2009;373:811-820  
 - MRC Cr0/NCIC-CTG-CD16 van Gijn W et al. Lancet Oncol 2011;12:575-582
- Bez rozdilu v délce/počtu přežití všechny uvedené studie
- Downstaging/downsizing  
 Martijnse IS. et al. Ann Surg Oncol 2012;19(2):392-401  
 Belluco C. et al. Ann Surg Oncol 2011;18(13):3686-93  
 Martin ST. Br J Surg 2012;99(7):918-28
- Zvýšení počtu svěrač-záchovných resekcí při NeRT/CT 68% v. 42%  
 Park JH et al.: Cancer 2011;117:3703-3712  
 Pahlman L.: EJC Suppl 2005;65:365-9.
- Meta-analýza 17 studií 10800 pacientů – bez průkazu vlivu NeRT na počet svěrač-záchovných operací  
 Gerard JP et al.: Crit Rev Oncol Hematol 2012;81:21-28

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 4

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Výsledky dánského trialu – přežití a lokální recidivy - údobí 10 let**  
 Van Gijn et al. Lancet Oncol 2011; 12:575-582

**Local recurrence rate**

**TME alone: 11%**  
**RT + TME: 5%**  
**p<0,001**

Time (years)	0	25	50	75	100	125
RT+TME	873	694	543	448	377	27
TME	923	761	585	447	381	195

**Overall survival**

**TME alone: 49%**  
**RT + TME: 48%**  
**n.s.**

Time (years)	0	25	50	75	100	125
RT+TME	877	705	528	460	387	87
TME	938	771	587	467	397	110

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Srovnání 5-letého přežití – studie MRC CRO7**  
 Sebag-Montefiore et al. Lancet 2009; 373:811-820

**Overall survival (5 years)**

**5x5 Gy: 70,3%**  
**Sel. postop: 67,9%**  
**p=0,4**

HR=0.91 (95% CI 0.73-1.13); p=0.40

Group	Total	Events
Preoperative radiotherapy	674	157
Selective postoperative chemoradiotherapy	676	173

Time (years)	0	1	2	3	4	5
Preoperative radiotherapy	674	593	486	347	245	139
Selective postoperative chemoradiotherapy	676	608	490	361	234	126

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

● Bujko K et al Br J Surg 2006; 93: 1215-1223

VOLUME 30 · NUMBER 31 · NOVEMBER 2012

● JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

**Ngan et al. JCO 2012;30 (31):3827-3833**

Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04

Primary endpoint: Local recurrence rate at 3 years  
 Hypothesis: 15% LR in short course (SC) vs 5% in long course (LC) group  
 Treatment: short course RT (SC) versus neoadj. RCT (LC), T3 N(0-2) M0  
 Patients: 323

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 7

Pozn.

---

---

---

---

---

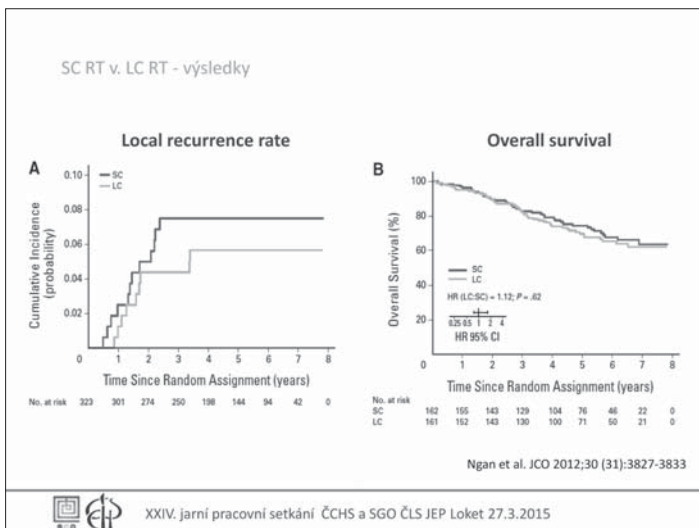
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

NÚ/komplikace neoperační léčby

Časné

- ✓ Perianální dermatitida
- ✓ Únava
- ✓ Nausea
- ✓ Průjem
- ✓ Bolesti rekta, anu

Pozdní

- ✓ Gastrointestinální poruchy
- ✓ Dysfunkce anu a/nebo rekta
- ✓ Sexuální poruchy
- ✓ Močové poruchy
- ✓ Neurologické problémy (neuropatie)
- ✓ Zlomeniny pánve /krčku femoru
- ✓ Tromboembolické komplikace
- ✓ Sekundární (indukované) nádory

Systémové – toxicity, lokální – včetně poruch hojení a indukce chirurgických komplikací

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 9

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Funkční poruchy - dlouhodobé nežádoucí účinky

	operace	RT/(CT) + operace
• Střevní poruchy		
Vysoká frekvence stolic (≥ 9)	3%	19%
Urgence	5%	49%
• Inkontinence	5%	15%
Potřeba vložek	13%	52%
• Močová inkontinence	2%	9%
• Sexuální poruchy		
Erektální dysfunkce (Score)	14%	7%
Dyspareunie	11%	35%
Neschopnost lubrikace	24%	50%
• Omezení společenského života	7%	35%
• Zlomeniny krčku femoru	1%	5%
• Riziko vzniku dalšího nádoru	4.3%	9%

A. Wibe a spol. Colorectal Disease 2013; 15

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Pozdní následky/komplikace neoperační léčby

- 5 -25 % pacientů má akutní vedlejší účinky gr. III
- 1% toxické postižení pánevních orgánů
- Symptomy pozdních komplikací se objeví 6 - 18 měsíců po ukončení RT
  - diarea - vysoký počet stolic - proktitida - bolesti na perineu nebo skrotu
  - striktury /stenózy anastomózy (4% po NeoRT a 12% po adjuvantní RT)

Management of side effects from adjuvant radiation treatment of rectal cancer.  
Minsky B. ASCO 2010

Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer :  
results from a randomized study.  
Dahlber M. et al. Dis Colon Rectum 1998; 41

Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function.  
Pollack J et al. Dis Colon Rectum 2006; 49

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 11

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Sekundární nádory – „Dutch trial“ - s RT a bez RT (jako příčiny úmrtí)

Van Gijn et al. Lancet Oncol 2011; 12:575-582

	RT+TME (n=315)	TME alone (n=319)
Rectal cancer	119 (38%)	152 (48%)
Radiotherapy complications	2 (<1%)	0 (0%)
Surgery complications	20 (6%)	16 (5%)
Secondary malignancy	43 (14%)	30 (9%)
Cardiovascular cause	46 (15%)	45 (14%)
Pulmonary cause	16 (5%)	15 (5%)
Infectious cause	3 (1%)	2 (<1%)
Neurological cause	4 (1%)	4 (1%)
Ileus	3 (1%)	2 (<1%)
Other	39 (12%)	32 (10%)
Unknown	20 (6%)	21 (7%)

Data are number (%). Pearson  $\chi^2$  test between all causes of death p=0.448.  
RT=radiotherapy. TME=total mesorectal excision.

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 12

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Kde vyloučit NeORT?

- Dle lokalizace – orální třetina rekta

...patients with high rectal tumors do not benefit from radiotherapy...

Heald RJ et al. BMJ 2006;33:808  
Ulrich A. Weitz J. Büchler MW. Chirurg 2009;80  
Hermanek P. et al. Colorectal Dis doi 10.1111/j.1463\_2009.0275x

 XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---


---


---

Kdy zásadní rozvaha o indikaci NeORT?


- Stage II a III – „riziková“ mezorektální fascie (dle předop. diagnostiky) je jediný nezávislý negativní prognostický faktor


Frasson M. et al. Cancer 2011;117:3118-3125  
Nagtegaal ID, Quirke P. Clin Oncol 2008;26:303-312




 **Tumor v CRM – prediktor LR, vzdáleného meta postižení a SR**  
1156 pts - MRC CR07 a NCIC-CTG CO16 RCT Quirke P. et al. Lancet 2009;373:821-828

Guidelines EURECCA conference: cT3N0M0 (MRI) → pouze operace

 EURECCA-CC2... Radiother Oncol 2009;92:148-163  
EURECCA...Radiother Oncol 2014;110:195-198

EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum 

 XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 15

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

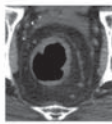
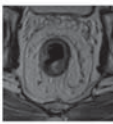
---

✓ RT/CT jen u rizikových nádorů!


- Negativní CRM + další prognostické faktory (detekovatelné MRI) (vaskulární a perineurální invaze, extramezokolická lymfadenopatie, horní třetina rekta) = „low risk“ bez prospěchu s NeORT/CT

Heald RJ et al. BMJ 2006;33:808

- K usnadnění rozhodnutí o postupu a omezení rizika „over“ – a „under“-treatment další rozdělení:
  - \* „favourable “good” group
  - \* intermediate „bad” group
  - \* advanced „ugly” group”

CT MRI

 XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 16

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**World Journal of Gastroenterology**

Volume 20(3) 2014, February 25, 1289-1294  
ISSN 1007-950X (print); ISSN 2219-2805 (online)  
http://www.wjgnet.com  
© 2014 Baisheng Science Publishing Co., Ltd. All rights reserved.

WJG 20(3) Ascendancy Special Issue (3) Colorectal cancer

**Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer**  
Benot Glimelius

**Subgrouping of localized rectal cancer assessed by magnetic resonance imaging<sup>1</sup> and the recommended primary treatment**

subclassification of stage T3		Favourable "good" group	Intermediate "bad" group	Advanced "ugly" group
<b>TNM</b>	<b>Extension to Subserosa/perirectal tissue</b>	Mid/upper rectum	Mid/upper rectum	T3 mrf positive
T3		T1-3b	T3c/d	T4 with overgrowth
T3a <sup>1</sup>	Less than 1 mm	Low rectum T1-2, T3a	low rectum also includes T3b	to prostate, seminal vesicles, base of urinary bladder, pelvic side walls or floor, sacrum positive
T3b	1-5 mm	N0		lateral lymph nodes
T3c	5-15 mm	mrf clear	T4 with peritoneal or vaginal involvement only	
T3d	15+ mm		N1/N2	
			mrf clear	
		5 yr LFR <sup>2</sup> < 10%	5 yr LFR <sup>2</sup> 10%-20%	5 yr LFR <sup>2</sup> 20%-100%
		5 yr DFR <sup>3</sup> < 15%	5 yr DFR <sup>3</sup> 15%-60%	5 yr DFR 30%-60%
		Primary surgery (TME) <sup>4</sup>	Preop 5 × 5 Gy with immediate surgery <sup>3</sup>	Preop CRT or 5 × 5 Gy with delayed surgery <sup>3</sup>

mrf=mesorectal fascia

Pozn: modifikovatelné i pro LC NeoRT

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 17

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

CRM +/-

**Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy** Original article

M. Simunovic<sup>1,2</sup>, R. Sexton<sup>1</sup>, E. Rempel<sup>2</sup>, B. J. Moran<sup>1</sup> and R. J. Heald<sup>3</sup> Br J Surg 2003; 90:999-1003

Individualized magnetic resonance imaging-based neoadjuvant chemoradiation for middle and lower rectal carcinoma

P. Hermanek<sup>1</sup>, W. Hohenberger<sup>2</sup>, R. Fietkau<sup>3</sup> and C. Rödel<sup>4</sup>

1Department of Surgery, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany; 2Department of Radiotherapy, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany; 3Department of Radiotherapy and Oncology, University Hospital Frankfurt/Main, Germany; 4Department of Radiotherapy, University Hospital Frankfurt/Main, Germany

Received 23 April 2009; accepted 3 July 2009; Accepted Article online 23 October 2009

Předléčebné MRI – omezení NeoRT/CT ze 70% na 35%

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

MERCURY study

**Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone**  
A Prospective, Multicenter, European Study Taylor et al. Ann Surg 2011; 253(4):711-719

...dle předléčebné MRI 122 / 374 pts „good prognosis“

**TABLE 3. Outcomes for MRI-predicted Good-Prognosis Patients and Effect of Univariate and Multivariate Analysis Local Recurrence, 5-year Overall Survival and Disease-free Survival**

MERCURY—MRI-predicted Good Prognosis Patients	Local Recurrence	5-Year Overall Survival	5-Year Disease-free Survival
Total patients (n = 122)	3.3%	68.2% (95% CI, 60.3%-76.0%)	84.7% (95% CI, 76.0%-90.4%)
T3a/b N0, N1, and N2 (n = 58)	1.7%	67.9% (95% CI, 53.9%-78.5%)	81% (95% CI, 66.1%-89.8%)
T1,2, or, 3b, N positive disease (n = 22)	0%	81% (95% CI, 48.7%-78.2%)	95% (95% CI, 69.5%-99.3%)

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Original article**

**Outcomes in locally advanced rectal cancer with highly selective preoperative chemoradiotherapy** Williamson J.S. et al S BJ2014;101:1290-1298

- Retrospektivní studie, jediné pracoviště 266 pts stage II/III
- 103 pts NeoRT/CT ( N2 nebo CRM+ dle MRI), 163 pts primárně operace
- Rozhodnutí zda operace nebo NeoRT/CT dle nálezů MRI

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Realizace možná, když...

- Kvalitní předléčebná diagnostika, zobrazování pomocí MRI
- MDT
- Kontrola kvality resekce rekta a excize mezorekta
- Kontrola - histopatologické vyšetření
- MDT

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 21

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Realizace možná, když...

- Kvalitní předléčebná diagnostika, zobrazování pomocí MRI
- MDT
- Kontrola kvality resekce rekta a excize mezorekta
- Kontrola - histopatologické vyšetření
- MDT

**Parametrické sledování kvality TME jako nástroj k omezení lokálních recidiv po operacích pro karcinom rekta**  
IGA NT/13726

1. FN Motol Praha 2. FN Hradec Králové 3. ÚVN Praha 4. FN Brno Bohunice  
5. FN USA Brno 6. FN Olomouc 7. IBA MU Brno

J.Hoch<sup>1</sup>, A.Ferko<sup>2</sup>, M.Blahá<sup>7</sup>, I. Čapov<sup>3</sup>, L.Dušek<sup>7</sup>, J.Feřt<sup>1</sup>, M.Grega<sup>1</sup>, M.Hermanová<sup>2</sup>, E.Hovorková<sup>2</sup>, Z. Kala<sup>1</sup>, D.Klos<sup>6</sup>, R. Kodet<sup>1</sup>, D. Langer<sup>3</sup>, D.H.Nikolov<sup>2</sup>, J.Páral<sup>2</sup>, A.Ryška<sup>2</sup>, M. Tichý<sup>6</sup>, I.Tučková<sup>3</sup>, M.Vjaclovský<sup>1</sup>, P.Vlček<sup>3</sup>

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015 22

Pozn.

---

---

---

---

---

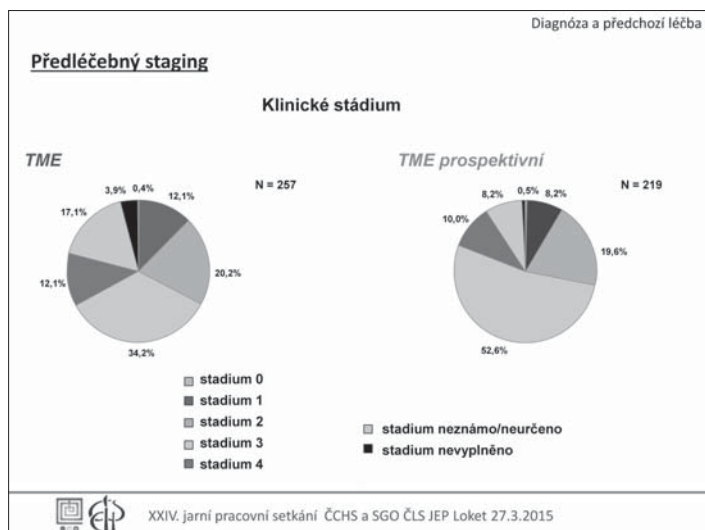
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

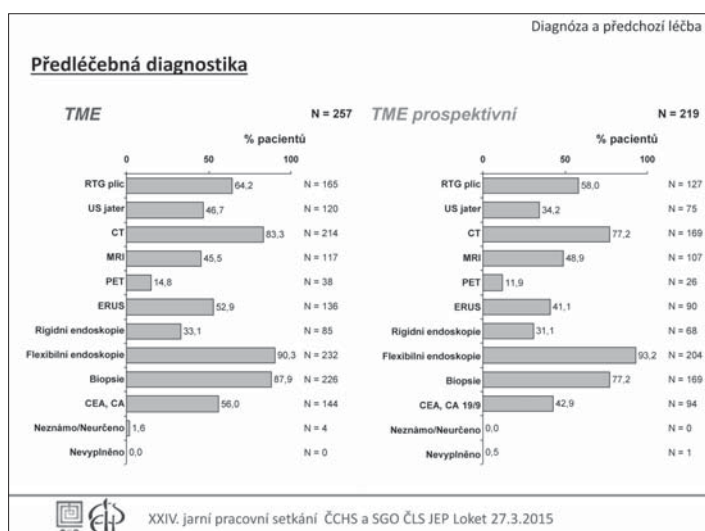
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

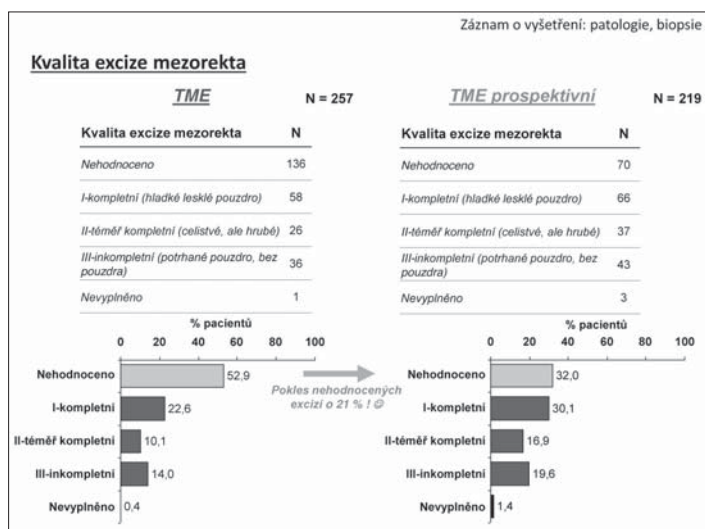
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Hodnocení radikality chirurgického výkonu vs. cirkulární reseční okraj**

**TME**

Radikalita operace	Cirkulární reseční okraj (CRO)				Celkem
	Ano	Ne	Nelze zjistit	Nevyplněno	
RX hodnocení nelze provést		2 (0,8 %)	6 (2,3 %)		8 (3,1 %)
R0 reziduální nádor nezjištěn	3 (1,2 %)	115 (44,7 %)	98 (38,1 %)		216 (84,0 %)
R1 reziduální nádor prokázán mikroskopicky v okrajích resekátu	19 (7,4 %)	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)		23 (8,9 %)
R2 reziduální nádor prokázán makroskopicky	2 (0,8 %)				2 (0,8 %)
Nevyplněno		7 (2,7 %)		1 (0,4 %)	8 (3,1 %)
<b>Celkem</b>	<b>24 (9,3 %)</b>	<b>128 (49,0 %)</b>	<b>106 (41,2 %)</b>	<b>1 (0,4 %)</b>	<b>257 (100 %)</b>

**TME prospektivní**

Radikalita operace	Cirkulární reseční okraj (CRO)				Celkem
	Ano	Ne	Nelze zjistit	Nevyplněno	
RX hodnocení nelze provést		1 (0,5 %)	2 (0,9 %)		3 (1,4 %)
R0 reziduální nádor nezjištěn		122 (55,7 %)	70 (32,0 %)		192 (87,7 %)
R1 reziduální nádor prokázán mikroskopicky v okrajích resekátu	10 (4,6 %)	4 (1,8 %)	2 (0,9 %)		16 (7,3 %)
R2 reziduální nádor prokázán makroskopicky	1 (0,5 %)	3 (1,4 %)	1 (0,5 %)		5 (2,3 %)
Nevyplněno				3 (1,4 %)	3 (1,4 %)
<b>Celkem</b>	<b>11 (5,0 %)</b>	<b>130 (59,4 %)</b>	<b>75 (34,2 %)</b>	<b>3 (1,4 %)</b>	<b>219 (100 %)</b>



XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

European Journal of Cancer (2014) 50, 1e1–1e34



Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com



Position Paper

EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum



XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

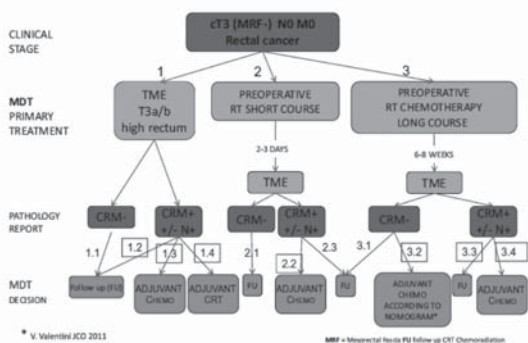
---

---

C.J.H. van de Velde et al. / European Journal of Cancer 50 (2014) 1e1–1e34

1e19

**TREATMENT MODALITIES: cT3 (MRF-) NO M0**



\* V. Valentini JCO 2011

MRF = Mesorectal fascia PM follow up CRT Chemoradiation

Fig. 7. Treatment strategy: cT3 N0, M0 rectal cancer. Nine decisions in the algorithm did not achieve large consensus. Indicated with red lining is the 'no consensus' for decision 1.3 and 3.2; and 'minimum consensus' for 1.2, 1.4 and 3.4. With moderate consensus it was agreed to decide on step 2 and 3.2 and 3.4



XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

**Můžeme opustit NeORT/CT v léčbě karcinomu rekta?**

1.e20 *C.J.H. van de Velde et al. / European Journal of Cancer 50 (2014) 1.e1-1.e34*

**TREATMENT MODALITIES: cT3 (MRF-) N1-2 M0 Rectal cancer**

Fig. 8. Treatment strategy: cT3 N+, M0 rectal cancer. Six decisions in the algorithm did not achieve large consensus, indicated with red lining; being no consensus for decision 2.2 adjuvant chemotherapy according to the nomogram; minimum consensus for decision 1.2, 1.3, 2.3 and 2.4. There was moderate consensus for decision 1.1. The large variation in agreement illustrates that there is little evidence for adjuvant chemotherapy in rectal cancer.

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1.e21 *C.J.H. van de Velde et al. / European Journal of Cancer 50 (2014) 1.e1-1.e34*

**TREATMENT MODALITIES: cT3 (MRF+) N0-2-M0 or cT4 any N M0**

Fig. 9. Treatment modalities: cT3 (MRF+) any N M0 or cT4 any N M0. Moderate consensus was achieved for step 3 and 5, minimum consensus indicated with red borders was achieved for step 4 in the decision making.

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Shrnutí...

- NeoRT/CT snižuje počet LR
- NeoRT/CT neprodlužuje OS
- NeoRT/CT je příčinou akutních a chronických NÚ

Kdy máme opustit NeoRT/CT ?

- u nádorů horní třetiny rekta
- ve stadiu I karcinomu rekta

Kdy bychom do budoucna měli opustit NeoRT/CT

- u karcinomů rekta ve stadiu II a III při **negativním MRI nálezu v cirkumferenčním okraji mezorekta**

⇒ „randomized controlled trials are necessary“!

XXIV. jarní pracovní setkání ČCHS a SGO ČLS JEP Loket 27.3.2015

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Racionální timing resekce jater u metastáz KRK



**doc. MUDr. Tomáš Skalický, Ph.D.**  
Chirurgická klinika LF UK a FN v Plzni

## Take home message

1. Timing u jaterních resekcí pro metastázy kolorektálního karcinomu je individuální, ale vždy s cílem radikální operace.
2. Protrahovaná onkologická léčba zhoršuje výsledky jaterních resekcí a není v neoadjuvantním pojetí indikována.



Přestože je kolorektální karcinom v naší republice častý, jen malou část pacientů zastihneme v počátečních stádiích onemocnění. Generalizovaný kolorektální karcinom s metastázami do jater je dnes léčitelný za předpokladu, že jsme schopni metastatický proces, samozřejmě včetně primárního nádoru, kompletně odstranit. Jelikož je však pouze asi jedna čtvrtina nemocných s tímto jaterním postižením schopna podstoupit operační řešení, byla vytvořena celá řada postupů, jak resekabilitu zvýšit. Společně se zvyšováním resekability byly nalezeny a navrženy mnohé postupy, které optimalizují léčení generalizovaného karcinomu kolorekta v průběhu času s cílem dosáhnout kurativního výsledku.

Tyto časové postupy se odvíjí od velikosti a uložení primárního nádoru, době vzniku jaterních metastáz, počtu a uložení jaterních metastáz, komorbiditě nemocných, biologické aktivitě nádorou, účinnosti chemoterapie, přítomnosti extrahepatického resekabilního postižení a dovednosti chirurgického týmu.

Při stanovení léčebných postupů u generalizovaného karcinomu kolorekta je dnes nutné rozhodování v rámci Onkochirurgického týmu a to za přítomnosti minimálně chirurga, onkologa a radiologa/ optimálně patologa, gastroenterologa, anesteziologa/. Vzhledem k mnoha možným situacím a postupům v kombinaci s R0 resekci jater, je dnes určení racionálního a optimálního postupu vysoce individuální. Nejsou dnes daná jasná pravidla a výsledky léčení se tak spíše odvíjí právě od zkušeností a pravidel tohoto jednotlivého Onkochirurgického týmu.

Pro zjednodušení situace jsme rozdělili nemocné s resekci jater pro metastázy kolorektálního karcinomu do skupin, které se liší podáním či nepodáním chemoterapie, dobou podání chemoterapie, dobou operace primárního a sekundárního nádoru. Při tvorbě práce vycházíme hlavně z vlastních zkušeností a navykých postupů Onkochirurgického týmu, které však mají korelát ve světové literatuře a ve zvyklostech všech větších našich i zahraničních pracovišt, které se jaterní chirurgií zabývají.

- 1. Synchronní resekce jaterních metastáz a primárního nádoru.** Tento postup má výhodu, že ušetříme pacienty jedné doby operace a poskytneme jim stejnou prognózu, morbiditu a mortalitu jako u dvojdobých operací. Relativní nevýhodou je větší operační zátěž při této operaci a je tak lépe k synchronním resekci pacienty vybírat podle věku, komorbidit, podle uložení a rozsahu jaterních metastáz, kdy hraniční a velké resekce nejsou vhodné. Stejně tak komplikovaný první výkon většinou rozhodne o změně a přechodu na dvojdobý postup. Optimální je tento postup pro zdravé mladší jedince s menším rozsahem jaterní resekce či pokud tuto fázi operace využijeme k přípravě laloku v rámci víceetapových resekci. Další, hůře ovlivnitelnou nevýhodou, je nepokrytí mikrometastáz a cirkulujících buněk. Naopak s výhodou zde lze kombinovat přístup laparoskopický a klasický či pokud lze postižení řešit z jednoho operačního přístupu – např. transvezum, přední segmenty jaterní atd. Adjuvantní chemoterapie většinou následuje po zhojení operační rány.
- 2. Resekce dvojdobé bez podání neoadjuvantní chemoterapie.** Tato metoda znamená resekci jaterních metastáz ve druhé době po operaci primárního nádoru. Optimální odstup by měl být 2-3 týdny a neměl by být delší nežli 6 týdnů. Upřednostnění resekce před podáním chemoterapie a tím i nepokrytí mikrometastáz by měli dostat nemocní se zhoršenou funkční rezervou jater – steatofibróza, steatóza, fibróza a s nízkým stupněm rizika stran progresu onemocnění dle Fonga. Zde se vyhneme eventuálnímu poškození jater před jaterní resekci, které by se mohlo vyvinout po podání chemoterapie. Stejně jako u skupiny 1. adjuvantní chemoterapie může následovat po zhojení operační rány po resekci jater. Podání adjuvantní chemoterapie přináší delší DFI a lepší dlouhodobé 5ti leté přežití.
- 3. Resekce dvojdobé po podání neoadjuvantní chemoterapie.** V našem souboru jde o nejčastější postup u synchronních jaterních metastáz. Kdy po krátkém podání chemoterapie, jen 4-6cyklů, provádíme resekci jaterních metastáz. Dlouhodobější chemoterapie se sebou přináší vyšší riziko poškození jater a tím vyšší morbiditu a mortalitu. V jaterním paarenchymu dochází k poškození typu Yellow liver a Blue liver. U těchto nemocných se při kontrolních předoperačních vyšetření ukáže reakce na podání onkologické léčby a dobrou prognózu mají nemocní s dobrou či částečnou odpovědí na léčbu či se stabilní nemocí, naopak nemocní s progresí onemocnění i přes podání chemoterapie mají progózu špatnou. Výhoda tohoto postupu je, že je známá odpověď na podanou chemoterapii a je pokrytí mikrometastáz a cirkulujících buněk před jaterní resekci. Po zhojení operační rány po resekci jater lze v chemoterapii pokračovat, ale není vždy indikována.
- 4. Resekce následuje po podání konverzní chemoterapie.** Po operaci primárního nádoru není jaterní nález operabilní a je nutné podání chemoterapie s cílem o snížení počtu a velikosti jaterních metastáz, tak abychom byli následně schopni operovat s cílem R0 resekce. Konverzní chemoterapie je účinná a dokáže způsobit downstaging či downsizing jen asi u 13-21%. Pokud však resekci provedeme je dlouhodobá prognóza obdobná jako u primárně resekabilních ložisek. Resekci bychom měli provést ihned po dosažení operability. Problémy jsou u ložisek s kompletní radiologickou opovědí. Radiologická odpověď v 70% není odpovědí mikroskopickou a v oblasti původních metastáz najdeme vitální buňky se schopností recidivy metastatického procesu po vysazení

onkologické léčby. Pokud dojde ke kompletní radiologické odpovědi je možná pečlivá dispenzarizace v krátkých intervalech nebo lépe provést resekci původně postižených regionů jater. Při dispenzarizaci v cca 2 měsíčních intervalech sledujeme játra pomocí CT a MR a výhodné je znát dynamiku onkomarkerů, které většinou oznámí recidivu procesu ještě před dosažení takové velikosti ložisek, aby byly viditelné při zobrazovacích metodách.

5. **Liver first resekce jater-reverzní postup.** Tento postup většinou využíváme při masivnějším postižení jater metastázami. Při léčbě v tomto stadiu je rozhodující pro další osud nemocného právě zachování jaterních funkcí, kdy primární nádor není veliký či nepůsobí obstrukci GIT. Po resekci jater je podána chemoterapie a posledním krokem je vyřešení a odstranění primárního nádoru. Výhodou je, že zabráníme, aby původně operabilní postižení jater se při zdržení v léčbě dostalo do stadia inoperabilního. Z pohledu dlouhodobých výsledků je metoda srovnatelná s ostatními postupy. V Plzni někdy využíváme u těchto nemocných s obstrukcí stentování nádorové stenózy a udržíme tak průchodnost po dobu léčby nežli dojde k resekci primárního nádoru. Zatím jsme při tomto způsobu nezaznamenali závažné komplikace stentů, které se však poměrně často vyskytují a některá pracoviště jejich používání nedoporučují.
6. **Resekce metachronních metastáz.** Jde o skupinu pacientů, kteří po operaci primárního nádoru prodělali adjuvantní chemoterapii či nikoli a po řadě měsíců i let dojde k rozvoji metastatického postižení jater. Zde u primárně operabilních stavů většinou nejdříve operujeme a ve druhé době je podána adjuvantní léčba. Pokud nález není primárně operabilní opět je na místě konverzní podání chemoterapie či víceetapové postupy. Čím je delší doba mezi operací primárního nádoru a rozvoji metastatického procesu, tím lepší prognózu má pacient. K zjištění jaterních metastáz většinou dojde při dispenzarizaci onkologem při pravidelných UZ a CT kontrolách. Jako první příznak recidivy onemocnění se často objeví zvýšení onkomarkerů např. CEA. Rozhodnutí o adjuvantní léčbě u synchronních metastáz je opět rozhodování individuální podle rizika jednotlivého pacienta/DFI, počet ložisek, hladina CEA, věk, předchozí léčba atd/.

Při současném nález extrahepatického postižení záleží léčba na resekabilitě jak jaterního postižení, tak i postižení plic, nadlečin, uzlinového postižení či lokální recidivy. Při současném jaterním a plicním postižení řešíme v první době jaterní metastázy a plicní ložiska ve druhé době s následnou chemoterapií. Pokud jde u nález extrahepatického postižení v dutině břišní snažíme se o řešení v jedné době při operacích jaterního postižení.

Z výše uvedených možností je nutné individuálně vybrat pro každého pacienta optimální timing jaterní resekce, tak abychom dosáhli co nejlepšího dlouhodobého výsledku s co nejmenší zátěží pro pacienta. Vždy se musíme snažit o resekci R0. Do načasování musíme započítat léčbu onkologickou, která by však neměla být protražovaná, ale razantní a krátkodobá, tak aby nedošlo ke nevratným změnám na jaterním parenchymu a dokázala v maximální míře likvidovat mikrometastázy.


Nezbytnou podmínkou pro dobré výsledky u resekcí jaterních metastáz je nutná dobrá spolupráce v rámci zkušeného onkotýmu, operačního sálu a v pooperační péči. Následné pečlivé sledování pacientů ať v rukách chirurga či onkologa, by mělo počítat s možností recidivy metastatického procesu v játrech u všech skupin pacientů a zachytit jej v ranném, operabilním stádiu.

## Literatura

1. Buchs N.C et al., Rectal Outcomes After a Liver-First Treatment of Patients with Stage IV Rectal Cancer, *Ann Surg Oncol*, 2015, 22, 931-937.
2. Henry L.R. et al., Liver Resection for Metastatic Disease After Y90 Radioembolization: A Case Series with Long-Term Follow-Up., *Ann Surg Oncol*, 2015, 22, 467-474.
3. Limmer S. et al., Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer, *Langenbeck Arch Surg* 2010, 395, 1129-1138.
4. Lodewick T.M. et al., Effects of Postoperative Morbidity on Long-term Outcome Following Surgery for Colorectal Liver Metastases, *World J Surg*, 2015, 39, 478-486.
5. Page J.A. et al, Enhanced Recovery After Surgery Protocols for open Hepatectomy-Physiology, Immunomodulation and Implementation, *J Gastrointest Surg*, 2015, 19, 387-399.
6. Skalický T., Hepatopankreatobiliární chirurgie, Maxdorf 2011.
7. Ferda J., Mirka H., Kastner J., Ohlidalová K., Ferdová E., Vondráková R., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Detekce metastáz kolorektálního karcinomu v játrech: porovnání magnetické rezonance s podáním kontrastní látky a peroperační ultrasonografie, *Čes Radiol* 2009., 63/2
8. Treska V., Skalický T., Sunar A., Liska V., Recurrence of colorectal liver metastase-outcomes of repeat liver procedures, *HPB-2006-0027*
9. Berti S. et al., Synchronous totally laparoscopic management of colorectal cancer and resectable liver metastases: a single center experience, *Langenbeck Arch Surg* 2015
10. Uetake H., et al., A Multicenter Phase II Trial of mFOLFOX6 plus Bevacizumab to Treat Liver-Only Metastases od Colorectal Cancer the are Unsuitable for Upfront Resection/TRIC0808/, *Am Surg Oncol*, 2015, 22, 908-915.

## Racionální timing resekce jater u metastáz kolorektálního karcinomu.

Skalický Tomáš, Třeška V., Liška V., Fichtl J., Brůha J.  
CHK LFUK a FN Plzeň  
Loket 2015



Pozn.

---

---

---

---

---

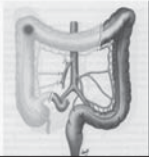
---

---

---

### Kdy můžeme resekovat jaterní metastázy KRCa?

- 1. synchronně s primárním karcinomem
- 2. po resekcí primárního karcinomu
- 3. po resekcí primárního karcinomu a podání neoadjuvantní chemo
- 4. po resekcí primárního karcinomu a podání konverzní chemo u primárně inoperabilních meta
- 5. liver first resekce-reverzní postup
- 6. resekce metachronních metastáz



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Synchronní resekce JMKRCa

- Výhoda - jednodobá operace společně s primárním nádorem-laparotomie i laparoskopie-obdobné výsledky jako dvojdobé operace
- Jaterní parenchym není alterován protrahovanou chemo
- Nevýhoda - nejsou ošetřeny mikrometastázy v ponechané části jater, neznáme reakci na chemo, neznáme rozsah prim. Tu
- Podmínky-nález na jaterním parenchymu by něměl znamenat extenzivní resekci
- Rozhodující je celkový stav nemocného a nepřítomnost extrahepatického postižení např. lymfatických uzlin /peroperačně makroskopicky/

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Resekce JMKRCa po operaci primárního ložiska

- Cca po 3-6ti týdnech reoperace z cíleného řezu
- U větších nálezů, které se nedaly řešit synchronně a hrozí při neúčinné chemo jejich progresi na inoperabilní, technické problémy u prim. operace či polymorbidita pacienta
- Obdobné výhody a nevýhody jako synchronní resekce – neznalost a nepokrytí mikrometastáz v játrech, jaterní parenchym není alterován
- Lze využít víceetapové resekce - dobrá schopnost jater hypertrofovat x stimulace růstu meta ve FLRV

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Resekce JMKRCa po neoadjuvantní chemo

- Nejčastěji využívaný postup ve FN Plzeň
- Pokrytí chemo - mikrometa, extrahepatického postižení-lymf. uzliny, plicní meta-stabilizace.
- Je nutné chemo v rozsahu jen cca -4-6ti cyklů, kdy není vyšší morbidita stran postižení jater-yellow či blue liver
- Výhody - známe reakci metastáz na podanou chemo- v případě progresi ložisek- všeobecně špatná Pg, jsou pracoviště, které při progresi ložisek při podání chemo neoperují./R.Adam/
- Lze využít víceetapové resekce/PVE, ALLPS, atd./

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Chemorezistence-výrazný negativní pg faktor

- Adam a kol.-u hepatektomií s 4mi a více meta-5ti leté přežití 37% u chemorespondentů, 30% u stabilní choroby a jen 8% u nemocných s chemoresistencí.



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



## Resekce JMKRCa po konverzní léčbě chemo

- Původně inoperabilní ložiska v regresi po cíleně podané konverzní chemo-down sizing
- Jen asi 13-21% pacientů, avšak jejich Pg je obdobná jako u ostatních resekovaných JMKRCa
- Problém je někdy u radiologické kompletní odpovědi- resekce původně viditelných ložisek nebo čekat a pečlivě dispenzarizovat?

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Optimální načasování chirurgického výkonu po konverzní léčbě.

- Chirurgický výkon by měl být indikován ihned po dosažení resekability
- U každého nemocného by měla být při neoadjuvantní terapii pravidelně vyhodnocována možnost resekability v rámci interdisciplinárního týmu
- Potenciální resekabilitu je nutno hodnotit v relativně krátkých intervalech- chirurg, radiolog, onkolog.
- Indikace k resekci není kompletní regrese, ale operabilní stav!!

Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---



## Reverzní postup- Liver first

- V první době řešíme jaterní metastázy, po té podání chemo a v posledním kroku řešíme primární nádor
- U velkého jaterního postižení a menších primárních nádorů se zachovalou pasáží či se stentem?/ Plzeň-opakovaně využito/
- nevýhoda právě nebezpečí rozvoje ileu primárním tumorem v době po resekci jater
- Neznalost a nepokryté mikrometastázy

Ann Surg Oncol  
2015;22:s931-937.

Pozn.

---

---

---

---

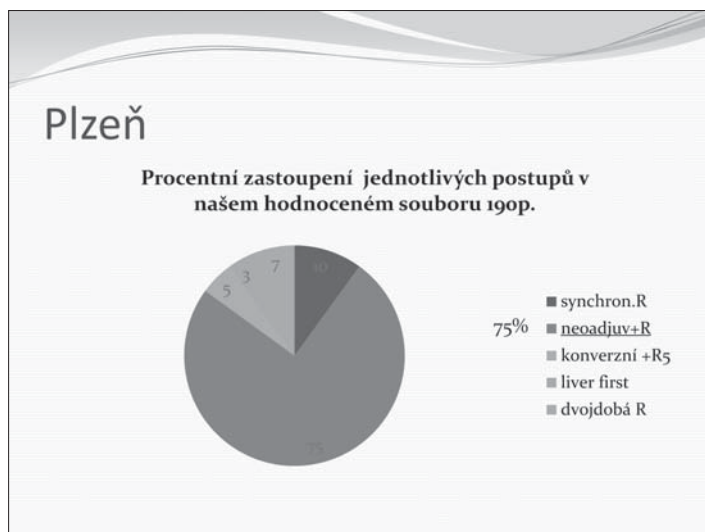
---

---

---

---





Pozn.

---

---

---

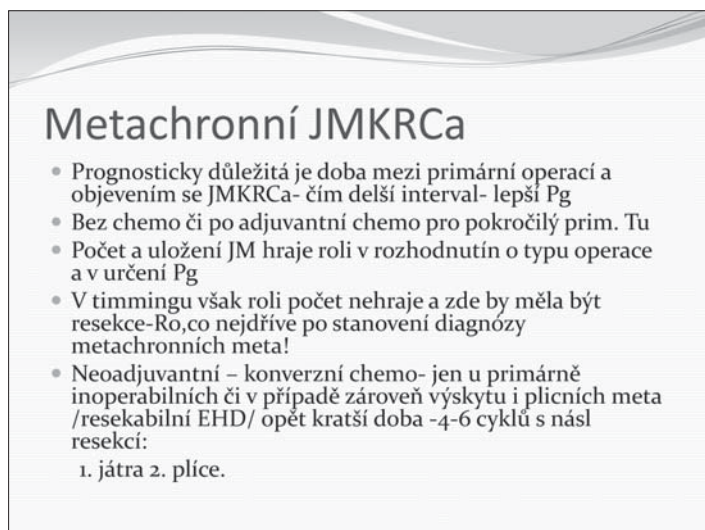
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

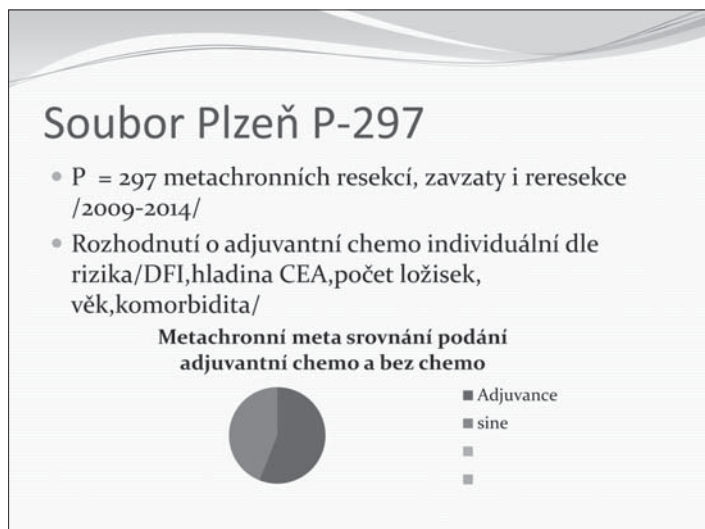
---

---

---

---

---



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Racionální použití a timing zobrazovacích metod u JMKRCa

- Vždy peroperační UZ vyšetření- rozhodující na jeho základě se může měnit postup či rozsah výkonu-bez by neměla operace proběhnout.
- Základem k indikaci-kombinace UZ a vícefázového CT vyšetření
- MR u nejasných nálezů - dif. dg. ložisek, jako doplnění kombinace UZ,CT
- CEUS v dif. diagnostice ložisek, nikoli pro zjištění počtu a uložení, sledování ložisek po kompletní remisi, po RFA, TACE a TARE
- PET CT k vyloučení či potvrzení mimojaterního postižení a jeho kvantifikace- nevyužívat po ukončení chemo!, odstup i od resekce , RFA - zánětlivá reakce.
- CT volumetrie -dopočetení u hraničních resekcí/ kdy je odhad FLRV 50% a méně/
- Endosonografie-uzliny HD ligamenta s odběrem biopsie- pozitivita není KI operačního zákroku.

Pozn.

---



---



---



---



---



---



---

## Take home message

- Není jednotné doporučení – ale vždy udělat maximum pro Ro resekcí!!!
- Vždy individuální přístup k nemocným
- Rozhodnutí onkotýmem na základě věku, komorbidit-DM-špatná hypertrofie, rozsahu primárního nádoru- resekalibilní extrahepatické postižení, rozsahu meta potížení jater, doba od resekce primárního nádoru a vzniku JMKRCa, stavu jaterního parenchymu-Ci,Fi, steatohepatitidy atd., přítomnost a typ předchozí onkologické léčby, schopnosti pracoviště.
- Chybou je protrahovaná neoadjuvantní chemo!

Pozn.

---



---



---



---



---



---



---



# Perspektiva cílené léčby malignit GIT



**prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.**  
Onkologická klinika 1. LF UK, VFN

## Take home message

1. Hlubší poznání molekulárních principů celého procesu metastazování, principů buněčné komunikace a přenosu signálů přispělo k rozvoji cílené molekulární biologické léčby využívající přímého zásahu klíčových terčových struktur nádorové buňky na rozdíl od převážně na proliferující buňky působící konvenční chemoterapie.
2. Koncept personalizované, stratifikované a precizované medicíny postupně ukončuje historický koncept stejné léčby pro všechny ve stejném klinickém stadiu při stejném histologickém nálezu.
3. V léčbě zhoubných nádorů (ZN) zažívacího traktu je v současnosti cílená biologická léčba standardní součástí systémové farmakoterapie gastrointestinálních stromálních nádorů, kolorektálních karcinomů, hepatocelulárních karcinomů a karcinomů gastroezofageální junkce a žaludku. Minimální uplatnění má cílená léčba u slinivky břišní.
4. Cílená biologická léčba není konečným řešením. Znovuobjevenou modalitou je „cílená“ imunoterapie. Perspektivou pro gastrointestinální malignity je kombinace těchto modalit.

Onkologická léčba byla ve svých počátcích založena na empirii. Hlubší poznání molekulárních principů celého procesu metastazování, principů buněčné komunikace a přenosu signálů přispělo k rozvoji cílené molekulární biologické léčby. Molekulárně cílené léky narušují základní intracelulární signální dráhy, ale protinádorového účinku může být dosaženo též cílením léčiva proti strukturám nádorového stromatu. Douglas Hanahan a Robert A. Weinberg ve světle nových objevů definovali základní odlišnosti v buněčné biologii charakterizující nádorový růst na molekulární úrovni, které jsou zároveň podkladem nového konceptu cíleného účinku cílených protinádorových **léků**. Klinické využití cílené bioloregulační léčby bylo zahájeno v sedmdesátých letech minulého století po objevu hormonálních receptorů a cíleného klinického použití tamoxifenu v léčbě karcinomů prsu. Akceleraci preklinického výzkumu a klinické aplikace cílené onkologické léčby lze dát do časové souvislosti s přečtením lidského genomu.

Koncept personalizované, stratifikované a precizované medicíny postupně ukončuje historický koncept stejné léčby pro všechny ve stejném klinickém stadiu při stejném histologickém nálezu. Nový rozměr onkologické péče spočívá v individualizaci léčby pro každého nemocného a pro každý nádor na základě molekulární (genové) charakteristiky nádorové choroby a genové výbavy každého pacienta.

V léčbě zhoubných nádorů (ZN) zažívacího traktu je v současnosti cílená biologická léčba standardní součástí systémové farmakoterapie gastrointestinálních stromálních nádorů (GIST), kolorektálních karcinomů, hepatocelulárních karcinomů a karcinomů gastroezofageální junkce a žaludku. Minimální uplatnění má cílená léčba u slinivky břišní.

Tři zásadní události poslední doby dramaticky ovlivňují a v budoucnu budou stále více ovlivňovat možnosti onkologické léčby: 1) k dispozici budou "stovky" nových cílených léků, které mohou přímo zasáhnout signální struktury podílející se na onkogenezi 2) molekulární identifikace rozdílů dříve morfologicky téměř identických nádorů povede k reklasifikaci nádorových onemocnění a expanzivnímu nárůstu nových klinicko-molekulárně patologických jednotek „orphan molecular disease“ 3) implementace nových biotechnologií umožní významně zpřesnit předpověď rizika relapsu (prognostické faktory) časných stadií onemocnění a předpovědět účinnost vybrané léčby (prediktivní faktory).

Podat správnou léčbu s nejvyšší účinností správnému pacientovi je cílem všech onkologů, ale ani v éře cílené molekulární léčby se výběr správných nemocných ne zcela daří. Jak nemocný hostitel tak zhoubné nádory jsou nesmírně heterogenní. Nádorové onemocnění nedodrží pravidla. Heterogenita nádoru v prostoru a čase neumožňuje bezpečně odhadnout jeho chování. Heterogenita spočívá jak v unikátním profilu každého nádoru a tak v unikátním profilu organismus každého nemocného z hlediska farmakometabolismu každého léčiva (farmakogenomika). Individuální léčebný plán tak spočívá v kombinaci vyhodnocení individuálního molekulárního profilu nádoru a individuálního farmakogenomického profilu každého pacienta.

### **„Necílené podání“ cílené léčby**

Podání léčby nesprávně vybranému nemocnému může vést k zbytečným nežádoucím účinkům u nemocných s nízkou pravděpodobností léčebného efektu, ztrátě času pro podání správné léčby a neefektivnímu zatížení finančních zdrojů. Naopak nevyužití cílené biologické léčby ve správné indikaci snižuje léčebné vyhlídky nemocných. K plné realizaci cílené léčby stále chybí u řady tzv. cílených léků spolehlivé prediktory účinnosti a proto jejich plná identifikace předmětem intenzivního klinického výzkumu. Problémem zůstává přesná identifikace cílové skupiny nemocných na základě molekulárních markerů, které i když je známa cílová terčová struktura, zatím neumožňují cílený výběr nemocných. Až úplná identifikace molekulárního profilu nádoru predikujícího léčebnou odpověď pravděpodobně umožní očekávanou tzv. „léčbu šitou na míru“. V současnosti probíhá výběr biologické léčby na základě morfologického, imunohistochemického a částečně molekulárního profilu. Budoucnost biologické léčby spočívá ve výběru na základě úplné molekulární charakteristiky jak primárního nádoru tak i z místa recidivy. Rebiopsie a následná genová „reprofilizace“ nádorové populace jednou z cest k zacílení terapie, ale pro klinickou praxi ne vždy použitelná. „Tekutá biopsie“ je na tomto úseku největší nadějí.

Největší uplatnění molekulární biologické léčby bylo očekáváno v cílené eliminaci reziduálních nádorových buněk – při adjuvantním podání. Do současnosti byl prokázán přínos pouze při adjuvantní aplikaci trastuzumabu u cErbB2 dependentních časných stadií karcinomů prsu. U solidních nádorů GIT kromě GIST zatím nebyl přínos biologické léčby v této indikaci doložen.

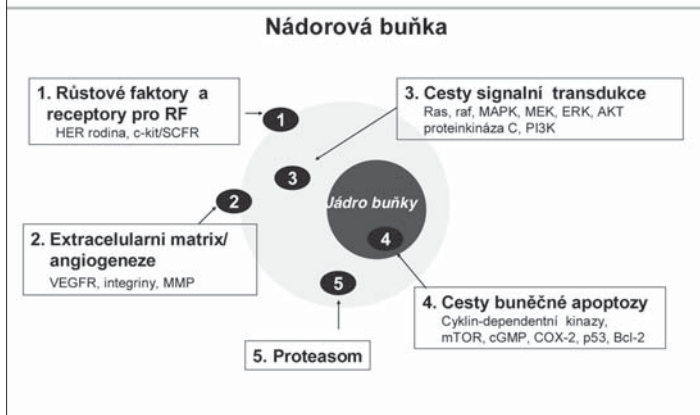
Koncept personalizované, stratifikované a precizované medicíny ukončil historický koncept stejné léčby pro všechny ve stejném klinickém stadiu při stejném histologickém nálezu a je cestou k ukončení „necíleného“ podávání „cílené léčby“. Cílená biologická léčba není konečným řešením. Znovuobjevenou modalitou je „cílená“ imunoterapie. Perspektivou pro gastrointestinální malignity je kombinace těchto modalit.

## Literatura

1. Silvestri A, Pin E, Huijbers A. et al.: Individualized therapy for metastatic colorectal cancer. *J Intern Med* 2013; 274: 1–24.
2. Stein M, Bokemeyer C.: Prolonging Survival Through a Personalized Approach in Metastatic Colorectal Cancer. *J Oncopathology*, 2013, 1: 31-41.
3. Turski ML, Vidwans SJ, and Heinz-Josef Lenz HJ: A Novel Classification Model of Colorectal Cancer into Actionable Subtypes. *Colorectal Cancer* 2013, 7, 99 -101
4. Venook A, Martin R. et al.: Colorectal Cancer: All Hands on Deck, ASCO Educational Book 2014
5. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al.: Cancer genome landscapes. *Science*. 2013 .
6. Baselga J, Rosen N.: Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol*. 2008 ,10:1582- 1584.
7. Petruželka L.: Pohled na vývoj onkologie ve 3. tisíciletí. *Klinická onkologie* 2009; 22 (5):11-12
8. Sawyers C.: Targeted cancer therapy. *Nature* 2004;432:294-7
9. MacConaill LE, Garraway LA: Clinical Implications of the Cancer Genome. *J Clin Oncol* 28:5219-5228, 2010
10. Van Cutsem E, A. Cervantes A, B. Nordlinger B & Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii1–iii9, 2014.
11. Heinemann, V. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 15, 1065–1075 (2014).
12. Stintzing, S. et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE3 (AIO KRK0306) in the final RAS evaluable population [abstract LBA11]. *Ann. Oncol*. 25 (Suppl. 5), v1–v41 (2014).
13. Venook, A. P. et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC) [abstract]. *J. Clin. Oncol*. 32 (5s Suppl.), LBA3 (2014).
14. Lenz, H. et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC) [abstract]. *Ann. Oncol*. 25 (Suppl. 4), A5010 (2014).
15. Arnold, D. et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207) [abstract]. *J. Clin. Oncol*. 32 (5s Suppl.), 3503 (2014).
16. Chibaudel, B. et al. Bevacizumab-erlotinib as maintenance therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the GERCOR DREAM study [abstract 4970]. *Ann. Oncol*. 25 (Suppl. 4), iv167–iv209 (2014).
17. Koopman, M. et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *J. Clin. Oncol*. 32 (Suppl. 3), LBA388 (2014).
18. Grothey, A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381, 303–312 (2013).



### Terčové struktury biologické cílené léčby



Pozn.

---

---

---

---

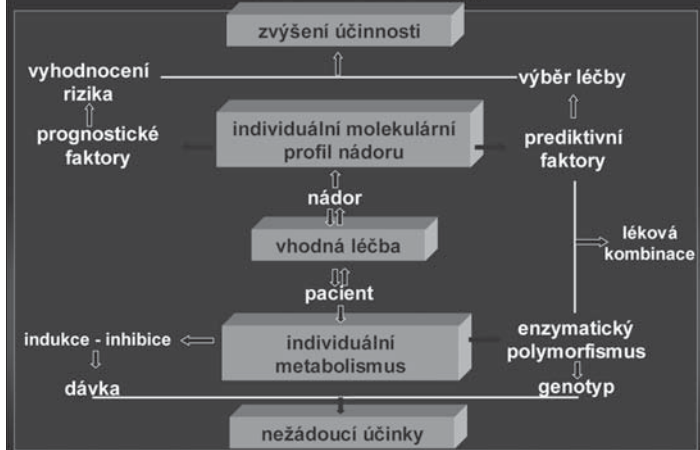
---

---

---

---

### Individuální léčebný plán



Pozn.

---

---

---

---

---

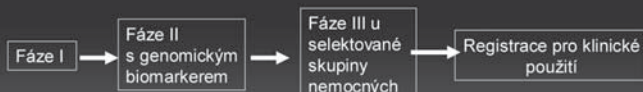
---

---

---

### Uspořádání klinických studií s novými léky v éře personalizované medicíny

Nové klinické studie u neselektovaných nemocných nesmí být dále zahajovány



Pozn.

---

---

---

---

---

---

---

---

Možné sekvence farmakoterapie metastazujícího chirurgicky neresekabilního mCRC (upraveno podle Sridharana 2014)			
<i>Molekulární charakteristika</i>			
<b>mRAS (55%)</b>	<b>wtRAS (40%)</b>		<b>mBRAF (5%)</b>
Beva + CT dublet	Beva + CT dublet	EGFRi + CT dublet	Beva + FOLFOXIRI
VEGFi + CT dublet	VEGFi + CT dublet	Beva + CT dublet	EGFRi + CT ??
regorafenib	EGFRi + irinotekan	regorafenib	regorafenib
BSC/TAS-102?	regorafenib	BSC/TAS-102?	BSC/TAS-102?
Mitomycin C ?	BSC/TAS-102?	Mitomycin C ?	Mitomycin C ?

Pozn.

---



---



---



---



---



---



---





