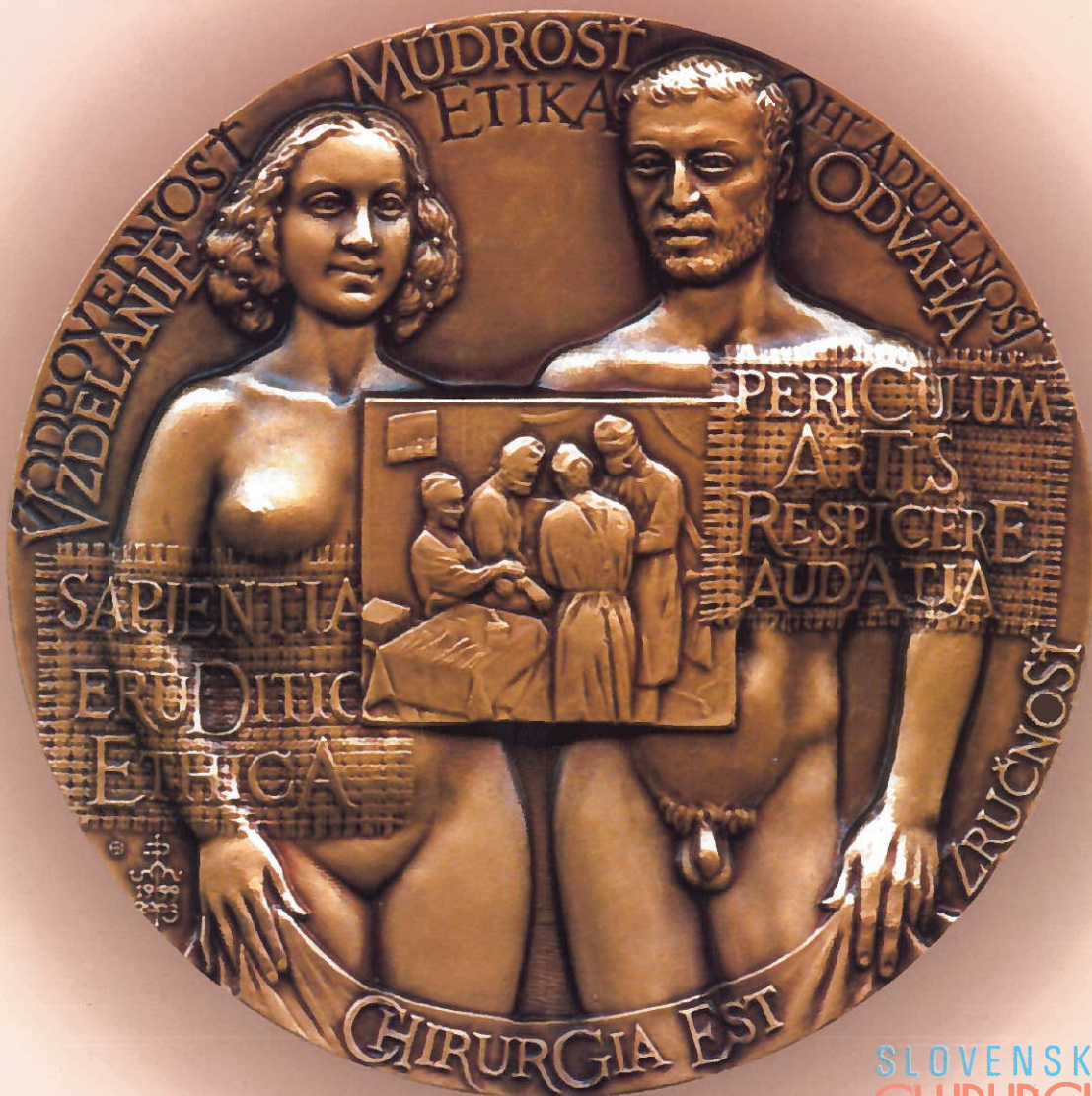




ČASOPIS SLOVENSKEJ  
CHIRURGICKEJ SPOLOČNOSTI

II. ROČNÍK  
2005

# SLOVENSKÁ CHIRURGIA



SLOVENSKÁ  
CHIRURGIA **3**



# Pohľad chirurga na cystickú fibrózu

<sup>1</sup>Molnár, M., <sup>1</sup>Murgaš, D., <sup>1</sup>Dragula, M., <sup>2</sup>Hamžik, J., <sup>3</sup>Maťašová, K., <sup>4</sup>Szépeová, R.

<sup>1</sup>Klinika detskej chirurgie JLF UK a MFN

Prednosta: doc. MUDr. Milan Dragula, PhD. mim. prof.

<sup>2</sup>I. Chirurgická klinika JLF UK a MFN

Prednosta: doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD. mim. prof.

<sup>3</sup>Neonatologická klinika JLF UK a MFN

Prednosta: prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.

<sup>4</sup>Klinika detí a dorastu JLF UK a MFN

Prednosta: prof. MUDr. Peter Bánovčín, CSc.

## Súhrn

Cystická fibróza je najčastejšie autozomálne recesívne dedičné ochorenie kaukazskej rasy. Ochorenie postihuje exokrinnú funkciu jednotlivých orgánových systémov s tvorbou obštrukcií vývodných tubulov s poruchou sekrécie mucínu a secernácie elektrolytov. Cystická fibróza sa môže prezentovať gastrointestinálnymi príznakmi, ktoré sú v niektorých prípadoch jedinými príznakmi cystickej fibrózy. V článku popisujeme rôzne možné komplikácie cystickej fibrózy vrátane mekóniového ileu, s ktorými sa chirurg stretáva a ich diagnostiku, vyšetrovacie metódy a manažment liečby.

**Kľúčové slová:** cystická fibróza, mekóniový ileus, chirurgická liečba, gastroezofageálny reflux, rektálny prolaps

## Cystic fibrosis surgical view

### Summary

Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disorder of Caucasians. It is a disease characterised by exocrine dysfunction with obstructive lesions throughout multiple organ systems and disturbance of electrolyte and mucus secretion. Gastrointestinal symptoms may often be the presenting features, with the diagnosis of cystic fibrosis only first being established in some cases. This article aims to describe various complications of cystic fibrosis, including meconium ileus, which are likely to present to the general surgeon and to highlight the diagnosis, investigation and management.

**Key words:** cystic fibrosis, meconium ileus, surgery, gastroesophageal reflux disease, rectal prolapse

### Úvod

Cystická fibróza (CF) je najčastejšie autozomálne recesívne dedičné život skracujúce ochorenie kaukazskej rasy. Incidencia tohto ochorenia je 1:2500-3500 živonarodených detí (9,19). CF je multiorgánovým ochorením. Prejavuje sa postihnutím epiteliálnej sekrécie v respiračnom, gastrointestinálnom a reprodukčnom systéme. Postihnuté sú všetky žľazy produkujúce mucín, slzy, pot, sliny a tráviace šťavy gastrointestinálneho traktu (GIT), a tiež imunokompetentné bunky (T a B lymfocyty). CF je

charakterizovaná triádou príznakov: chronická obštrukcia a infekcie respiračného traktu, insuficiencia exokrinnnej funkcie pankreasu a zvýšené hladiny chloridov v pote

V roku 1989 bol objavený gén, ktorý je lokalizovaný na dlhom ramienku siedmeho chromozómu a ktorého mutácia je zodpovedná za toto ochorenie. Dnes je poznaných takmer 1400 mutácií, ale bežne sa testuje len 30-40 typov, ktoré pokrývajú 80-85% mutácií (9). Jedná sa o gén pre chloridový kanál aktivovaný c-AMP (CFTR - CF transmembránový regulátor vodivosti). Nachádza sa v membráne buniek a vnútrobunkových organel. U CF je kanál neprechodný pre chloridové ióny. V dôsledku impermeability membrány sa mení zloženie a fyzikálno-chemické vlastnosti hlienu na povrchu slizníc. Hlien sa zahusťuje, narušuje funkciu orgánov a je príčinou väčšiny klinických príznakov CF (9). Závažnosť ochorenia nezávisí len od mutácie génu pre CF, ale aj od prostredia a od modifikujúcich génov. Faktorom limitujúcim kvalitu a dĺžku života je závažnosť pľúcneho ochorenia. Priemerný vek prežívania od objavenia génu pre CF sa predlžil z 10-15 na 40-45 rokov (9).

Pacienti s CF sú sledovaní v centrách pre cystickú fibrózu, u pneumológov a gastroenterológov. Najčastejšie komplikácie, s ktorými sa chirurg stretáva u pacientov s CF, postihujú gastrointestinálny trakt. Patrí sem mekóniový ileus, gastroezofageálny reflux, ochorenia žlčových ciest, distálny intestinálny obštrukčný syndróm, fibrotizujúca kolonopatia, invaginácia čreva a rektálny prolaps.

### Mekóniový ileus

Najskorším prejavom CF u približne 10-15% pacientov je mekóniový ileus (MI), ktorý sa prezentuje krátko po narodení (3,14,19). Vyskytuje sa aj u novorodencov bez CF, ale až u 90% detí s mekóniovým ileom sa potvrdí cystická fibróza (3). Problémy vyvoláva príliš husté a väzké mekónium, ktoré upcháva terminálne ileum, spôsobuje dilatáciu tenkého čreva nad prekážkou, zhrubnutie črevnej steny a ileus. Vznik ileu je podmienený abnormálnym zložením mekónia. Mekónium obsahuje viac proteínov a menej sacharidov. Hlavným proteínom je albumín, ktorý mení mekónium na viskóznejšie. Predĺžením tranzitného času cez tenké črevo dochádza k zvýšenej rezorbcií vody a zahusteniu obsahu. Ďalšími faktormi podieľajúcimi sa na vzniku mekóniového ileu sú zmenený mucín produkovaný črevom a nedostatok pankreatických enzýmov, ktoré skvapalňujú väzké mekónium.

Dieťa s MI sa prezentuje po narodení neodídením mekónia, distenziou brucha a zvracaním s prímiesou žlče. Pri palpácii nachádzame dilatované kľučky čreva ako cestovitú rezistenciu. Rektum a anus sú úzke, čo môže zmiast' a mylné sa pokladať za stenózu anu. Najčastejšími komplikáciami MI sú perforácia čreva, ktorá vo časej intrauterinnej fáze vedie k vytvoreniu pseudocysty (hmatná rezistencia bez peritonitídy), peritonitída, menej často antenatálny volvulus, ktorý môže spôsobiť vznik atrezie čreva. Klinický priebeh u dieťaťa s komplikovaným MI je dramatickejší. Už pri narodení je výrazná distenzia brucha, ktorá môže spôsobovať respiračné ťažkosti, niekedy sprevádzaná erytémom a edémom brušnej steny. Známkami peritonitídy sú bolestivosť, distenzia brucha s edémom brušnej steny a klinické príznaky sepsy.

MI sa môže diagnostikovať prenatálne alebo postnatálne. Pri prenatálnom ultrasonografickom vyšetrení (USG) nachádzame v dutine brušnej hyperechogénne masy (mekónium s vyššou denzitou ako pečeň - 17.-20. týždeň tehotnosti), dilatované črevo a nemožnosť zobraziť žlčník (6,19).

Postnatálna diagnostika sa opiera o klinický nález a röntgenové (rtg) vyšetrenie. Na rtg snímke brucha nachádzame nerovnako dilatované črevo (**obr. 1**). Kvôli vysokej viskozite a nízkemu obsahu vody v mekóniu sa hladinky nemusia zobraziť. Obraz mydlových bublín (soap bubble) - vzduch zmiešaný s mekóniom nie je konštantný, ale je patognomický a diferencuje MI od iných obštrukčných ochorení čreva. U komplikovaného MI je nález na rtg premenlivý v závislosti od pridružených komplikácií. Nález kalcifikácií svedčí pre intrauterinnú perforáciu čreva a mekóniovú peritonitídu. Obraz obštrukcie so zatienením s vysokou denzitou a okrajovými kalcifikáciami svedčí pre pseudocystu. U tretiny týchto pacientov nemusia byť na rtg žiadne známky svedčiace pre komplikovaný MI. Na potvrdenie diagnózy MI sa používa irigografické vyšetrenie. Pri irigografii sa kontrastnou látkou plní úzke hrubé črevo (mikrokolon) (**obr. 2**). Cieľom je pretlačiť kontrastnú látku proximálne od obštrukcie. V terminálnom ileu sa zobrazia skybala mekónia (rabbit pellets) (**obr. 3, 4**). Postup je úspešný, ak má za následok zriedenie a evakuáciu smolky a dekompresiu tráviaceho traktu. Pre terapeutický efekt irigografie sa používa hyperosmolárna kontrastná látka s mukolytikom (N-acetylcysteín). Dieťa musí byť dostatočne hydratované. Úspešnosť tejto terapie je 63-83% (6). V 5-23% je komplikáciou konzervatívneho postupu perforácia čreva pre vysoký tlak, ktorý je nutné vyvinúť pri instilácii roztoku (6,13). Pri neúspechu konzervatívneho postupu a u pacientov s komplikáciami MI je indikovaná chirurgická explorácia. Zahustené mekónium sa v optimálnom prípade evakuuje z malej enterotómie. V prípade komplikovaného ileu je často nevyhnutné resekovať krátky úsek čreva a vyviešť jednu alebo dve enterostómie.

#### **Distálny intestinálny obštrukčný syndróm**

Distálny intestinálny obštrukčný syndróm (DIOS), niekedy označovaný ako ekvivalent MI, postihuje adolescentov alebo mladých dospelých s CF v 2,1-4,7% (7,11). Ide o čiastočnú alebo úplnú obštrukciu lokalizovanú najčastejšie v terminálnom ileu, céku alebo kolon ascendens.

Na vzniku DIOS sa podieľajú podobné patomechanizmy ako pri MI. Relatívne nedostatočné hradenie pankreatických enzýmov vzhľadom na ich potrebu sa pokladá za hlavnú príčinu týchto epizód. Zaujímavé je zistenie, že incidencia DIOS narastá u pacientov s CF po transplantácii pľúc. V štúdií sa zistila incidencia až 10% v krátkom čase po operácii. Možnými faktormi sú predĺžený čas na lôžku, používanie liekov (azatioprin), zníženie motility, predchádzajúca anamnéza abdominálnych symptómov a faktory súvisiace s operačným výkonom. (dehydratácia, celková anestéza, analgéza). Vzhľadom na tieto súvislosti sa pred transplantáciou vykonáva aj príprava čreva (12).

Hlavným príznakom DIOS je kŕčovitá bolesť brucha lokalizovaná do pravého dolného kvadrantu a znížená frekvencia defekácie. Obštrukcia môže byť čiastočná,

ktorá je najčastejšia, až úplná so zvracaním, distenziou a úplnou obštipáciou. Kolikovitá bolesť môže byť vyprovokovaná jedlom, čo môže vyústiť do anorexie. Fyzikálnym vyšetrením pacientov s DIOS nachádzame mäkkú rezistenciu v pravom podbrušku bez známok peritonitídy. Pri vyšetrení per rectum nenachádzame stolicu.

Konzervatívna liečba zahŕňa rehydratáciu pacienta a enterálnu aplikáciu hyperosmolárneho roztoku s mukolytikom (N-acetylcysteín, GoLytyl) (6,19). Úspešná je, ak má za následok odchod stolice a vymiznutie symptómov. Pri jej zlyhaní, pri kompletnej obštrukcii alebo rozvíjajúcej sa peritonitíde je nutná chirurgická intervencia. Postup je rovnaký ako pri chirurgickej terapii MI.

#### **Gastroezofageálny reflux**

Gastroezofageálny reflux (GER) sa u pacientov s CF vyskytuje častejšie ako v bežnej populácii. Popisovaná incidencia sa pohybuje od 6,4 - 20% (15,20). Incidencia GER u pacientov s CF s vekom klesá.

Na vzniku GER u pacientov s CF sa podieľa hypotónia dolného ezofageálneho sfinktera (DES), distenzia žalúdka, jeho oneskorená evakuácia, zvýšená sekrécia žalúdočných štiav ako aj niektoré lieky, používané pri liečbe CF ako teofylín a alfa adrenergiká, ktoré podporujú vznik refluxu (1). Vplyv má aj periodické zvyšovanie intraabdominálneho tlaku pri kašli a úsilnej expirácii (4).

Počet pacientov s CF a GER vyžadujúcich operáciu sa pohybuje podľa viacerých súborov od 29% do 63% (15,20). GER liečime natoľko agresívne, nakoľko je to potrebné, aby sme odstránili symptómy, zlepšili kvalitu života a zabránili vzniku komplikácii (erozívna ezofagitída, Barrettov pažerák, striktúry ezofágu).

#### **Ochorenia biliárneho traktu**

Ochorenie žlčníka a žlčových ciest je tiež častou komplikáciou u pacientov s CF. Funkcie žlčníka sú postihnuté u 30% pacientov s CF, mikrožlčník sa vyskytuje u 8-30%, žlčové kamene u 4-30%, menej častá je sklerotizujúca cholangitída (6,19).

Na patofyziológii postihnúť biliárneho traktu sa podieľa porušený metabolizmus žlčových kyselín s vysokým obsahom cholesterolu v žlči, stáza žlče pre poruchu motility a zvýšená viskozita mucínu. U pacientov s insuficienciou pankreatických enzýmov sa žlčové kyseliny viažu na nevstrebateľné tuky, následne sú vylučované stolicou, čo znižuje ich hladinu a naopak, zvyšuje koncentráciu cholesterolu v žlči (6,8,19).

Klinické prejavy ochorenia žlčníka a žlčových ciest u pacientov s CF sa väčšinou prezentujú ako malabsorpčný syndróm a je ťažké ich odlišiť. Typickú symptomatológiu ochorenia žlčníka má len 3,6-4 % pacientov (6,18). Vyskytli sa prípady, kedy chronické bolesti spôsobené ochorením žlčníka mali vplyv aj na pľúcne funkcie, ktoré sa pooperačne zlepšili (18).

#### **Fibrotizujúca kolonopatia**

Fibrotizujúca kolonopatia je novopopísaná jednotka u pacientov s CF s rastúcou incidenciou. Fibrotická prestavba steny hrubého čreva s tvorbou striktúr a následným skrátením hrubého čreva je dôsledkom hojenia po ischemických ulceráciách. Najčastejšou



príčinou FC u pacientov s CF je nadmerné podávanie pankreatických enzýmov pri insuficiencii pankreasu. Podstatné je pri tom ich množstvo a nie typ enzýmov (2,6). Odporúčaná denná dávka nemá presiahnuť 10.000 jednotiek lipázy na kg a deň (16,19). Črevný obsah bohatý na pankreatické enzýmy deštruuje črevnú mukózu, preniká do submukózy a spôsobuje fibrotickú prestavbu steny čreva.

V klinickom obraze dominujú bolesti s distenziou brucha, chylóznym ascites, zmeny črevných návykov. Pretrvávajúca hnačka niekedy s obsahom krvi môže byť hlavným príznakom.

Pri kontrastnom rrtg vyšetrení sa zobrazia nepravidelnosti mukózy, strata haustrácií, skrátenie čreva so striktúrami rozličného stupňa. V niektorých prípadoch je postihnuté celé črevo. Pri kolonoskopii nachádzame začervenalú mukózu a zúžené úseky, z ktorých sa odporúča vziať viacero biopsií.

V terapii je v prvom rade potrebné znížiť dávku enzýmov na odporúčané dávky a zabezpečiť dostatočnú výživu enterálne alebo parenterálne. Pacienti nereagujúci na konzervatívnu liečbu, s črevnou obštrukciou, nekontrolovateľnou hnačkou a chylóznym ascitom vyžadujú chirurgickú intervenciu. Nie je zaručené, že zníženie dávky enzýmov a chirurgická resekcia zabráni progresii ochorenia. Preto je nutné pacienta po operácii dlhodobo sledovať (6).

### Invaginácia

Invaginácia je zriedkavou komplikáciou u pacientov s CF. Vyskytuje sa približne u 1% pacientov s CF a objavuje sa aj po 2. roku života, čo je raritné v bežnej populácii (5,19). Incidencia klesá vďaka používaniu pankreatických enzýmov v acidorezistentných peletách (9,21).

Na vzniku invaginácie sa podieľa viacero faktorov, ktoré majú za následok „preťaženie“ čreva črevným obsahom. Vedúcou časťou invaginácie sa stáva zahustený črevný obsah adherovaný k stene čreva. K invaginácii najčastejšie dochádza v mieste ileokolického prechodu (14,19).

V klinickom obraze dominujú kolikovitá bolesti brucha (v pravom hypogastriu), epizodické zvracanie, obstipácia a veľmi zriedkavo aj enterorágia. Pri palpačnom vyšetrení nachádzame rezistenciu v mieste invaginácie. Môže byť spojená s DIOS-om alebo apendicitídou. V diagnostike sa využíva USG a irigografické vyšetrenie. Irigografia môže mať aj terapeutický efekt a viesť k desinvaginácii. U starších detí je konzervatívna terapia menej úspešná a častejšie pristupujeme k laparotómii.

### Prolaps rekta

Prolaps rekta (PR) sa vyskytuje u 18,5-22% pacientov s CF. (10,17) Prvýkrát sa zvyčajne objavuje v priebehu prvých troch rokov života. Môže byť rekurentný a v 3% je jediným príznakom CF u detí. V štúdii na skupine detí s PR sa u 11% detí dokázala CF (11). Preto by mali byť deti s nevysvetliteľným prolapsom rekta testované na CF.

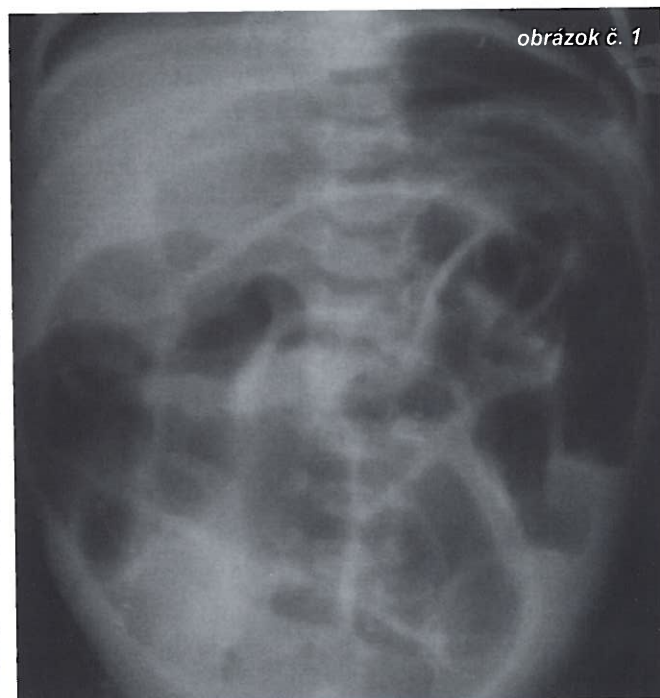
Priamo predisponujúcimi faktormi PR sú obstipácia, hnačka, nízky tonus svalov, malabsorpcia a distenzia hrubého čreva. Nepriamo prispieva aj zvýšený intraabdominálny tlak spôsobený kašľom alebo hyperinfláciou pľúc.

Prolaps je nutné manuálne reponovať a zabrániť vzniku edému prolabovaného úseku. Medikamentózne treba

ovplyvniť vstrebávanie tukov. Frekvencia prolapsov sa zvyčajne s vekom znižuje. K chirurgickej liečbe sa pristupuje len zriedka.

### Záver

V klinickom obraze pacienta s najčastejším dedičným ochorením kaukajskej rasy - cystickou fibrózou často dominujú gastrointestinálne prejavy buď ako prvé príznaky postihnutia alebo niekedy dokonca ako jediné príznaky tohto ochorenia. Poznanie patomechanizmov vzniku gastrointestinálnych komplikácií cystickej fibrózy je podmienkou zvolenia optimálneho diagnostického a terapeutického postupu. Správna terapia vedie k predĺženiu života pacientov s CF, ktorí sa dnes vďaka tomu dožívajú dospelosti a priemerný vek ich prežívania sa posunul z 15 na 45 rokov.



obrázok č. 1



obrázok č. 2



obrázok č. 3



obrázok č. 4

**Použitá literatúra:**

1. Cucchiara, S., Santamaria, F., Andreotti, M. R. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. In Arch Dis Child, č. 66, 1991, s.617-622.
2. FitzSimmons, S. C., Burkhart, G. A., Borowitz, D. Pancreatic enzymes and colonic strictures with cystic fibrosis. In Gastroenterology, č. 114, 1998, s.609-612.
3. Hansen, A. R., Puder, M. Neonatal Surgical Intensive Care. 1. vyd. BC Decker Inc, 2003, 546 s.
4. Hauser, R., Dodds, W. J., Patel, G. K. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. In Gastroenterology, č. 76, 1979, s.1253.
5. Holsclaw, D. H., Rockmans, C., Schwachmann, M.D. Intussusception in patients with cystic fibrosis. In Pediatrics, č. 48, 1971, s.51-58.
6. Irish, M. Surgical Aspects of Cystic Fibrosis and Meconium Ileus. In Medicine Journal, roč.3, č.1, 2002.
7. Jaffe, B. F., Graham, W., Goldman, L. Postinfancy intestinal obstruction in children with cystic fibrosis. In Arch Surg, č. 92, 1966, s.337-343.
8. Jebbink, M. C., Heijerman, H. G., Masclee, A. A. Gallbladder disease in cystic fibrosis. In Netherlands J Med 1992, č. 41, s.123-126.
9. Kayserová, H. Patogenéza a liečba cistickej fibrózy. In Medicínsky Monitor, č.2, 2004, s.1-7.
10. Kulczycki, L. L., Schwachmann, H. Studies in cystic fibrosis of the pancreas: Occurrence of rectal prolapse. In N Eng J Med 1958, s.409-412.
11. Littlewood, J. M. Gastrointestinal complications. In Brit Med Bull, č. 48, 1992, s.847-859.
12. Minkes, R., Langer, M. A., Skinner, R. P. Intestinal obstruction after lung transplantation in children with cystic fibrosis. In J Paed Surg, č. 10, 1999, s.1489-1493.
13. Mushtaq, I., Wright, V. M., Drake, D. P. Meconium ileus secondary to cystic fibrosis. In Pediatr Surg Int, č.13, 1998, s.365-369.
14. Park, R.W., Grand, R. J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. In Gastroenteology, č. 81, 1981, s.1143-1161.
15. Roz, Z., Lopez, G. J., Carrero, C. Incidence and management of surgical pathology in children with cystic fibrosis of the pancreas. In Cirugia Paediatrica, č. 2, 1979, s.72-75.
16. Smyth, R. L., van Velzen, D., Smyth, A. R. Strictures of the ascending colon in cystic fibrosis - an effect of high strength pancreatic enzymes? In Lancet, 1994, s.343.
17. Stern, R. C., Izant, R. J., Boat, T. F. Treatment of rectal prolapse in cystic fibrosis. In Gastroenterology, č. 82, 1982, s.707-710.
18. Stern, R. C., Rothstein, F. C., Doershuk, C. F. Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis. In J Pediatr Gastroenterol Nutr, č. 5, 1986, s.35-40.
19. Vávrová, V. a kol. Cystická fibróza v praxi. Praha: Kreace, 1999. 152 s.
20. Vinocur, C. D., Marmon, L., Schidlow, D.V. Gastroesophageal Reflux in the infant with cystic fibrosis. In American Journal of Surgery, č. 149, 1985, s.182-186.
21. Webb, A. K., Khan, A. Chronic intussusception in a young adult with cystic fibrosis. In J Roy Soc Med Suppl, č. 82, 1989, s.47-48.

**Adresa autora:**

**MUDr. Marián Molnár,**  
**MFN, Kollárova 2, 03601 Martin,**  
**+421 43 4203699,**  
**marianmolnar@yahoo.co.uk**



# K- ras mutace u kolorektálního karcinomu jako prognostický faktor vývoje onemocnění

Havlíček K., Šácha M., Šiller J., Sákra L., Rajman M., Beránek M.

Chirurgická klinika KN Pardubice  
Klinika UKBD FN Hradec Králové

Ústav zdravotnických studií Univerzita Pardubice  
Ředitel Prof. Pellant A.

GRANT IGA NR /7884-3

## Úvod:

V České republice je kolorektální karcinom závažným problémem, kdy incidence karcinomu trvale roste a dle některých statistik se řadí na první místo mezi vyspělými státy v celosvětovém měřítku. Je tedy vhodné zařadit do vyšetřovacího a hlavně terapeutického algoritmu nové modality, které povedou ke včasné diagnóze či změně stávajících terapeutických postupů.

## Charakteristika:

K- ras mutace: K ras mutace patří do skupiny protoonkogenů a gen bez mutace exprimuje proteiny, regulující buněčné dělení. Mutace ruší regulační vliv těchto proteinů, což vede vzniku tumorů hlavně v oblasti plic, slinivky a kolorekta.

## Cíl projektu:

Hlavním cílem projektu je průkaz K- ras mutace u nádorů kolorekta, detekce cirkulujících nádorových buněk s K- ras mutací, dále detekce K- ras mutace u jaterních metastáz a dále ověření hypotézy, že nádory s K- ras mutací mají horší prognózu, vedou častěji k diseminaci hlavně do jater.

## Metodika, způsob získávání dat:

Celý projekt je vázán na grant IGA, probíhá podle přesně stanoveného protokolu na Chirurgické klinice KN Pardubice, diagnostická část PCR analýza probíhá na klinice UKBD FN Hradec Králové.

## Předběžné výsledky:

Projekt probíhá od června 2004, v souboru je zatím 56 nemocných s danými parametry. K- ras mutace byla zachycena v tumorózní tkáni u 17 nemocných, což je 30,35%. U 4 nemocných byla zachycena K- ras mutace předoperačně v periferní krvi, pooperačně během dispenzarizace nebyla zatím zachycena.

## Diskuze:

Do vyšetřovacího a terapeutického algoritmu není zatím standardně zařazena genetická analýza daného tumoru. Vyšetření K- ras mutace u kolorektálního karcinomu při potvrzeném předpokladu horšího průběhu a metastazování hlavně do jater, by mělo vést k úpravě léčby a pooperační dispenzarizace či zařazení chemoterapie, radioterapie ve stadiích, kdy se nevyužívá.

## Klíčová slova:

Kolorektální karcinom-K- ras mutace- PCR analýza- venozní drenáž tumoru- detekce nádorových buněk v oběhu

## Summary

*Introduction:* Colorectal carcinoma presents a serious problem in the Czech Republic and its incidence is on the ongoing increase. According to some statistical analyses, the Czech Republic takes the first place among developed countries worldwide. Therefore, it is advised to incorporate in examinational and therapeutic algorithms new modalities that will lead to early diagnostics or to a change in the existing therapeutic procedures.

## The characterization of K-ras mutation:

K-ras mutation belongs to the family of ras protooncogenes and a gene without mutation expresses proteins that regulate mitosis. The mutations cancels the regulatorz function of these proteins, thus leading to the development of malignant tumors, especially carcinoma of the lungs, pancreas, and colorectum.

## Project objective:

The main objective of the project is the prove the K- ras mutation in the tumors of the colorectum, the detection of tumor cells with the K- ras mutation in the peripheral blood, the detection of the K- ras mutation in liver metastases, and the verification of the hypothesis claiming that the tumors with the K- ras mutation have a worse prognosis and often lead to dissemination, mainly to the liver.

## Methodology and collecting of data:

The whole project is tied to an IGA grant provided by the Ministry of Helth of the Czech Republic and runs according to the strict rules of the protocol applied at the Pardubice Surgical Dept., with its diagnostic part- the PCR analysis being completed at the Biochemical Diagnostic Dpt. in Hradec Králové.

## Preliminary results:

The project has been runing since June, 2004. Fiftz- six patients meeting defined parameters have been included in the file to date. The K- ras mutation has been detected in the tumors tissue of 17 patients (30.35%). The K- ras mutation has been preoperatively detected in the peripheral blood in 4 patients while its postopeative occurrence has not been observed yet.

## Discussion:

The genetical analysis of a specific tumor has not yet become a standard part of the examinational and therapeutic algorithm. When an assumption of the worse course of illness and metastasizing - especially to the liver has been proven, the examination of the K- ras mutation in patients suffering from colorectal carcinoma should lead to the adjustment of their treatment and postoperative dispenzarization, or the administration of chemotherapy and radiotherapy at stages these modalities are not normally used.

## Key words:

Colorectal carcinoma, K-ras mutation, PCR analysis, venous drainage of the tumor, detection of tumors cells in the peripheral blood

## Úvod

Kolorektální karcinom /CRC/ je ve světě třetí nejčastější nádor a jeho celosvětová incidence je rozdílná v závislosti na vyspělosti země, kdy výrazně vyšší výskyt je ve vyspělých zemích. V USA tvoří druhou nejčastější příčinu úmrtí na zhoubná onemocnění, zaznamenáno 154000 nových případů za rok, z toho 56000 pacientů na toto onemocnění zemře. Incidence i mortalita v USA mají mírně sestupnou tendenci, nejvíce případů je zjištěno po 50. roku věku. Situace v České republice je ještě nepříznivější, v rámci věkové skupiny 35-64 let je incidence mužů i žen na 1. místě mezi sledovanými zeměmi světa a to 75 případů na 100000. Od roku 1989 se počet nových onemocnění zvýšil téměř 3x a počet úmrtí více než 2x 1.

Na vzniku CRC se podílejí zevní faktory a genetické predispozice. K zevním faktorům patří špatné dietetické návyky (nedostatek vlákniny, zeleniny, ovoce, vysoký obsah tuků v jídle, abuzus alkoholu, nedostatek vitamínů), nedostatečná fyzická aktivita s vysokým BMI, kouření. Naopak jako protektivní se jeví strava s dostatkem kalcia a vitamínu D, dále s vyšším přísunem kyseliny listové a methioninu, vitamínem C, beta karotenu a selenu. Některé studie uvádějí pokles incidence CRC u pacientů užívajících NSA, naopak méně známým faktorem zvýšeného rizika je předchozí cholecystektomie. Vnitřní faktory jsou podmíněny geneticky jedná se o nádory sporadické a uplatňuje se zde akumulace mnohočetných mutací a delecí onkogenů a tumor supresorických genů 2. U pacientů s CRC se ukazuje být častou DNA mutace K-ras genu v 12, 13, nebo 61 kodonu. Je uváděn nálezn této mutace na 12 kodonu až u 50-60% pacientů s CRC. Jednoznačně identifikovanými prekarcinózami jsou adenomové polypy (až 80% CRC vzniká z těchto polypů). Ulcerózní kolitida je dalším jednoznačným rizikovým faktorem vzniku CRC, Crohnova choroba je rizikovým faktorem pro vznik adenokarcinomů tenkého i tlustého střeva, jedná se většinou o značně dediferencované tumory 3. Významně menší část CRC jsou tumory v rámci hereditárně podmíněných syndromů. Nejznámějším je syndrom familiární adenomatozní polypózy tlustého střeva s podílem asi 1% - agresivní forma je vyjádřena nálezem více než 100 adenomů s diagnózou okolo 20. roku života, méně častou je méně agresivní forma nález méně než 100 adenomů s diagnózou okolo 40. roku života. Další je Lynchův syndrom, který se podílí na vzniku asi 5-8% všech CRC.

Ke klasifikaci CRC je používáno dělení TNM a současně i Dukesova klasifikace: stadium I (Dukes A) T1-2 N0 M0, stadium II (Dukes B) T3-4 N0 M0, stadium III (Dukes C) každé T N1-3 M0, stadium IV (Dukes D) každé T každé NM1 4.

Základním vyšetřením je koloskopie celého tlustého střeva s možným odběrem vzorku tkáně. Z pohledu chirurga je nadále velmi významné doplnění irrigoskopického vyšetření. U rektálních karcinomů má nezastupitelnou roli endosonografické vyšetření. Pro další stanovení vstupních stagingů je nezbytné provedení UZ břicha, RS plic event. doplnění CT či NMR břicha a malé pánve, hrudníku. Při dispenzarizaci patří odběr karcinoembryonálního antigenu ke standardu 5, jako nové vyšetření pro časný záchyt recidiv se jeví využití pozitronové emisní tomografie. Mezi vyšetření budoucnosti se

jeví virtuální CT a NMR, fluorescenční koloskopie či vyšetření DNA nádorových buněk v krvi, stolici. Mezi prognostické faktory karcinomu rekta patří hlavně stupeň penetrace nádoru přes stěnu rekta do okolí a postižení spádových a vzdálených lymfatických uzlin (dále též histologická diferenciacie tumoru, stupeň invaze do krevních a lymfatických cév) 6,7. Při pozitivitě těchto faktorů je jedním z hlavních problémů léčby vznik lokálních recidiv 6. Lokální recidiva samostatná nebo v kombinaci s metastázami se objevuje u 25-50% pacientů. Při absenci uzlinových metastáz se výskyt lokální recidivy pohybuje u stadia I v rozmezí 5-10%, u stadia II u 25-30% a u stadia III až u 50%. Lokální recidiva bez metastatického postižení je u karcinomu rekta mnohem častější než u karcinomu tlustého střeva. U 30-50% pacientů s CRC se vyvinou metastázy ve vzdálených orgánech, nejčastěji v játrech 8. Zda jsou dceřiná ložiska v játrech přítomna ve formě mikrometastáz již téměř od počátku onemocnění, nebo zda k této diseminaci choroby dochází později vlivem přítomnosti či uvolňování nádorových buněk do běhu, není zcela jednoznačně vyřešeno 9,10. Znalost přítomnosti diseminace choroby před, během a po operaci výrazně ovlivňuje nejen operační taktiku, ale zejména pooperační adjuvantní terapii. Současné zobrazovací metody (a to i CT, MNR) mají své limity a mikrometastázy neodhalí. Dle literatury tyto metody odhalí metastázy větší než 1 cm 11. Průkaz přítomnosti tumorózních buněk v krvi pomocí metod genetické analýzy by mohl včas upozornit na nebezpečí vzniku metastatického postižení. Časná detekce přítomnosti tumorózních buněk v krvi u CRC je náplní tohoto projektu.

Základem terapie CRC je léčba chirurgická, doplněná radioterapií či chemoterapií. V paliativní léčbě inoperabilních nádorů se dále může uplatňovat kryoterapie, fototerapie, endoskopické postupy, či zavádění stentů. Bohužel až 20% pacientů má v době diagnózy již přítomné vzdálené metastázy. Chirurgická radikální terapie je možná pouze asi u 45% pacientů. Kurativní resekce pro karcinom rekta je taková, při které je odstraněn primární karcinom v dostatečném rozsahu se spádovými lymfatickými uzlinami (en bloc). V radikální chirurgické terapii se dnes uplatňují prakticky 2 resp. 3 typy výkonů. Lze volit nízkou přední resekci dle Dixona, nebo abdominoperineální amputaci konečniku dle Milese. Ve stadiu T1 je možné též provést lokální excizi tumoru (transanální excize, excize pomocí operačního rektoskopu, transfinkterická excize dle Masona) 12. Volba operačního výkonu je závislá na typu a lokalizaci nádoru. Dnes je jednoznačně preferován výkon resekční s kolorektální či koloanální anastomozou před abdominoperineálními amputacemi konečniku (u koloanálních anastomóz je doporučováno provést pouch ze sigmoidu či kolon descendens). Nepotvrdily se předpoklady, že amputace je výkon radikálnější, s nižším počtem lokálních recidiv. Při resekčním výkonu (resekční linie musí být minimálně 2 cm pod tumorem a 5 cm nad tumorem) je bezpodmínečně nutné provést perioperační histologické vyšetření linie resekce a též u tumorů střední a distální třetiny rekta provést totální mesorektální excizi (je nutné resekci mesorekta provést 5 cm pod dolní hranici nádoru). Právě tento postup redukuje výskyt lokálních recidiv. Amputační výkon je rezervován pro nádory umístěné



tak nízko, že nelze splnit výše uvedené podmínky (méně jak 5 cm od análního okraje), či pro tumory penetrující do svěračů či do okolních tkání.

Pětileté přežití CRC celkově je udáváno pro jednotlivá stádia: I- 85%, II- 50-60%, III- 25-35%, IV- 5%. Procento lokálních recidiv po radikálních operacích je 10-25%. Recidiva je resekovatelná v 25% 19.

#### **Charakteristika K-ras mutace**

K-ras gen (c-Ki-ras 2, Kirsten ras 2 gen, lokalizace 12p12.1) patří do rodiny ras protoonkogenů, poměrně starých a konzervovaných sekvencí eukaryotních genomů. K-ras gen exprimuje protein p21<sup>ras</sup> (21 kDa) s funkcí G proteinu. Jedná se o regulační protein signálů iniciovaných vazbou růstových faktorů na buněčné povrchové receptory. Aktivací protoonkoproteinu p21<sup>ras</sup> se rozjíždějí biochemické signální kaskády zahrnující fosforylaci transkripčních faktorů MAP kinázami a následnou indukci exprese časných genů, především genů pro syntézu cyklinu (obzvláště cyklinu D1) a cyklin-dependentních kináz. Je patrné, že na činnosti p21<sup>ras</sup> je přímo závislý průběh buněčné proliferace v G1 fázi. K-ras gen má proto klíčové postavení při růstu, proliferaci a diferenciaci buněk.

Změny (mutace) K-ras protoonkogenu v onkogen ruší vnitřní GTPázovou aktivitu p21<sup>ras</sup> proteinu, vedou ke ztrátě jeho regulační funkce při buněčném dělení a přispívají k rozvoji maligních tumorů, především karcinomů pankreatu, tlustého střeva a plic. Důvodem je konformační změna, která se projevuje změnou fyzikálně chemických vlastností a funkčnosti exprimovaného proteinu. Za klíčové jsou považovány somatické bodové mutace v kodonech 12, 13 a 61 K-ras genu. Bodové mutace v kodonu 12 tvoří asi 80% všech mutací prokazatelných u kolorektálních nádorů.

Velké multi- i monocentrické studie, včetně naší, ukazují, že u kolorektálních karcinomů se bodové mutace v K-ras genu se objevují nezávisle na klinické a histologické klasifikaci kolorektálního nádoru 20,21, což podporuje hypotézu o relativně časném vzniku mutace při karcinogenezi 22. Populační výskyt bodových mutací v K-ras genu je u karcinomů a adenomů větších než 1 cm celosvětově prakticky totožný (30 - 50%), což potvrzuje ideu o přítomnosti bodových mutací v K-ras genu již v benigním stádiu kolorektálních tumorů. Mutace v K-ras genu nebyly nalezeny u FAP, nízké frekvence jsou popisovány u HNPCC a karcinomů vznikajících jako důsledek chronické ulcerativní kolitidy (10 - 15%).

K molekulárně biologické analýze mutací v K-ras genu se dnes používá jak DNA extrahovaná přímo z postižené tkáně, tak ze stolice nebo z krve. Při amplifikaci sledované oblasti genu se využívá polymerázová řetězová reakce (PCR) jako nástroj pro velmi citlivý záchyt genetických změn, zvláště, je-li aplikována dvoukolová PCR (nested PCR nebo seminested PCR). Detekce je založena na fyzikálně-chemických rozdílech mezi normální či mutovanou sekvencí PCR produktu (např. na různé teplotě tání dvouřetězce DNA), na hybridizaci DNA sekvence s alelově specifickým primerem či s komplementární značenou sondou nebo na štěpitelnosti PCR produktu v klíčových pozicích restrikcími enzymy (analýza restrikcími fragmentů RFLP). Konfirmační metodou je sekvenování PCR produktu, kterou lze

díky citlivosti použít i jako metodu základní (přímé sekvenování).

#### **Cíl projektu**

Zjistit nebo vyloučit přítomnost tumorózních buněk u pacientů s CRC v periferní krvi před plánovanou operací a v tříměsíčním odstupu od operace, dále během operace v drenážní venozní krvi tumoru. K této detekci bude použita metoda genetické analýzy - detekce K-ras mutace metodou PCR. Do studie budou zařazeni pacienti s CRC bez prokázaných metastáz. Na základě jejich další dispenzarizace bude sledován rozvoj metastatického postižení jater. Bude vyhodnocen vztah K-ras mutace k rozvoji jaterních metastáz. Průkaz kauzálního vztahu přítomnosti tumorózních buněk v oběhu s K-ras mutací k rozvoji diseminace onemocnění by v budoucnosti mohl vést k aplikaci agresivní celkové či regionální chemoterapie i u pacientů v ranných stádiích CRC. Tím by měl být redukován rozvoj metastáz či zlepšena celková prognóza onemocnění. Přítomnost K-ras mutace vede k horší prognóze onemocnění s rozvojem hlavně jaterních metastáz. Buňky se do oběhu dostávají jednak vlastním „chováním“ tumoru, další možnost je jejich uvolnění během operačního výkonu. Vhodnou operační technikou lze významně redukovat možnost diseminace tumorózních buněk během operačního výkonu 23. Protože tumory tlustého střeva a proximálního rekta jsou drénovány portální krví do jater, budou tumorózní buňky hledány nejenom v periferní krvi, ale též zejména během operačního výkonu v žilní krvi drenážní oblasti krev portální nebo krev z oblasti dolní mezenterické žíly. Aby se vyloučila možnost přítomnosti tumorózních buněk v krvi již před operací, bude prováděna detekce v periferní krvi již před začátkem léčby. K vyloučení přítomnosti metastáz před operací a ke stanovení stadiu CRC bude vyjma standardních vyšetření u každého pacienta zařazeného do studie provést předoperačně MNR jater. Z následné dispenzarizace pacientů, by měl vyplynout vztah mezi přítomností tumorózních buněk v krvi, pozitivitou K-ras mutace a rozvojem diseminace onemocnění především do jater. Hledem ke stále stoupající incidenci CRC (zejména v naší republice) jsou hledány stále nové postupy a typy léčby, které by snížily možnost rozvoje diseminace po radikální operaci tohoto onemocnění, zvýšily celkové přežití na tuto diagnózu a zlepšily prognózu pacientů. Vhodným postupem se ukazuje kombinace chirurgického radikálního výkonu s efektní a včasné indikovanou onkologickou léčbou. Právě vlivem této multimodální terapie dochází ke snížení počtu lokálních recidiv, metastatického postižení. U části pacientů, u kterých na základě předoperačního a pooperačního stadiu není dnes indikována chemo či radioterapie přesto dochází k rozvoji metastáz. Pokud by přítomnost K-ras tumorózních buněk v periferní nebo portální krvi měla jasný vztah k následné diseminaci tumoru, byl by průkaz cirkulujících tumorózních buněk v krvi indikací k podání chemoterapie. Tím by došlo k zlepšení prognózy pacientů s CRC

#### **Metodika**

Projekt probíhá na Chirurgické klinice Nemocnice Pardubice, zpracování genetických analýz na ÚKBD Fakultní nemocnice Hradec Králové. Projekt je



zpracováván na 3 roky. Každý pacient zařazený do studie prodělá standardní předoperační vyšetření, navíc ještě MNR jater k vyloučení jinak nezachytitelných metastáz. Vyjádření souhlasu se zařazením do projektu pacient vyjádří podpisem přiloženého *Informovaného souhlasu*. Krevní i tkáňové vzorky budou po zpracování patologem a další kryoprezervaci odeslány ke zpracování genetických analýz na pracoviště UKBD Hradec Králové. Pacienti budou dále dispenzarizováni řešiteli projektu na Chirurgické klinice, bude zjišťována korelace mezi pozitivitou nálezu tumorózních buněk s K- ras mutací v krvi a event. dalším rozvojem CRC.

### **Způsob získávání dat**

Na chirurgické klinice Pardubice je ročně v průměru operováno 180 pacientů s diagnózou CRC. Do studie se dá zařadit přibližně 70 nemocných s danými parametry onemocnění, tedy během 3 let by soubor mohl obsahovat přes 200 nemocných. Nemocní budou zařazeni do projektu budou až po podepsání *Informovaného souhlasu*. Před operací bude provedeno standardní předoperační interní vyšetření včetně RS plic. Dále koloskopie s odběrem biopsie, endosonografie, UZ břicha, MNR jater. Bude zjištěna hladina CEA. Den před operací bude proveden odběr periferní krve (vzorek č. 1) k provedení genetické analýzy (detekce tumorózních buněk s K- ras mutací v krvi). Tento odběr vyloučí ze studie pacienty, kteří mají tumorózní buňky v cirkulaci již před operací. Dále bude proveden standardní operační výkon (R0 resekce s příslušnou lymfadenektomií). Před ukončením výkonu bude odebrána krev z venozní drenáže tumoru (2. vzorek krve). V případě operace karcinomu rekta nebo sigmatu bude krev odebírána z příslušné spádové oblasti (dolní mezenterická žíla), protože odběr krve přímo z porty by narazil na etický problém nutnosti rozšíření laparotomie proximálně. Pacienti s nádory distální třetiny rekta též nebudou do studie zařazováni, protože žilní drenážní oblast této lokalizace nádoru je realizována i dolní rektální žilou (ústíčí do ilických žil, nikoliv do žíly portální). Dále bude během operace odeslán vzorek tumoru k provedení zmrazovacího histologického vyšetření. Část tohoto vzorku, bude později odeslána s krevními vzorky ke stanovení přítomnosti DNA mutace K-ras genu na 12. a 13. kodonu v tumoru. Pokud nebude potvrzena přítomnost této mutace v přímo v buňkách tumoru bude nutné pacienta opět ze studie vyřadit (buňky bez této mutace níže popsanou genetickou analýzou neprokážeme). Za 3 měsíce po operaci provedeme klinickou kontrolu pacienta, koloskopické klinické vyšetření, UZ břicha a MNR jater. Zjistíme hladinu CEA. Provedeme odběr periferní krve ke genetické analýze (vzorek č. 3). Další klinické a paraklinické kontroly budou probíhat v odstupu 6 měsíců od operace, 1, 2 a 3 let od operace. Bude zjišťován a dokumentován vztah výskytu přítomnosti tumorózních buněk k projevům recidiv a diseminace onemocnění. Proto bude nutné část výsledků publikovat až po skončení projektu.

Pro molekulárně biologickou analýzu přítomnosti mutace v K-ras genu v kodonech 12 a 13 budou použity dva typy biologického materiálu: tkáň odebraná histologem ze středu kolorektálního tumoru a krev (venózní periferní a portální o objemu 10 ml, v obou případech nesrážlivá, upravená EDTA).

Tkáň bude po odběru uložena do mrazicího boxu na teplotu 20 °C. Krev bude bezprostředně centrifugována (1500g po dobu 10 minut při 4 °C) a odebraná plasma taktéž uložena do mrazicího boxu na teplotu 20 °C. Transport vzorků do laboratoře bude proveden v chladícím boxu. DNA bude extrahována pomocí DNA afinitních kolonek dodávaných komerčně (pro zpracování plasmy) nebo metodou fenol/chloroformové extrakce (v případě vyšetření tkáně). Poté budou vzorky DNA zabankovány a uloženy do mrazicího boxu (- 70 °C). Pro amplifikaci částí exonu 1 a intronu 1 K-ras genu bude použita dvoustupňová polymerázová řetězová reakce (PCR) s následným restričním štěpením získaného PCR produktu (PCR/RFLP). Navržené primery, reakční objemy a teplotní profil PCR jsou detailněji popsány v našich předchozích publikacích 21,24. Účinnost amplifikace bude kontrolována elektroforeticky na 2% agarózovém gelu. Pro štěpení PCR produktu bude použito restričního enzymu *MvaI* (pro kodon 12) a *BglI* (pro kodon 13). Hodnocení restričních fragmentů bude provedeno elektroforeticky v horizontálním provedení na 3.5% MetaPhor agaróze (FMC BioProducts, Rockland, USA). Neštěpené PCR produkty budou purifikovány, koncentrovány a sekvenčně identifikovány automatickým kapilárním sekvenátorem ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Perkin Elmer Applied Biosystems, Foster City, USA) na Přírodovědecké fakultě MU, Brno.

Statistické zpracování: Metoda statistického hodnocení, kterou hodláme využít, je určení vzájemné závislosti kvalitativních alternativních vlastností (čtyřnásobní tabulka, konsignační tabulka). Taková vzájemná závislost bude ověřena testy významnosti adekvátně formulovaných hypotéz a hodnocení při použití vhodných hodnot závislosti (2-test, Fisherův test, výpočty korelačních koeficientů nebo, jak v tomto případě může být, další testy, které se mohou ukázat nezbytné nebo užitečné).

### **Předběžné výsledky**

Na základě výsledků zahraničních studií předpokládáme, že u pacientů zařazených do našeho projektu bez prokázaných metastáz, neprokážeme přítomnost tumorózních buněk před operací. V odběrech z venozní drenáže tumoru již u části pacientů tyto buňky prokážeme. Jejich přítomnost v těchto vzorcích bude záviset nejenom na typu vlastního tumoru, ale též na operační technice. Ve vzorcích provedených s tříměsíčním odstupem bude přítomnost tumorózních buněk záviset na celé řadě faktorů (histologický typ a agresivita tumoru, radikalitě operační léčby, stavu imunitního systému hostitele). Dále do studie zařadíme i skupinu nemocných s prokázanými jaterními metastázami, u kterých provedeme analýzu metastázy na K- ras mutaci, která by měla podpořit teorii o agresivitě tumorózních buněk s K- ras mutací a jejímu bezprostřednímu vlivu na vznik metastáz. V současné době máme skupinu nemocných v celkovém počtu 56 nemocných s danými parametry během 8 měsíců. Z předběžné analýzy vyplývá, že K-ras mutace byla detekována v tumorózní tkáni v 17 případech /30,35%/, ve 4 případech byla nalezena v periferní krvi před operací. Pooperačně nebyla v periferní krvi zatím zachycena. Vzhledem k určitým obtížím s detekcí hlavně v séru, bude tato PCR analýza upravena a nahrazena jiným postupem.

**Diskuse**

Současná laboratorní infrastruktura a do značné míry i stav poznání neumožňují zatím pro klinickou praxi rutinně klasifikovat kolorektální karcinomy na základě molekulárních změn. Kolorektální adenokarcinom je morfologicky definovaná jednotka a je z molekulárně genetického hlediska heterogenním onemocnění. Je nutné především ozřejmit dopad molekulární klasifikace daného tumoru pro individualizovanou terapii. Například nádory s blokovanou apoptozou budou na stávající léčbu radioterapií a chemoterapií reagovat odlišně. Zavádění molekulárně biologických parametrů do klasifikace tumorů v podobě definice K-ras mutace na podkladě PCR analýzy a v hodnocení prognózy vývoje dalšího onemocnění se v budoucnu uplatní více, než četné dosavadní modifikace podobných terapeutických postupů a pomohou individualizovat léčbu a další pooperační sledování 25,26.

**Závěr**

V rámci věkové skupiny 35-64 let je incidence CRC u mužů i žen v České republice na 1. místě mezi sledovanými zeměmi světa. Stále dochází k úmrtí na tuto diagnózu i u stádií, která dovolují radikální operační výkon, radikální terapii, která by měla vést k úspěšnosti léčby. V případě nalezení významu přítomnosti tumorózních buněk v periferní krvi by bylo možné upřesnit a zdokonalit použití následné adjuvantní onkologické léčby. Tím by došlo ke zlepšení prognózy pacientů s touto diagnózou, což by mělo i významný socioekonomický přínos pro populaci v České republice.

**Literatura:**

- Zavoral, M., Ladmanová, P. Kolorektální karcinom-epidemiologie. Postgraduální medicína č.2, s 73-74
- Linke, Z., Prausová, J., Kolorektální karcinom, Trendy v medicíně 2002, s.60-62
- De Vita et al.: Cancer.Principles and Practise. Lippincott Williams and Wilkins 2001.
- Union Internationale Contre le Cancer, TNM classification of malignant Tumors. Berlin: Springer-Verlag 1987.
- American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Journal of Clinical oncology. 1996, č.14, s. 2843-2877
- Heald, R.J., Ryall, R.D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet, 1986, č.1, s. 1479-1482
- Dziki, A. Prognostic factors in rectal cancer. Klinická onkologie, 1999, zvláštní číslo, s. 33-36
- Goldberg, R.M., Fleming, T.R., Tangen, C.M. Surgery for recurrent colon cancer: strategie for identifying resectable recurrence and sukces Mates after resection. Ann. Intern. Med., 1998, roč. 129, s. 27-35
- Tsuyoshi, E., Hiroaki, U., Hiroshi, I., Kiochi, S., et al. Clinical significance of K-Ras mutation in intraoperative tumor drainage blood from patients with colorectal carcinoma. An. Of Surg. Onco., 2001, roč. 8, č. 5, s. 407-412
- August, D.A., Ottow, R., Sugarbaker, Ph. Clinical perspectives on human colorectal cancer metastasi. Cancer Metastasi Rev., 1984, č. 3, s. 303-324
- Mahfouz, A. E., Hamm. B., Mathieu. Imaging of metastase to the liver. Eur. Radiol., 1996, č. 6, s. 607-614
- Graham, R.A., Garnsey, L., Jessup, J.M. Local excision of rectal carcinoma. Am. J. Surg., 1990, roč. 160, s. 306-312
- Cedemark, B., Johanson, H., Rutquist, L.E., Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Cancer, 1996, č. 75, s. 2269-2275
- Ivenson, T., Cunningham, D.: Gastrointestinal cancer. In: Cavalli,F., Hansen, H.H., Kaye, S.B.: Textbook of Medical Oncology. Martin Dunitz Ltd. 1997
- Nicholls, R. J., Mason A. Y., Morson, B.C. et al: The clinical staging of colorectal cancer. Br. J. Surg., 69, 1982, s.404-409
- Petruželka, L.: Chemoterapie maligních onemocnění. Grada Publishing 1998, Praha, s. 551-585
- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. Lancet, 1996, vol. 348, s. 1605-1610
- Yanagi, H., Kusunoki, M., Kamikonya, N., Yamamura, T., Utsunomiya, J. Results of preoperative intraluminal brachytherapy combined with radical surgery for middle and lower rectal carcinomas. Journal of Surgical Oncology, 1997, č. 65, s. 76-81
- Zeman, M., a kol. Speciální chirurgie. Praha: Galén 2001. 312s
- Andreyev, H.J.N., Norman, A.R., Cunningham, D., Oates J.R., Clarke, P.A.: Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter RASCAL study. J. Natl. Cancer Inst, 90, 1998, s. 675-84.
- Beránek, M., Bureš, J., Palička, V., Jandík, P., Langr, F., Nejedlá, E.: A relationship between K-ras gene mutations and some clinical and histologic variables in patients with primary colorectal carcinoma. Clin. Chem. Lab. Med., 37, 1999, s. 723-7.
- Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., Kern, S.E., Preisinger, A.C., Leppert, M., et al.: Genetic alteration during colorectal-tumor development. N. Engl. J. Med., 319, 1988, s. 525-32.
- Hayashi, N., Egami, H., Kai, M. No-touch isolation technique reduces intraoperative shedding of tumor cells into portal vein dutiny resection of colorectal cancer. Surgery, 1999, č. 125, s. 369-374
- Beránek, M., Jandík, P., Bureš, J., Rejchrt, S., Dědič, K., Palička, V.: Occurence of point mutations in codon 13 of the K-ras gene in colorectal tumors. Klin. Biochem. Metab., 10, 2002, s. 146-150.
- Zhang, H., Nordeskjold, B., Dufmats, M. et al.: K-ras mutations in colorectal adenocarcinomas and neighbouring transitional mucosa. Eur. J. Cancer, 34, 1998, s.2053-2057.
- Greenwald, P., Witkin, K. M., Malone, W. F. et al.: The study of markers of biological effect in cancer prevention research trials. Int. J. Cancer, 52, 1992, s. 189-196

**Doc. MUDr. Karel Havlíček**  
**prednosta Chirurgickej kliniky**  
**Krajská nemocnica Pardubice**



# Výskum v chirurgii z pohľadu mladých chirurgov

(V. dni mladých chirurgov prof. Čárskeho)

**Mišťuna, D., Hlinková, E., Strelka, L., Huľo, E., Gatialová, K.**

**Chirurgická klinika JLF UK MFN v Martine**  
**Prednosta: Doc. MUDr. D. Mišťuna, PhD., mim. profesor**

## Súhrn

Autori uvádzajú výber z prednášok mladých chirurgov, ktoré boli prednesené na V. dňoch mladých chirurgov prof. Čárskeho v Martine, ktoré sa uskutočnili 9. - 10. júna 2005.

## Summary

Authors present anthology from the lecture young's surgeons at the meeting **V. dni mladých chirurgov prof. Čárskeho** in Martin 9<sup>th</sup> - 10<sup>th</sup> of June 2005.

## Úvod

Jubilejný 5. ročník kongresu mladých chirurgov prof. Čárskeho sa konal v Martine 9. a 10. júna 2005 v budove Štefánikovho ústavu organizovaný I. chirurgickou klinikou JLF UK MFN v Martine. Po slávnostnom otvorení sa úvodnými slovami prihovorili účastníkom **doc. MUDr. Dušan Mišťuna, PhD., mim. profesor**, prednosta I. chirurgickej kliniky MFN, **prof. MUDr. Ján Danko, PhD.**, dekan Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine, **prof. MUDr. Peter Kothaj, PhD.**, predseda Slovenskej chirurgickej spoločnosti SLS, za Českú chirurgickú spoločnosť **prof. MUDr. Pavel Paľko, DrSc., prof. MUDr. Július Mazuch, DrSc.**, predseda Spolku lekárov SLS v Martine, **Mgr. Eva Čárska**, manželka prof. Čárskeho, za Sekciu mladých chirurgov ČCHS ČLS prehovoril **MUDr. Tomáš Vidim** a **MUDr. Edward Huľo**, za organizačný výbor kongresu.

## Obsah prednášok

Úvodný blok prednášok z cievnej chirurgie otvoril **doc. MUDr. Mišťuna, PhD., mim. profesor** vyžiadanou prednáškou o súčasnom stave a nových trendoch cievnej chirurgie v aktuálnych podmienkach na Slovensku. Vo svojom vystúpení autori **Peteja, M. a kol.** z Chirurgicko-traumatologického oddelenia Mestskej nemocnice v Ostrave prezentovali súbor pacientov s kritickou končatinovou ischémiou, v ktorom úspešne vykonali pedálny by-pass s dobrým reperfúznym efektom. Autorský kolektív **Duffek, M. a kol.** z Chirurgickej kliniky v Ružomberku informoval o chirurgickom riešení pseudoaneuryziem po aorto-bifemorálnych by-passoch na ich pracovisku. O

indikáciách a spôsobe vykonania everznej a priamej endarterektómie karotíd oboznámil **Blaha, L. a kol.** z Centra cievnej a miniinvazívnej chirurgie nemocnice Podlesí z Trínca. Nechýbali prednášky týkajúce sa chirurgických výkonov na venóznom systéme, kde autori **Duffek, M. a kol.** z Ružomberka prezentovali endoskopické ošetrenie transfasciálnych spojok pri chronickej venóznei insuficiencii. **Kminiak, R. a kol.** z II. chirurgickej kliniky v Martine informovali o algoritme a druhoch predoperačných vyšetrení u pacientov pred našitím AVF. Odznali aj prednášky o experimentálnych aspektoch podporené grantom MŠ SR týkajúce sa mezenterálnej ischémie autorov **Gatialová, K. a kol.** a výskumu v chirurgii aneuryzmiev abdominálnej aorty autorov **Huľo, E. a kol.** z I. chirurgickej kliniky v Martine. V závere bloku sa uskutočnila rozsiahla diskusia k všetkým predneseným témam.

V bloku venovanej hrudnej chirurgii mal vyžiadajú prednášku **prof. MUDr. S. Haruštiak, CSc.**, hlavný odborník pre hrudnú chirurgiu SR. Ozrejmil mladým chirurgom problematiku postavenia hrudnej chirurgie v koncepcii chirurgických odborov, technické a medicínske aspekty pri ošetrovaní tejto skupiny chirurgických pacientov. V ďalšej časti bloku odznali prednášky autorov **Turnovský a spol.** z Chirurgickej kliniky v Pardubiciach na tému Pneumothorax, diagnostika a liečba. **Molnár a spol.** z Kliniky detskej chirurgie JLF UK v Martine mal prednášku na tému Septované pleurálne výpotky-optimálny manažment a Torakoskopické operácie u detí. Kolegovia z III. Chirurgickej kliniky 1. LF UK FN Motol v Prahe uviedli nasledujúce prednášky: **Šimonek, J.** Kombinované torakoabdominálne výkony; **Hladík, P.** Zmeny spirometrických hodnôt po vnútrobrušných a vnútrohrudných operáciách; **Stolz, A.** Pľúcne metastázy kolorektálneho karcinómu a **Smejkal, M.** Komplikácie krčných anastomóz po resekcii pažeráku. Zaujímavú diskusiu koordinovali **prof. MUDr. S. Haruštiak CSc.** a **prof. MUDr. P. Paľko, DrSc.**

Na úvod sekcie brušnej chirurgie mal vyzvanú prednášku **prof. MUDr. P. Kothaj, PhD.**, v ktorej venoval pozornosť perspektívam v tejto oblasti chirurgie. Autori **Pindák, D. a kol.** z II. chirurgickej kliniky LFUK Bratislava predniesli problematiku perforácií pri ERCP a miesto chirurga pri ich riešení. Nasledovala prezentácia autorov **Váňa, J. a kol.** z Chirurgického oddelenia NsP Žilina o ich skúsenostiach pri pseudomyxómoch peritonea. V dvojbloku prednášok autorských kolektívov z I. chirurgickej kliniky LF UPJŠ a Chirurgického oddelenia NsP Štefana Kukuřu Michalovce odznala problematika podžalúdkovej žľazy, hard a soft pankreas, spôsob rekonštrukcie a jej vplyv na osud anastomózy od autorov **Kaľuchová, J. a kol.** a komplikácie pseudocysty pankreasu, **Kvak, S. a kol.** Témou ďalšej prednášky bola pravostranná divertikulitída tračníku a jej chirurgického riešenia kolegov **Šubrt, Z. a kol.** z Katedry válečné chirurgie Fakulty vojenského zdravotníctví Univerzity obrany, Chirurgická klinika FN v Hradci

Králové. Prvú časť bloku uzatvárala prednáška „Využitie tkanivových kultúr v onkochirurgii“ podporená grantom APVT MŠ SR autorov **Strelka, L. a kol.** z I. chirurgickej kliniky a Ústavu lekárskej biochémie JLF UK Martin, ktorá poukázala na možnosť komplexnosti terapie u onkochirurgického pacienta. Táto prednáška bola na záver kongresu vyhodnotená ako najlepšia a autori dostali možnosť publikovať uvedenú prácu v časopise Slovenská chirurgia. Práca je publikovaná v č. 3, roč. II., 2005.

Na úvod druhej časti sekcie brušnej chirurgie odznela prezentácia zaoberajúca sa komplikáciami po CHCE a ich možných riešeniach od kolegu **Haruštiaka, T.** z III. chirurgickej kliniky 1. LF UK Motol, Praha. Nasledovala téma Prvé skúsenosti s RFA z pohľadu mladých kolegov **Urdzik, J. a kol.** z II. chirurgickej kliniky JLF UK Martin, v ktorej predstavili používanú metodiku liečebných postupov na ich pracovisku pri nereseckabilných tumoroch pečene. Autori **Velický, R. a kol.** z II. chirurgickej kliniky LFUK Bratislava predstavili Gist-ómy a ich skúsenosti pri ich riešení. **Bibrová, Š. a kol.** z Kliniky detskej chirurgie, ortopedie a traumatológie z Brna sa venovali problematike poranení sleziny v detskom veku. Bii resekcií žalúdka sa venovali autori **Durdík, J. a kol.** z II. chirurgickej kliniky LFUK v Bratislave, kde vo svojej prednáške demonštrovali technickú chybu pri predchádzajúcej operácii žalúdka na inom pracovisku ako príčinu malnutície. Kolegyňa **Benková, M.** z Kliniky detskej chirurgie v Martine prezentovala chirurgické riešenie GER u detí. Typy operácií pri retroekálnych tumoroch odprednášali autori **Cseri, J. a kol.** z Chirurgického oddelenia NsP Lučenec. **Kyslan, K. ml. a kol.** z Chirurgického oddelenia nemocnice v Prešove sa venovali problematike krvácaní z gastrointestinálneho traktu. Záverom druhej časti bloku brušnej chirurgie bola dlhá a podnetná diskusia k odzneným prednáškam.

Súčasťou odborného programu kongresu bola aj sesterská sekcia koordinovaná **Mgr. Editou Hlinkovou.** Pozvanie prijali ako hostia Bc. Hanuliaková Irena, vrchná sestra I. Chirurgickej kliniky UK JLF a MFN v Martine a Zdenka Popovičová, námestníčka pre ošetrovatelstvo v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave NEDU v Ľubochni. S vyzvanou prednáškou vystúpila **Zdenka Popovičová,** prezentovala osobné skúsenosti v ošetrovaní chronických rán s použitím moderných obväzových materiálov novej generácie: hydrogély, hydrokoloidy, hydro-polyméry, xerogély, algináty, obväzy s aktívnym uhlím, antiseptické, filmové, penové polyuretánové, silikónové obväzy a iné.

Problematike perioperačnej ošetrovateľskej starostlivosti v jednoduchovej chirurgii, konkrétne využitiu štandardných ošetrovateľských plánov v zariadení jednoduchovej chirurgie CIBAMED v Prievidzi. sa venovala **Zaneta Jakabová. Adriana Simová** témou Perioperačná ošetrovateľská starostlivosť o stomikov uviedla blok prednášok zameraných na ošetrovanie pacientov so stómiou. Na základe skúseností z

praxe vyzdvihla najdôležitejšie zásady perioperačnej starostlivosti. Kvalita starostlivosti o stomikov na Slovensku sa zvyšuje aj vďaka aktívneho prístupu sestier v jednotlivých regiónoch. Naším cieľom je zabezpečiť stomikom rovnakú ošetrovateľskú starostlivosť bez ohľadu na veľkosť nemocnice, či typ zariadenia. Uvedené východiská boli základom vystúpenia **Márie Šimčískovej** s príspevkom Ošetrovateľské a edukačné aktivity stomasestry v regióne Kysuce.

Pri edukácii pacientov, ktorým operačný zákrok výrazne zmení doterajší spôsob uspokojovania fyziologických potrieb je veľmi dôležitá spolupráca s rodinnými príslušníkmi. Predstavujú nenahraditeľných pomocníkov opatrovateľov, ktorí často v prípade nesebestačnosti stomika, či už z dôvodu slabosti, progresie malígneho ochorenia a iných komplikácií preberajú celkovú ošetrovateľskú starostlivosť. Edukácii rodín pacientov so stómiou sa venovala **Viera Fedorová.** Posudzovaniu rizika vzniku dekubitov sa venovala **Mgr. Ivana Bóriková.** V praxi by sa malo realizovať s použitím hodnotiacich a meracích techník, ktoré sú súčasťou procesuálnych štandardov a ošetrovateľských protokolov (predikčné stupnice: Nortonovej, Waterlowova, Knollova, Shannon (ova), Bradenovej, Gosnell, Douglas, Medley, Walsall a iné). Cieľom prieskumnej štúdie bolo zmapovať používanie predikčných stupníc v Martinskej fakultnej nemocnici. Ošetrovanie chronických rán si vyžaduje výber vhodných intervencií. **Daniela Karasová** v príspevku s názvom Ošetrovanie chronickej rany nezávislé, závislé a súčinné ošetrovateľské intervencie špecifikuje všetky tieto výkony a činnosti sestry pomocou prípadovej štúdie. Problematike lymfedému po operácii prsníka sa venuje **Eliška Šimuničová,** konkrétne deficitu vedomostí v prevencii lymfedému. S edukačnými aktivitami u pacienta s lymfedémom dolných končatín oboznámila **Martina Pochybová.**

Problematike amputácií sa venovala **Mgr. Edita Hlinková** v príspevku s názvom Ošetrovanie pacienta po amputácii končatiny. Amputácia môže byť jedinou možnosťou liečby v prípade, že je končatina extrémne deštruovaná traumou, infekciou, tumorom alebo konečným štádiom ischémie. (Krupski et al., 1995)

So sociálnymi dôsledkami po chirurgickom mutujúcom zákroku amputácii dolnej končatiny nás zoznámila **Mgr. Martina Tomašíková.** Na chorobu je dôležité nazerať ako na proces, ktorý je sprievodným javom spoločnosti a choroba ako taká je neodstrániteľná.

Na traumatologicko ortopedickej klinike sestry denne realizujú nácvik chôdze o barlách. S prípravou a realizáciou edukačného plánu nás zoznámila **Mgr. Miroslava Dianová.** Chôdza s vysokými axilárnymi barlami má pacientovi zabezpečiť zvýšenú stabilitu v stojí a pri chôdzi, odľahčenie dolnej končatiny prenesením hmotnosti tela na barly. Pri chôdzi s barlami existuje 5 štandardných spôsobov: štvorbodová, trojbodová, dvojbodová, kolísavá chôdza k barlám, kolísavá chôdza cez barly.



Traumatologický blok pokračoval témou Komplexná ošetrovateľská starostlivosť o pacientov so zlomeninami krčka stehnovnej kosti, prednášajúca **Mgr. Mária Sláčková**. Bazálnej stimulácii v intenzívnej starostlivosti sa venovala

**Martina Pochybová**, ktorá absolvovala certifikovaný kurz 1. stupňa bazálnej stimulácie a mala možnosť prakticky si overiť nadobudnuté vedomosti v praxi počas študijného pobytu v Rakúsku. Bazálna stimulácia (BS) vychádza z poznatku, že aj ťažko postihnutí pacienti môžu pociťovať a vnímať, hoci ich okolie nepozoruje žiadne zjavné reakcie. Takíto pacienti potrebujú podnety, ciele a systematicky podávané informácie o sebe a svojom okolí - podnety, na ktoré môžu svojrázne reagovať a dať najavo, že v podvedomí vnímajú. Bazálna stimulácia sa tak stáva metódou "ponúkania" popudov, ktoré sú pacientovi známe z každodenného života.

Intenzívnu starostlivosťou v chirurgii pokračovala **Silvia Švecová** s témou Priority ošetrovania pacienta s hemoragicko nektrotickou pankreatitídou. **Danija Fonović** nás zaviedla do najsmutnejšej oblasti chirurgického ošetrovateľstva v príspevku Péče o umierajúcich. Umierajúci pacient až do úplnej straty vedomia vníma z okolia prejavy týkajúce sa jeho osoby, má potrebu blízkej osoby, ktorá s ním cíti a nenechá ho trpieť. Sekciu ukončili operačné sestry, ktoré z ich pohľadu prezentovali moderné operačné postupy realizované v Martinskej fakultnej nemocnici. **Ľubica Majchráková** sa venovala Radiofrekvenčnej ablácii pečene, ako jednej z možných operačných prístupov u pacientov s tumoróznym ochorením pečene pôsobením tepelnej energie. Brachyterapiu v liečbe tumorov mozgu opäť z pohľadu operačnej sestry prezentovala **Ľubica Stehlíková**. Jedná sa o chirurgickú implantáciu rádioaktívnych zdrojov priamo do nádoru a jeho blízkeho okolia. Intenzívna a erudovaná diskusia objasnila mnohé problematické situácie objavujúce sa v chirurgických odboroch na úrovni ošetrovateľskej starostlivosti, čo prinesie prospech predovšetkým našim pacientom.

Odborný program končil v prvý deň konania kongresu po 20,00 hodine, čo svedčí o veľkej aktivite mladých chirurgov v sekcii lekárov, ale i v sekcii ošetrovateľstva. Večerný kultúrny program sa uskutočnil v hoteli Turiec spojený s pohostením a s príjemným posedením i možnosť tanca využitá účastníkmi až do skorých ranných hodín. Organizátori zabezpečili ubytovanie pre aktívnych účastníkov kongresu v hoteli Turiec s finančnou úľavou v porovnaní so štandardnými cenami za ubytovanie.

V piatok 10. 6. 2005 pokračoval odborný program sekciou miniinvazívnej chirurgie. Vyžiadajú úvodnú prednášku mal primár **MUDr. R. Johanes**, ktorý uviedol najnovšie technické trendy v oblasti miniinvazívnej chirurgie. Nasledovalo 16 prednášok venovaných tejto problematike. Autori **Škrovina, M.** a spolupracovníci z Chirurgického oddelenia NsP Nový Jičín oboznámili zúčastnených o možnostiach využívania mini-

invazívnej chirurgie v liečbe karcinómu kolorekta a vo svojej ďalšej prednáške o mapovaní sentinelových lymfatických uzlín pri laparoskopických kolektómiiach. **Mec, V.** a spolupracovníci z Nemocnice v Podlesí, Třinec predniesli svoje poznatky o laparoskopickej chirurgii v jednodennej chirurgii. **Korec, P.** a spolupracovníci z Chirurgického oddelenia NsP v Žiline informovali o možnostiach laparoskopického ošetrovania perforovaného ulkusu bulbu duodena. Tento problematike venovali pozornosť i autori **Takáč, R.** a spolupracovníci z Chirurgického oddelenia NsP Lučenec. **Šoltés, M.** a spolupracovníci z Chirurgického oddelenia Nemocnice Košice-Šaca, a.s. uviedli svoje skúsenosti so stratifikáciou náročnosti laparoskopickej cholecystektómie na základe rizikových parametrov. **Kyčina, R.** z MFN v Martine predniesol svoje poznatky možnostiach laparoskopie v chirurgii retroperitonea. **Vaňko, R.** so spolupracovníkmi z Nového Jičína ukázal ich postupy pri laparoskopickej plastike inguinálnej hernie. Autori **Adamov, R.** a spolupracovníci zo Žiliny uviedli informáciu o prínose laparoskopickej cholecystektómie v liečbe akútnej cholecystitídy. Posledným blokom prednášok boli práce rôzneho zamerania. **Miklušica, J.** a spolupracovníci z Martina oboznámili prítomných s manažmentom zavedeným do praxe v podmienkach MFN pri potenciálnom darcovi. **Baláž, P.** a spolupracovníci z Oddelenia transplantáčnej chirurgie IKEM v Prahe predniesli svoje predstavy o technike a taktike multiorgánového odberu. Ďalšou prednáškou z oblasti transplantológie bola práca z I. chirurgickej kliniky FNLP Košice autorov **Sihotský, V.** a spolupracovníci o transplantácii obličky pacientovi s afunkčným močovým mechúrom. **Židek, R.** so spolupracovníkmi z Chirurgického oddelenia Nemocnice Ostrava-JIH prednášali o pokročilej forme supuratívnej hidrosadenitídy. Kolegyňa **Brichtová, E.** z KDCHOT PDM FN Brno uviedla zaujímavý prehľad o neurochirurgických úrazoch detí. O veľmi neobvyklom prípade ošetrovania ileopagus parasiticus z toho istého pracoviska prednášal **Fiala, M.** O histórii a súčasnosti ošetrovania chronickej rany prednášali z Nemocnice Podlesí, Třinec **Stryja, J.** so spolupracovníkmi.

Záverečné hodnotenie kongresu V. dní mladých chirurgov prof. Čárskeho urobil **prim. MUDr. J. Drápela** z Českej chirurgickej spoločnosti. Vyzdvihol vysokú aktivitu mladých chirurgov v priebehu oboch dní konania kongresu. Obohatením tohto podujatia bola i sekcia ošetrovateľskej starostlivosti, ktorá je neoddeliteľnou súčasťou komplexnej liečby chirurgických pacientov.

**Za Sekciu mladých chirurgov ČCHS ČLS JEP prevzal symbol Dní mladých chirurgov kryštálový monolit MUDr. Vidim, ako spoluorganizátor nasledujúcich VI. dní mladých chirurgov, ktoré sa budú konať v roku 2006 v Seči u Chrudimi.**

# Chirurgická liečba diabetickej nohy

**Torma N., Kubíková M., Frankovičová M., Arendarčík F., Samek P., Tomečko M.**

**Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Tr. SNPI, Košice, 04001**

**Primár oddelenia cievnej chirurgie:  
Prof. MUDr. M. Frankovičová PhD.**

## Súhrn:

Autori vo svojej práci retrospektívne zhodnotili výsledky chirurgickej liečby pacientov prijatých na I. chirurgickú kliniku LF UPJŠ a FNŠP v Košiciach v rokoch 1999-2004. V tomto období bolo ošetrovaných 431 pacientov s DN. Rekonštrukčné angiochirurgické postupy boli realizované v 143 prípadoch. Amputácie s reamputáciami boli uskutočnené 215x. Úmrtie po úspešnej angiochirurgickej operácii mali štyroch prípadoch, po amputácii DK zomrelo 17% pacientov. Kľúčové slová: diabetickej noha, rekonštrukcia, by pass, amputácia,

## Surgical therapy of diabetic foot

### Summary:

Autors made a retrospective analysis of the results of surgical diabetic foot treatment admitted to the I-st surgical clinic in Košice between 1999-2003 years. There were hospitalized 431 patients with diabetic foot. Angiosurgical arterial reconstruction was performed in 143 cases. Amputations with reamputations were inevitable in 215 cases because of trophic changes in periphery. Four patients have died after successful reconstructive operation, death rate in group of patients after amputation was 17%.

Key words: diabetic foot, arterial reconstruction, by pass, amputation

### Úvod:

Postihnutie dolných končatín (DK) u diabetikou, označované ako diabetickej noha (DN), je závažným medicínskym a spoločenským problémom. Ochorenia DK sa vyskytujú až 50x častejšie u diabetikou v porovnaní s nediabetikmi. Zo všetkých komplikácií cukrovky je najobávanejšia amputácia končatín v dôsledku gangrény DK. Diabetes mellitus (DM) je približne v 50% príčinou netraumatickej amputácie dolných končatín. Je to spôsobené zvyšujúcim sa počtom pacientov s cukrovkou ako aj dlhším prežívaním tejto skupiny pacientov. Väčšina amputácií dolných končatín je následkom obliterácie periférnych ciev, ale aj periférnej neuropatie a infekcie. Táto triáda je v konečnom dôsledku zodpovedná za gangrénu a amputáciu končatiny.

### Pacienti a metodika:

V rozmedzí rokov 1999-2004 sme na I. chirurgickej klinike v Košiciach hospitalizovali 431 pacientov s DN. Najčastejšie sa jednalo o pacientov so zmenami 2. a 3. stupňa klasifikácie podľa Wagnera a Megitta. (tab.1) U

pacientov po prijatí bolo realizované podľa nálezu a stupňa zmien DK Dopplerové vyšetrenie ciev DK so zmeraním členkovo-brachiálneho indexu s následným angiografickým vyšetrením cievneho riečišťa DK. U každého pacienta s trofickými zmenami DK bola po prijatí započatá liečba antibiotikami, odber materiálu na kultiváciu, vazodilatačná terapia a kontrola glykemického profilu. U pacientov po angiografickom vyšetrení bola realizovaná podľa možnosti a angiografického nálezu rekonštrukčná operácia. U pacientov prijatých s gangrénou DK bola realizovaná amputácia podľa rozsahu postihnutia (u suchých gangrén po rekonštrukčnom výkone).

### Výsledky:

V 80 prípadoch sme realizovali rekonštrukčný výkon v oblasti nad kolenom, v 63 prípadoch sme rekonštrukčný výkon realizovali pod kolenom. (tab.2) U femorokrurálnych rekonštrukcií sme v 7 prípadoch uskutočnili kompozitný by pass a v 2 prípadoch sme v mieste distálnej anastomózy realizovali Lintonovu plastiku. V 124 prípadoch sme vzhľadom na nález realizovali amputáciu. (tab.3 zahrnuté aj reamputácie) V 16 prípadoch sme pre zlyhanie rekonštrukčnej operácie museli amputovať DK (4x stehno, 12x predkolenie). V 21 prípadoch sme po úspešnom angiochirurgickom rekonštrukčnom výkone, pri funkčnom by passe, realizovali amputáciu DK (7x prsty, 10x transmetatarzálna amputácia, 3x amputácia v articulatione Choparti a 1x amputácia s. Syme) V 4 prípadoch sme mali úmrtie po úspešnej angiochirurgickej rekonštrukcii (1x infarkt myokardu, 3x pľúcna embólia). Najčastejšími príčinami úmrtia po amputáciách boli v 17% prípadov: bronchopneumónia, infarkt myokardu, pľúcna embólia a kardiopulmonálne zlyhanie.

### Diskusia:

Postihnutie DK u diabetikov označované ako DN zahŕňa širokú škálu chorôb: neuropatický vred, ischemická gangréna, infekčná gangréna, osteoartritída, osteomyelitída a ich vzájomnú kombináciu. Hlavné faktory ktoré vedú k vzniku DN sú neuropatia, ischemia DK, znížená kľbná pohyblivosť a pôsobenie tlaku na nohu. Neuropatia sa podieľa na vzniku DN 60%, podľa iných je neuropatia prítomná takmer u každého pacienta. Diabetickej neuropatie sa vyvíja pomaly, začína často nočnými krčami a progreduje do štádia straty vnemu vibrácie, vnímania dotyku a ľahkej bolesti. Postihnutá je aj motorická funkcia periférneho nervstva čo vedie k deformitám DK. Práve tieto zmeny vedú k vzniku k vzniku poranení a ulcerácii DK s následným rozvojom infekcie, čo je podporované aj nedostatočným krvným zásobením periférneho tkaniva. Asi 45% defektov je neuropatických, 10% ischemických a približne 45% ulkusov je zmiešanej etiológie. (6) U DN je znížená dodávka kyslíka do nutritívnych kapilár. Ohrozená DN je zvyčajne teplá, červená a nebolestivá s rozšíreným venóznym systémom. Prietok krvi nutritívnymi kapilármi je znížený (norma 10%), hoci celkový prietok krvi kožou je zvýšený. Krv prúdi cez otvorené shunty v hlbokých častiach kože a tým zvyšuje jej teplotu, hoci je prítomná regionálna kožná hypoxia. (7) Klaudivkačné bolesti, jeden z prvých symptómov arteriálnej insuficiencie, nemusia byť u pacienta s DM prítomné



v dôsledku polyneuropatie. Aterosklerotické pláty, ktoré zužujú, alebo uzatvárajú cievy sú svojím zložením rovnaké ako u pacientov bez DM. Rozdiely sú v ich lokalizácii a stupni postihnutia ciev DK. (tab. 4) Diabetik zvyčajne prichádza s trofickým defektom na DK, ktorý je častokrát výsledkom drobného poranenia. (2) Pri klinickom a angiografickom vyšetrení je prítomný rôznych stupeň periférneho prekrvenia- najčastejšie v oblasti predkolenia, ale výnimkou nie je ani postihnutie vyšších etáží arteriálneho systému. Voľba rekonštrukčnej operácie závisí na stupni, lokalizácii aterosklerotických zmien arteriálneho systému ako aj na celkovom stave pacienta. (1, 5) Jednoznačnou indikáciou k tepennej rekonštrukcii je končatina ohrozená kritickou končatinovou ischémiou. (3) V prípade femorodistálnych rekonštrukcií je materiálom voľby autogénna žila, buď in situ, alebo reverznou technikou. Žilný štep veľmi dobre znáša aj nízke prietokové rýchlosti, ktoré sú prítomné pri distálnej anastomóze na artériu s malým priesvitom a pri veľkom periférnom odpore a je odolnejší voči infekcii v porovnaní z umelými náhradami. Na našom pracovisku využívame reverznú techniku autogénnou žilou. V prípade ak nie je k dispozícii autogénna, alebo alogénna vena možno pre záchranu končatiny použiť aj umelý materiál. Pre zlepšenie dlhodobých výsledkov týchto distálnych rekonštrukcií s pomocou umelej protézy sa v oblasti distálnej anastomózy využívajú rôzne techniky venózných plastík. (8) V prípadoch, že je k dispozícii krátky úsek vény je možné realizovať tzv. sekvenčný by pass. Veľké množstvo pacientov indikovaných k arteriálnej rekonštrukcii má trofický defekt na nohe následkom ischémie. (4) V prípadoch suchej gangrény je indikovaná prvotná rekonštrukčná operácia s následným odstránením nekrotického tkaniva. Rana po amputácii sa má ponechať otvorená z dôvodu dostatočnej drenáže. Pre samotné hojenie rany sú okrem rekonštrukčnej operácie dôležité aj každodenné preväzy s debridmentom a kontrola glykemického profilu. (9)

#### Záver:

Liečba diabetikou s poruchou trofiky DK musí byť komplexná a má zahrňovať diabetologickú, chirurgickú, protetickú a rehabilitačnú terapiu. Každý pacient s DM by mal cievne vyšetrenie minimálne raz v roku, u pacientov s dokázaným periférnym arteriálnym postihnutím by malo byť cievne vyšetrenie minimálne každé štyri mesiace. Pacienti s kritickou končatinovou ischémiou majú byť čo najskôr liečení na špecializovaných pracoviskách. U každého pacienta prijatého s diabetickou nohou treba okrem iných vyšetrení realizovať angiografické vyšetrenie a podľa nálezu pacienta indikovať k rekonštrukčnej operácii. Bez priamej operačnej revízie anatomických pomerov na končatine nemožno stav hodnotiť ako inoperabilný. U rekonštrukčných operácií sa majú preferovať autogénne vény. Komplexná starostlivosť o pacienta s DN a opakovaná edukácia pacienta môže významne redukovať počet amputácií u tejto skupiny pacientov.

**Adresa autora: MUDr. Torma Norbert, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Oddelenie cievnej chirurgie, Tr. SNP č.1, Košice, 040 01.  
e-mail: [norko@post.sk](mailto:norko@post.sk)  
tel: 055/640/3886**

Tabuľka 1: Pacienti s DN. /1999 – 2004/ Wagner – Meggit/ N =431/

Stupeň	Počet	Postihnutie DK
0	24	Noha s vysokým nízkom ulcerácii
1	69	Povrchové ulcerácie
2	69	Hlboká ulcerácia bez zápalu
3	103	Hlboká ulcerácia + flegmóna, absces, osteomyelitída
4	68	Lokalizovaná gangréna
5	36	Gangréna celej nohy

Tabuľka 2: Počet arteriálnych rekonštrukcií. /ATA – a. tibialis anterior, ATP – a. tibialis posterior, AF – a. fibularis, ADP – a. dorsalis pedis/

Rekonštrukcia nad kolenom /80x/	Počet	Rekonštrukcia pod kolenom /63x/	Počet
Výkon /by pass/		Výkon /by pass/	
Aorto-bifemorálny	4	Femoro-popliteálny	41
Femoro-popliteálny	62	Femoro-ATA	3
Iliaco-popliteálny	7	Femoro-ATP	9
Femoro-femorálny	7	Femoro-AF	7
		Femoro-ADP	1

Tabuľka 3: Počet amputácií a reamputácií.

	Amputácie /124/	Reamputácie /91/
Prsty	72	44
Transmetatarzálna	12	22
Predkolenie	16	9
Stehno	24	7
s. Syme		3
art. Choparti		6

Tabuľka 4: Rozdiel v postihnutí ciev u pacientov s DM a bez DM.

	Diabetik	Nediabetik
Vek	mladší pacienti	starší pacienti
Priebeh	rýchly	pomalý
Pomer muž/žena	muž = žena	muž >> žena
Uzáver	multisegmentálny	jeden segment
Cievy v blízkosti uzáveru	postihnuté	nepostihnuté
Kolaterály	postihnuté	nepostihnuté
Postihnutie DK	bilaterálne	unilaterálne
Postihnuté cievy	a. tibialis	aorta
	a. fibularis	iliacké artérie
	arterioly	femorálne artérie

#### Literatúra:

- Bergman M., Sicard G. A.: Surgical management of the diabetic patient. Raven press, 1991, 215 240.
- Lazareth I.: Soins locaux et traitement médical des troubles trophiques ischémiques des diabétiques. J Mal Vasc., 2002, 27, č.3, 157 163.
- Management of peripheral arterial disease TASC. Section D: Critical limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg., 2000, 19, S 144 S 243.
- Marvin E. L.: Management of the diabetic foot: preventing amputation. South Med J., 2002, 95, č.1, 10 20.
- Mištuna D., Mazuch J., Šinák I., Hlinka L., a kol.: Diabetická noha z pohľadu chirurga. Praktická flebológia, 2004, 13, 39 41.
- Pham T. H., Rich J., Veves A.: Wound healing in diabetic foot ulceration: a review and commentary. Wounds, 2000, 12, č. 4, 79 81.
- Rušavý Z.: Diabetická noha. Galén, Praha, 1998, 19 58.
- Šefránek V. a kol.: Ochorenia končatinových artérií a ich chirurgická liečba. SAP, 2001, 93 96.
- Verhelst R.: Pontages distaux: Quelles indications et quels résultats? J Mal Vasc., 2002, 27, č.5, 293 297.

## Metachrónny intraduktálny atypický papilóm mliečnej žľazy a karcinóm tela maternice - kazuistika

Stebnický, M.,<sup>1</sup> Radoňak, J.,<sup>1</sup> Vajó, J.,<sup>1</sup> Böör, A.,<sup>2</sup>  
Gmitter, F.,<sup>2</sup> Tóth, R.,<sup>3</sup> Šantová, I.<sup>4</sup>

1 *II. Chirurgická klinika LF UPJŠ, FN L. Pasteura,  
Košice*

vedúci: Prof. MUDr. J. Vajó, DrSc.

2 *Ústav patológie LF UPJŠ, FN L. Pasteura,  
Košice*

vedúci: Prof. MUDr. A. Böör, CSc.

3 *Gynekologické oddelenie, VOÚ Košice*

vedúci: prim. MUDr. R. Tóth

4 *Klinika rádiodiagnostiky a nukleárnej medicíny  
LF UPJŠ, FN L. Pasteura Košice*

vedúca: Doc. MUDr. T. Jurgová, CSc.

### Súhrn

Autori popisujú v práci metachrónny tumor mliečnej žľazy a karcinóm tela maternice.

Išlo o 75 ročnú pacientku, ktorá prišla na II. chirurgickú kliniku s rozsiahlym tumorom ľavého prsníka s patologickým sekretom z fistuly kože v DLQ. Urobené USG a MMG vyšetrenie s nálezom rozsiahleho tumoru ľavého prsníka so známkami stázy lymfy a zhrubnutou kožou. 18. 1. 2005 operovaná urobená MRM podľa Maddena s rýchlorezom so záverom intracystickej benígnej papilomatózneho lézie, preto bolo od exenterácie axilly upustené. Definitívny nález patológov bol: ide o intraduktálnu papilomatóznú léziu vykazujúcu obraz atypického papilómu mliečnej žľazy, ktorého histologickým kritériom je chýbanie myoepitelových buniek v rozsahu menšom ako 1/3 celkovej plochy papilómu. Pacientka deň po operácii začala krváčať z pošvy, vyšetrenie gynekológom a 20. 1. 2005 urobená dg. curetage a histologicky zistené malígne bunky. 17. 2. 2005 urobená abdominálna hysterektómia s bilat. adnexotómiou, lavážou a bilaterálnou lymphadenektómiou parailiakálnych lymfatických uzlín. Histologicky išlo o adenokarcinóm tela maternice infiltrujúci stenu maternice do 1/4 jej hrúbky. Celkovo bolo vyšetrených 27 lymfatických uzlín bez nádorových zmien. Následná onkologická liečba nebola indikovaná. Záverom chceme poukázať na nutnosť spolupráce lekárov prvého kontaktu, rádiodiagnostikov, chirurgov, gynekológov, patológov a onkológov, tak ako to potvrdzuje aj náš prípad.

**Kľúčové slová** - intraduktálny atypický papilóm mliečnej žľazy, adenokarcinóm tela maternice, chirurgická a gynekologická liečba.

### Metachronous intraductal atypical papilloma of the breast and adenocarcinoma corporis uteri case report

#### Summary

The authors describe a metachronous breast tumour and carcinoma corporis uteri.

She was 75 years old patient entering the 2nd Clinic of Surgery for an extensive left breast tumour and a pathological secrete from the skin fistula in the lower outer quadrant. The ultrasonography and mammography examinations were done with the finding of an extensive left breast tumour with a sign of lymphostasis and thickened skin. On 18. January 2005 the patient was operated. The modified radical mastectomy was done according Madden with a fast incision. The conclusion was the intracystic atypical papilloma. That is why the exenteration of axilla was abandoned. The definite finding of pathologists was the intraductal papillomatous lesion manifesting the pattern of atypical breast papilloma for which the criterion is the absence of myoepithelial cells with the extension less than 1/3 of the whole papilloma area. The patient started bleeding from vagina one day after the operation. She was examined by gynaecologist and the diagnostic curetage was made on 20.1.2005 with the histologically found malignant cells. On 17.2.2005, the abdominal hysterectomy with a bilateral adnexotomy, lavage and bilateral parailiacalis lymphatic nodes lymphadenectomy was done at the Department of Gynaecology of the East-Slovak Institute of Oncology. Histologically, it was adenocarcinoma corporis uteri infiltrating the uteri wall up to 1/4 of its thickness. 27 lymphatic nodes was examined in total without the tumour changes. The subsequent oncological treatment was not indicated.

In conclusion we would like to point at the necessity of a cooperation between general practitioners, radiodiagnosticians, surgeons, gynaecologists, pathologists and oncologists, as it is shown in our case.

**Key words** - intraductal atypical breast papilloma, adenocarcinoma corporis uteri, surgical and gynaecological treatment.

### Úvod

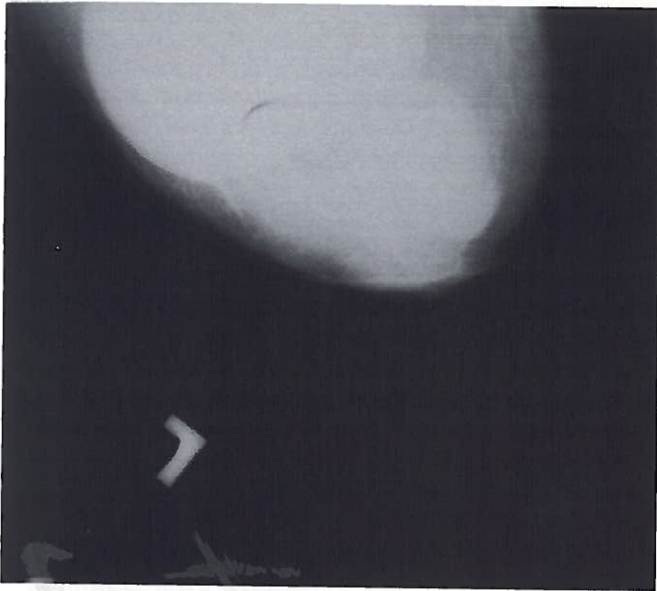
Atypický papilóm mliečnej žľazy vyžaduje v papilárných výbežkoch oblasti proliferácie monotónnej bunkovej populácie, ktorá je identická s kribiformným alebo iným variantom dobre diferencovaného nenekrotického intraduktálneho karcinómu. Vrstva myoepitelových buniek môže, ale nemusí, byť zachovaná medzi týmito oblasťami. Tieto oblasti môžu byť interpretované ako karcinóm vzniknutý v papilóme, ak predstavuje aspoň tretinu, ale nie viac ako 90% lézie. Pokiaľ tieto zmeny vyžaduje menej ako jedna tretina lézie, je vhodné označenie atypického papilómu mliečnej žľazy (4), (5). Autori v práci popisujú metachrónny atypický papilóm mliečnej žľazy a karcinóm tela maternice.

### Kazuistika

Pacientka nar. r. 1929. RA: Vážnejšie choroby v rodine neudáva. OA: Bežné detské choroby, niekoľko rokov sa lieči na vysoký tlak. V roku 2000 mala odstránený vnútro materničný polyp. TO: Asi tri roky pozorovala hrčku v ľavom prsníku, ktorá sa jej postupne zväčšovala, hlavne v dolnom laterálnom quadrante (DLQ). Pacientka prišla na chirurgické vyšetrenie až keď došlo k patologickému sekretu z fistuly veľkého rozsahu, ktorý prakticky znemožňoval spoločenské uplatnenie pacientky. Fistula bola lokalizovaná v DLQ tumorózne zmenenej mliečnej žľazy. Urobené ultrazvukové (USG)



a mamografické (MMG) vyšetrenie s nálezom rozsiahleho tumoru ľavého prsníka so známkami stázy lymfy a zhrubnutou kožou (obr. 1 a obr. 2). Vzhľadom na túto skutočnosť po predoperačných vyšetreniach indikovaný operačný výkon.



Obr. 1. Kraniokaudálne MMG vyšetrenie

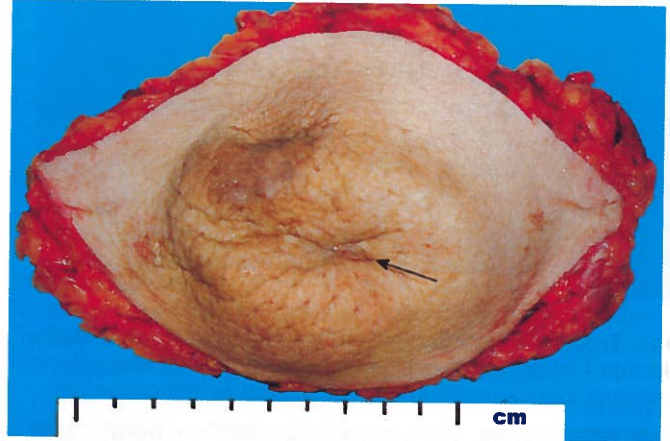


Obr. 2. Mediolaterálne MMG vyšetrenie s nálezom rozsiahleho tumoru ľavého prsníka.

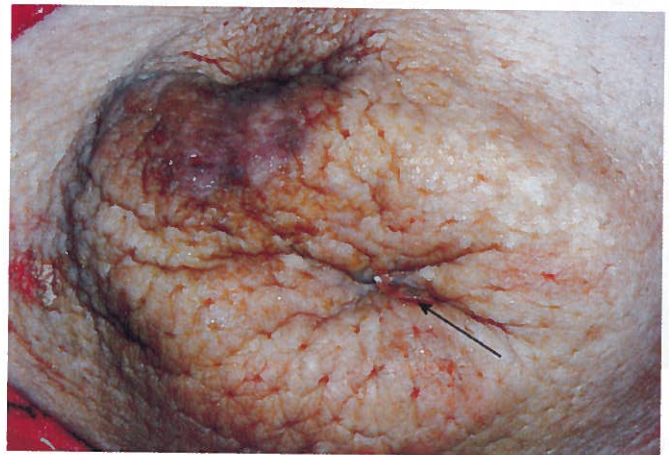


Obr. 3. Predoperačná situácia s rozsiahlym tumorózne zmeneným ľavým prsníkom.

Pacientka bola dňa 18. 1. 2005 operovaná urobena modifikovaná radikálna mastektómia (MRM) podľa Maddena s rýchlorezom so záverom intracystickej benígnej papilomatóznej lézie mliečnej žľazy, preto od exenterácie axilly bolo upustené.

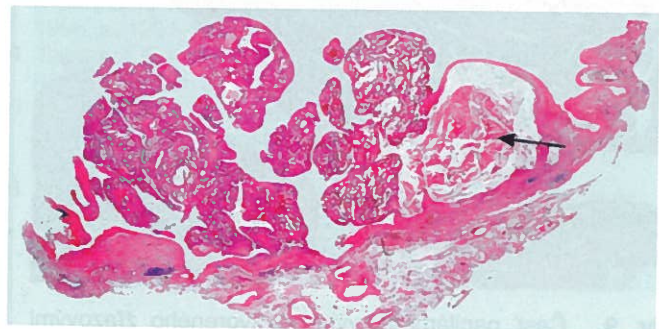


Obr. 4. Celkový pohľad na operačný preparát z povrchu vyššie vŕtiatej bradavky, fistula v DLQ označená šípkou.



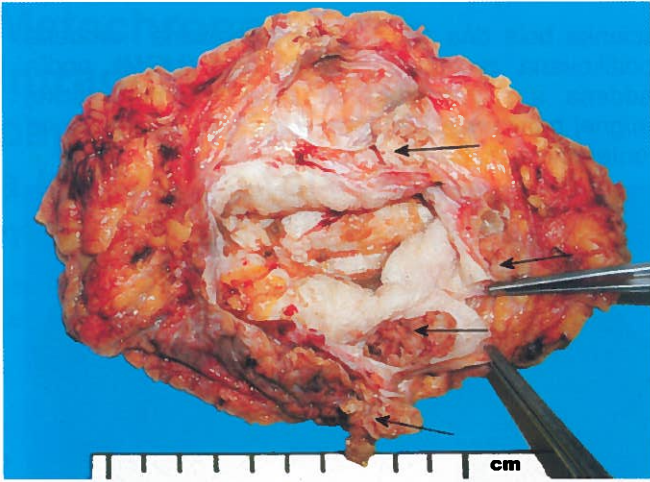
Obr. 5. Pohľad na povrch zhrubnutej kože s detailom na fistulu označenú šípkou.

Definitívny histologický nález patológov bol: ide o intraduktálnu papilomatóznú léziu vykazujúcu obraz atypického papilómu mliečnej žľazy, ktorého histologickým kritériom je chýbanie myoepitelových buniek v rozsahu menšom ako 1/3 celkovej plochy papilómu (obr.6).

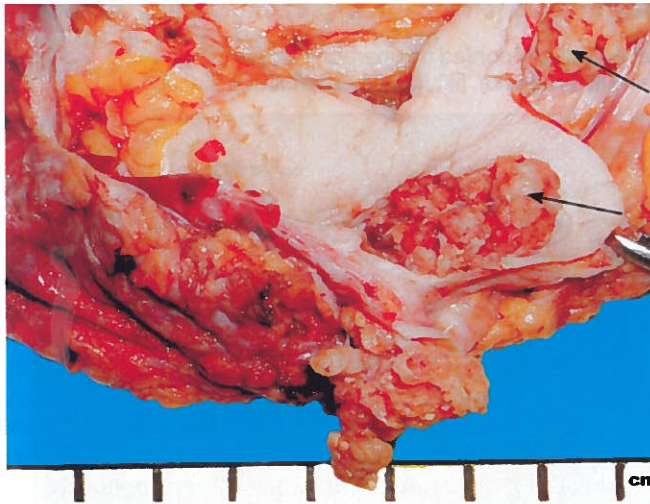


Obr. 6. Histotopogram stena cysty s jedným papilárnym výbežkom, ktorý je zväčša tvorený rôzne veľkými žľazovými štruktúrami vyplnenými duktálnym epitelom, ložisko regresívnych zmien s výskytom cholesterolových kryštálov šípka. Farbené H&E.

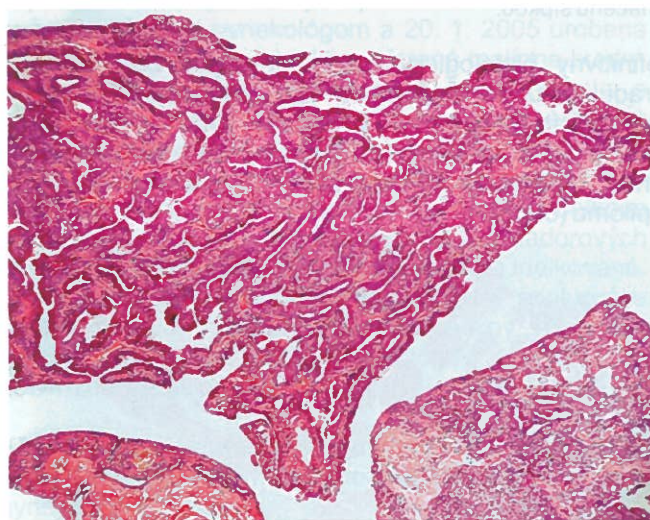




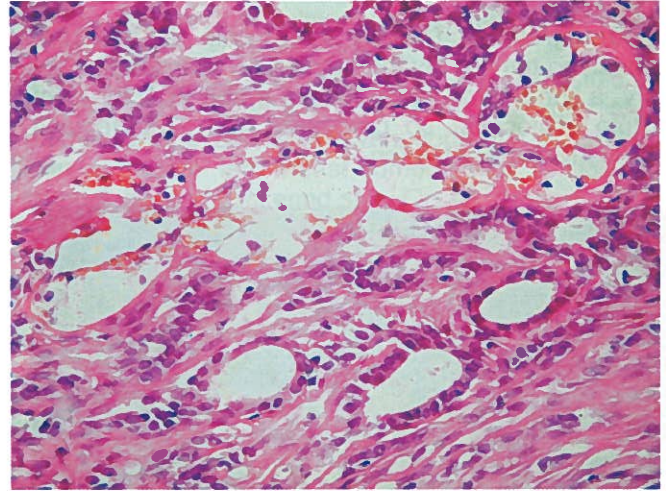
**Obr. 7.** Celkový pohľad na vnútro otvorenej cysty šípky ukazujú 4 intracystické papilárne útvary (hnedé ložiská v stene cysty znamenajú staršie krvácania depozície hemosiderínu).



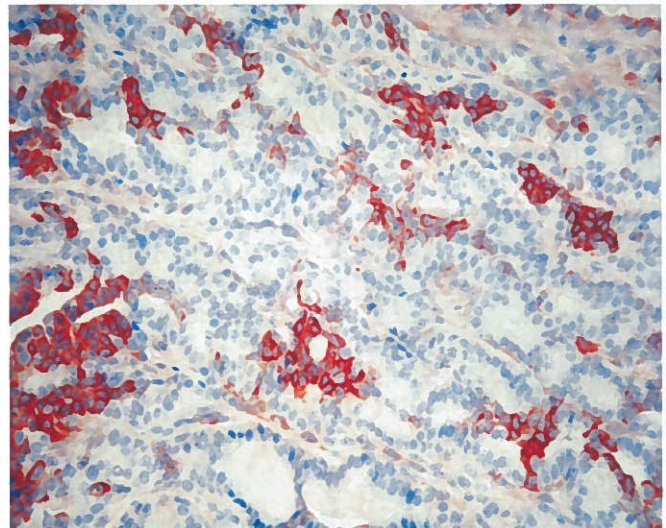
**Obr. 8.** Detailný záber na dva papilárne útvary vyrastajúce z vnútra steny cysty označené šípkami.



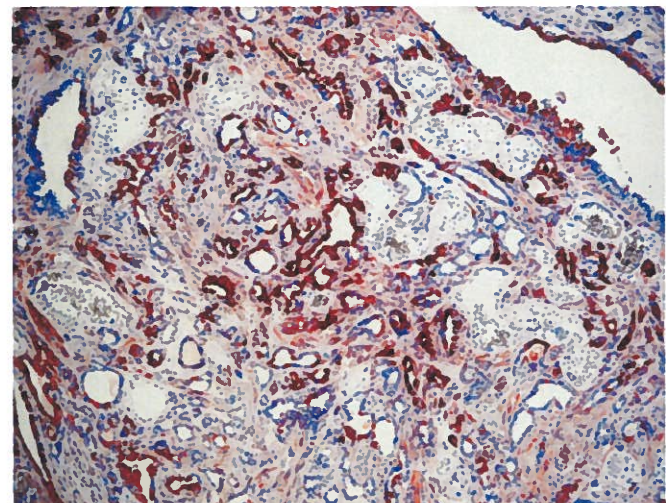
**Obr. 9.** Časť papilárneho výbežku tvoreného žľazovými štruktúrami s miestami vyplnenými duktálnym epitelom (nevidno cytologické detaily) a uložené vo väzivovej stróme. Ložiskovite je prítomné pseudoinfiltratívne usporiadanie žliazok (vpravo dole). Fokálne regresívne zmeny väzivovej strómy v zmysle fibrózy a hyalinózy (vľavo dole). Farbené H&E, zväčšenie 33 x.



**Obr. 10.** Vpravo hore je prítomný lumen cievy s cirkulárne usporiadanými penovitými bunkami (lipofágmi) tesne pod endotelom s reziduálnym priesvitom cievy. V okolí sa nachádzajú žľazové štruktúry papilómu. Farbené H&E., zväčšenie 132 x.

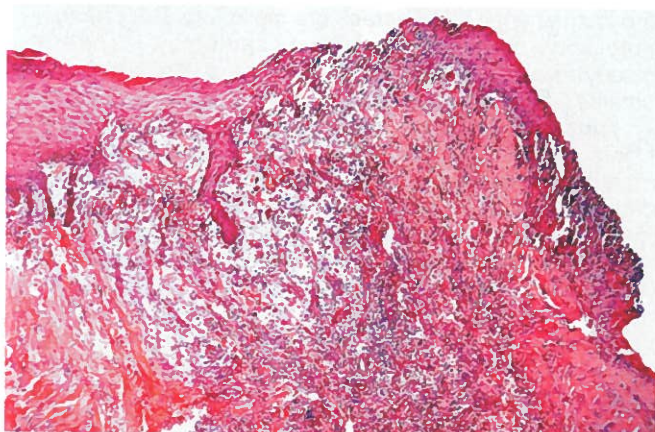


**Obr. 11.** Imunohistochemické farbenie pomocou antigénu voči hladkosvalovému aktínu (Smooth Muscle Actin) - hnedá pozitívita myoepitelových buniek, ktoré chýbali na ploche menšej ako 1/3 celkovej plochy nádoru. Zväčšenie 132 x.



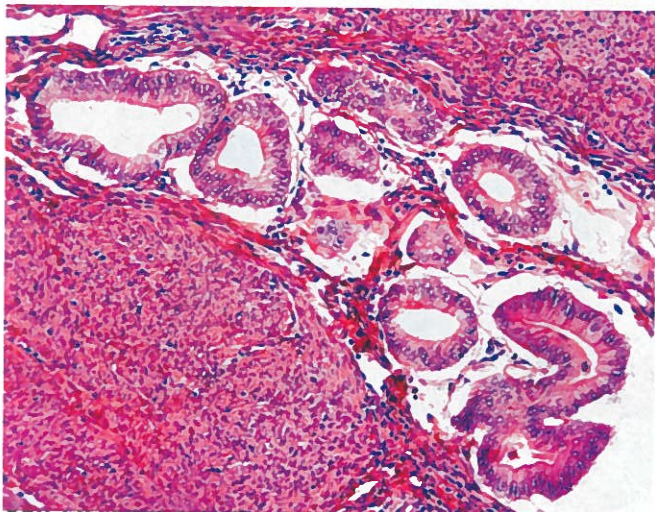
**Obr. 12.** Imunohistochemické farbenie pomocou protilátky 34E12 na dôkaz cytokeratínov duktálneho epitelu (červenohnedá pozitívita). Zväčšenie 26 x.





Obr. 13. Vľavo hore kožný epitel prerušený defektom v oblasti vyústenia fistuly (viď pravý a horný okraj obrázku). Farbené H&E, zväčšené 33x.

Pacientka deň po operácii začala krváčať z pošvy, bola vyšetrená gynekológom a 20. 1. 2005 urobená dg. curetage a histologicky zistené maligne bunky. 17. 2. 2005 urobená abdominálna hysterektómia s bilat. adnexotómiou, lavaxou a bilaterálnou lymphadenektómiou parailiakálnych lymfatických uzlín. Histologicky išlo o dobre diferencovaný endometrioidný typ adenokarcinómu endometria infiltrujúci stenu maternice do 1/4 jej hrúbky (obr. 14). Celkovo bolo vyšetrených 27 lymfatických uzlín bez nádorových zmien. TNM klasifikácia bola T1b N0 M0 a FIGO štádium: IB (6). Následná onkologická liečba nebola indikovaná. Pacientka je sledovaná chirurgom a gynekológom, jej klinický stav je dobrý.



endometrioidného adenokarcinómu do myometria (viď žliazky centrálne). Farbené H&E, zväčšenie 80 x.

### Diskusia

Klinická dôležitosť karcinómu v papilóme mliečnej žľazy ešte nebola docenená. Je možné, že keď iba jedna tretina papilárnej lézie sa nahradí intraduktálnym karcinómom, jej chovanie by sa líšilo od lézie, v ktorej až do 90% sú vyznačené črty karcinómu. Celkový rozmer papilárnej lézie tiež môže ovplyvňovať konečný výsledok. Pokiaľ nebudú k dispozícii údaje o význačnosti atypického papilómu alebo karcinómu v papilóme, navrhuje sa, že keď menej než jedna tretina papilárnej lézie preukazuje morfológicky nerozlíšiteľnú proliferáciu

od dobre diferencovaného nenekrotického intraduktálneho karcinómu, malo by sa to považovať za atypický papilóm. Lézie s prinajmenšou jednou tretinou ale menej než 90% vykazujúcou takéto oblasti by mali byť označované ako karcinóm v papilóme s dodatkom, že môžu byť menej agresívne, než plne rozvinutý papilárny karcinóm. Nízky stupeň agresívnosti preukazovaný väčšinou v klasických neinvazívnych papilárnych karcinómoch vo všeobecnosti opodstatňuje daný konzervatívny prístup. Treba zdôrazniť, že veľká časť papilárnych karcinómov je z cytologického hľadiska dobre diferencovaná. Avšak zriedkavo sa vyskytujú aj zle diferencované karcinómy, ktoré častejšie recidivujú alebo prejavujú agresívnejší charakter (4).

Najväčší vplyv na výsledok pri papilárnych nádoroch - pravdepodobnosť recidívy alebo rozvoj následného karcinómu - má prítomnosť atypickej intraduktálnej hyperplázie v žľazových vývodoch (McGrogan a Tavassoli FA, nepublikované výsledky 1998) (4).

Vylúčiac dve pacientky, ktoré mali súčasný ipsilaterálny, alebo kontralaterálny karcinóm prsníka, bolo popísaných iba 10 žien s atypickým papilómom definovaným ako obrazy atypickej intraduktálnej hyperplázie (AIDH) predstavujúcej až polovicu lézií, ktoré boli diagnostikované jedine biopsiou (Raju a Vertes) (3).

Len včasná diagnostika umožňuje vyliečenie pacientiek. Preto našim úsilím má byť zachytenie preklinického karcinómu pred jeho systémovým rozšírením (1), (2).

Výskyt metachrónneho intraduktálneho atypického papilómu v mliečnej žľaze a adenokarcinómu v tele maternice sa nám v dostupnej literatúre nepodarilo nájsť.

### Záver

Našou kazuistikou by sme chceli poukázať na nutnosť spolupráce lekárov prvého kontaktu, rádiodiagnostikov, chirurgov, gynekológov, patológov a onkológov pri diagnostike a liečbe nádorových ochorení mliečnej žľazy

### Literatúra

1. Bland K. I., Copeland E. M. eds. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Second edition. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. 1998, Vol 1 & 2, s.1631.
2. Harris J. R., Hellman S., Henderson I. C., Kinne D. W. Breast Diseases. 2nd ed. Philadelphia, Pa: J. B. Lippincott Company 1991, s. 928.
3. Raju U., Vertes D. Breast papillomas with atypical ductal hyperplasia: A clinicopathologic study. In Hum Pathol 27, 1996, s. 1231-1238.
4. Tavassoli F. A. Pathology of the breast. 2nd ed. Hong Kong: Appleton & Lange. 1999, s. 87 - 874.
5. Tavassoli F. A., Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 1. vyd. Lyon: IARC Press, 2003, s. 432.
6. Wittekind C., Greene F. L., Hutter R. V. P., Klimpfinger M., Sobin L. H. TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours. 5. vyd. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2005, s. 383.

Adresa autora: MUDr. Milan Stebnický,  
II. Chirurgická klinika, FN L. Pasteura,  
Rastislavova 43, 041 90 Košice

Č. tel.: +421-55-615 2144, fax: +421-55-615 2169,  
email: m.stebnický@post.sk



# Myxoidný liposarkóm

Mýtnik, M.,<sup>1</sup> Kyslan, K.,<sup>1</sup> Daňo, J.<sup>1</sup> Straka, L.,<sup>2</sup>

Chirurgická klinika FNŠP J.A.Reimana, Prešov<sup>1</sup>

Prednosta: primár MUDr. Karol Kyslan

Oddelenie patologickej anatómie FNŠP J. A. Reimana, Prešov<sup>2</sup>

Prednosta: primár MUDr. Lubomír Straka

## Súhrn:

Liposarkóm je pomerne zriedkavý nádor z mäkkého tkaniva. Vyskytuje sa v dospelosti, najčastejšie v retroperitoneu a na stehnách. Základné histopatologické typy sú: 1/ dobre diferencovaný, 2/ dediferencovaný, 3/ myxoidný, 4/ pleomorfný. Predpokladá sa, že dôležitý význam pri vzniku myxoidného liposarkómu zohrávajú zmeny na chromozómoch 12,16. Autori referujú o svojich skúsenostiach s diagnostikou a liečbou 2 pacientov s extrémne veľkými nádormi, upozorňujú na zmenu v ich klasifikácii, ako aj na určité špecifiká v diagnostike týchto nádorov s možnosťou využitia histologických a imunohistochemických metód. Uvádzajú príklad vzácného kombinovaného typu liposarkómu, potvrdzujúceho oprávnenosť zmeny v klasifikácii.

## Kľúčové slová:

Sarkóm, myxoidný liposarkóm, klasifikácia, diagnostika

## Summary:

Liposarcoma is in general a rare kind of tumour of the soft tissue. It is found more often in adult age, mostly in retroperitoneum and on the thighs. The basic histopatological kinds are: 1/ well-differentiated, 2/ dedifferentiated, 3/ myxoid, 4/ pleomorphal. It is supposed that the great importance in myxoid increase is played by the changes of chromosome 12, 16. The authors refer about their experience with diagnostic and the treatment of 2 patients with extremely large tumours. The point out at the change in their classification as well as at the certain specification in the diagnoses of these tumours with the usage of histological and immunohistochemical methods. They refer to rare combined type of liposarcoma proving the change in the classification.

## Key words:

Sarcoma, myxoid liposarcoma, classification, diagnostics

## Úvod:

Sarkómy tvoria 1-2 % všetkých zhubných ochorení a sú relatívne zriedkavé. Patria k nim nasledovné nádory: Ewingov sarkóm, intraabdominálny dezmoplastický tumor z malých guľatých buniek, alveolárny rhabdomyosarkóm, neuroblastóm, iné malogulátobunkové nádory, synoviálny sarkóm, malígný fibrózny histiocytóm, fibrosarkóm, leiomyosarkóm, kongenitálny fibrosarkóm, dermatofibrosarkóm protuberans, jasnobunkový sarkóm šliach a aponeuróz, liposarkóm, chondrosarkóm a gastrointestinálny stromálny tumor.

Histopatologické štúdie týchto mezenchymálnych nádorov z hľadiska mikroskopického a ultraštruktúrneho stupňa neposkytujú vždy jednoznačnú diagnózu. Liposarkóm je mäkkotkanivový sarkóm, postihuje najčastejšie pacientov v 6-7 decéniu a tvorí 16-18 % zo všetkých mäkkotkanivových sarkómov. V súvislosti s jeho veľkosťou a lokalizáciou môže byť príčinou náročného operačného výkonu.

## Kazuistika:

Na našom pracovisku sme z celkového počtu 3.240 operácií

ročne zaznamenali 724 operácií pre malignóm. Z 9 prípadov histologicky diagnostikovaných sarkómov, boli 4 fibrosarkómy, 3 leiomyosarkómy, resp. gastrointestinálne stromálne tumory a 2 liposarkómy.

Prvý prípad myxoidného liposarkómu sme zaznamenali u pacienta J.Č., 70 ročného muža, s 3 ročnou anamnézou pomaly rastúceho útvaru na pravom stehne. Jednalo sa o dýchodcu, fajčiara, v aktívnom veku stavebného robotníka, pomerne simplexného pacienta, s kompenzovanou ICHS, inak bez vážnejších vedľajších ochorení. Doposiaľ nevyhľadal lekárske vyšetrenie, a k návšteve chirurgickej ambulancie bol prinútený manželkou.

Na stehnách výrazná asymetria, so zväčšením obvodu pravého stehna o + 14 cm. V rozsahu celého stehna, ale hlavne v strednej a dolnej tretine na dorzálny až dorzolaterálnej ploche je plošné vyklenutie veľkosti asi 25 x 14 cm, tuhej tumoróznej konzistencie, fixované k svalovým fasciám, na koži evidentné známky venostázy s dilatáciou superficiálnych vén, ale i poruchami trofiky, so stratou ochlpenia. Pulzácie na a.poplitea a periférnejšie výrazne oslabené.



Obr. 1. Myxoidný liposarkóm lokalizovaný na stehne

Laboratórne: bez výraznejšej anémie, sedimentácia 22/40, hraničné hodnoty transamináz 1,3, resp. 1,4, triglyceridy v norme, celkový cholesterol a HDL cholesterol ľahko elevované. Dopplerovská ultrasonografia poukazuje na 25% zníženie prietoku v pravom Hunterovom kanáli. Vykonané CT vyšetrenie a MR (viď obr.) poukazujúce na obrovský tumor veľkosti 25x14x10 cm, z prevažnej časti situovaný v intermuskulárnej štrbine, pomerne dobre ohraničený, odtlačujúci nervovocievny zväzok, naliehajúci až na femur. Peroperačná biopsia diagnostikuje myxoidný liposarkóm. Vykonaná kompletná extirpácia nádoru. Pac. absolvoval chemoterapiu, t. č. je 12 mesiacov po výkone bez známok recidívy. Obvod pravej dolnej končatiny v úrovni stehna sa z +14 cm upravil na +2 cm. Kontrolné USG a CT je bez akýchkoľvek patologických zmien, Dopplerovská USG vykazuje len veku primerané atherosklerotické zmeny intímy, ale bez akéhokoľvek zníženia, či obmedzenia prietoku.



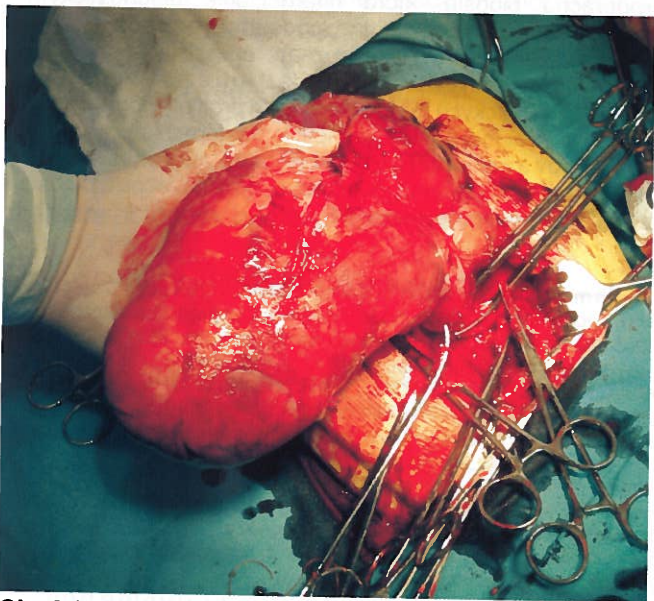


Obr. 2. CT obraz myxoidného liposarkómu

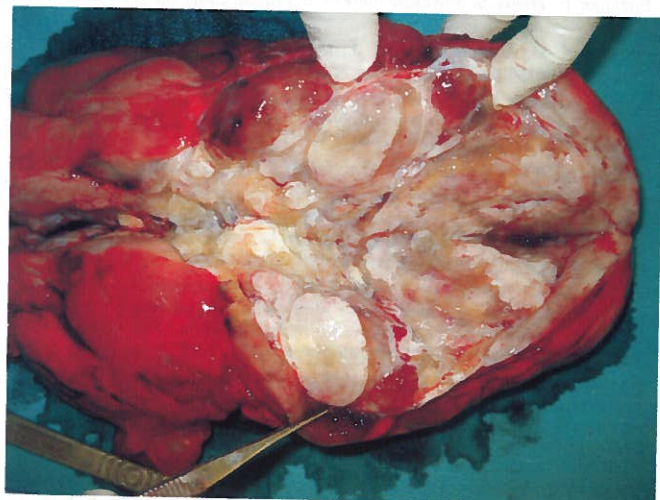
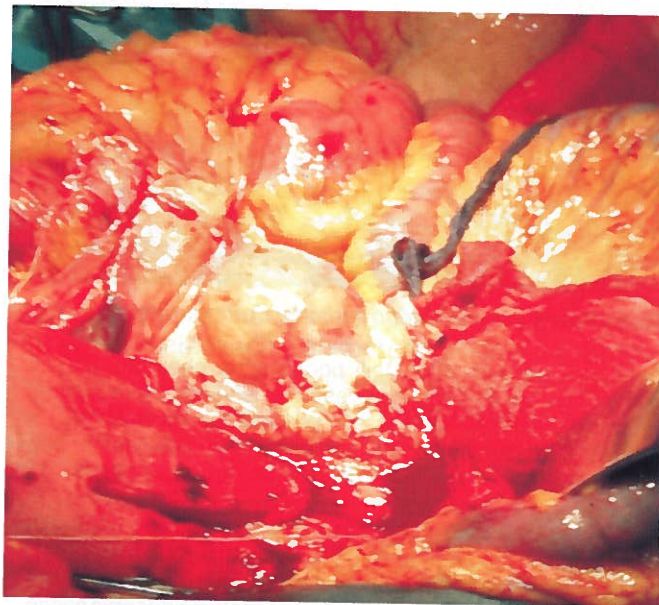
Druhý prípad myxoidného sarkómu bola pacientka M.D., 77 ročná, s ICHS s kardiálnou insuficienciou NYHA III. po preliečení ľavostrannej dekompenzácie a pľúcneho edému, s prekonanou NCMP, hypertonička, prijatá na chirurgickú kliniku s poldruha mesačnou anamnézou bolestí brucha, nafukovaním a znakmi chronického subileózneho stavu, s hmatnou rezistenciou v oblasti ľavého mezogastria až hypogastria.

Bežné laboratórne vyšetrenia sú až na trojcifernú sedimentáciu a trombocytopéniu 62.000 bez pozoruhodností. Vzhľadom na klinicky progredujúci ileózný stav a jednoznačný palpačný nález je urgentne indikovaný operačný výkon, bez bližšieho diferencovania pôvodu rezistencie USG a CT vyšetrením. Peroperačne nachádzame tumor retroperitonea siahajúci od dolného pólu ľavej obličky až do malej panvy, zasahujúci aj do pravého retroperitonea subhepatálne. Porucha črevnej priechodnosti je spôsobená vonkajšou kompresiou tenkého čreva extrémne veľkým tumorom. Črevné kľučky sú vitálne, pasáž je obnovená bez potreby ich resekcie. Tumor dosahuje veľkosti 20x15x12 cm, je makroskopicky zložený z fibrózných štruktúr s areami tukovolačnatého charakteru, relatívne dobre ohraničený, ale hlavne v pravej časti retroperitonea sú viaceré satelitné tumorózne masy.

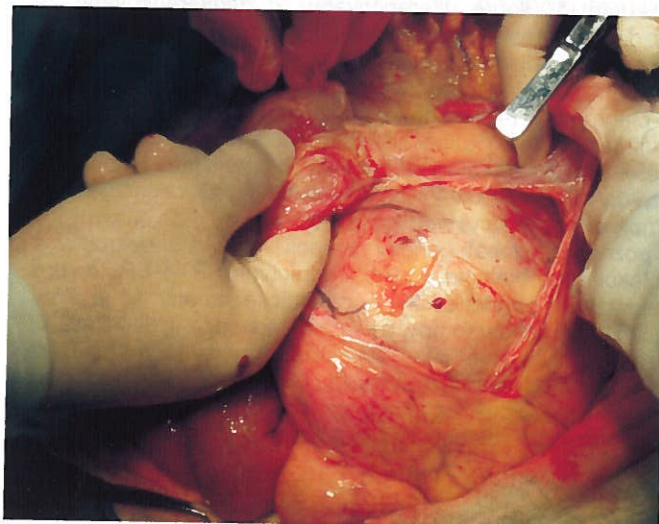
Vzdialené metastázy neboli zistené. Vykonaná extirpácia tumoru, pooperačný priebeh komplikovaný v 3. pooperačný deň anteroseptálnym IM, pacientka je preložená na kardiocentrum za účelom ďalšej liečby, odkiaľ je po 14 dňoch prepustená do ambulantnej starostlivosti.



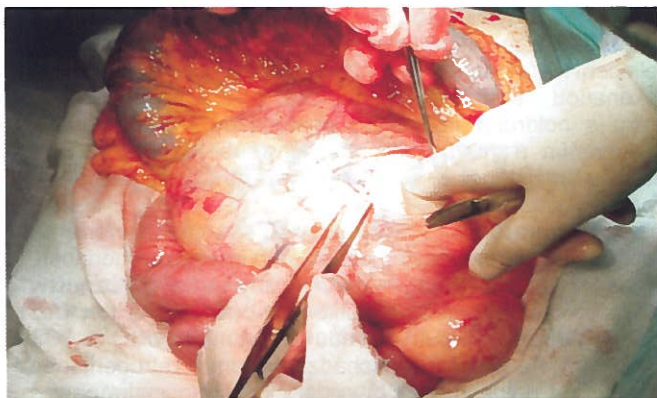
Obr. 3. Kompletná extirpácia myxoidného liposarkómu stehna



Obr. 4. Preparát myxoidného liposarkómu na reze







**Obr. 5-7.** Preparácia myxoidného liposarkómu vychádzajúceho z retroperitonea.

Histologický nález poukazuje na zmiešaný typ retroperitoneálneho myxoidného liposarkómu s areami pleomorfného liposarkómu s disperzne zachovanou lipogenézou. Tento prípad podporuje novú 3 stupňovú klasifikáciu liposarkómov, a dopĺňa štatistiku v literatúre zriedkavo popísaných kombinovaných typov liposarkómov (na Medline len 2 publikácie).



**Obr. 8.** Preparát myxoidného sarkómu z retroperitonea

Obaja naši pacienti podstúpili pooperačne chemoterapiu- 6 cyklov. Dnes sú 20 mesiacov, resp. 6 mesiacov po radikálnej chirurgickej liečbe. Obaja sú pravidelne kontrolovaní v intervale 6 mesiacov, obaja sú zatiaľ bez ťažkostí, a bez známok recidívy.

**Diskusia:** Liposarkómy tvoria 16-18 % zo všetkých mäkkotkanivových sarkómov (1-3). Vyskytujú sa v dospelosti, najčastejšie v retroperitoneu a na stehnách. Histologická klasifikácia podľa WHO z roku 2002 rozdeľuje liposarkómy do 4 skupín: 1/ dobre diferencovaný, 2/ dediferencovaný, 3/ myxoidný, 4/ pleomorfný. Avšak najnovšie cytogenetické poznatky predkladajú klasifikáciu do troch kategórií: 1/ dobre diferencovaný/dediferencovaný, 2/ myxoidný/gul'atobunkový, 3/ pleomorfný (4). Osobitné postavenie v tejto klasifikácii zaujíma približne 5% liposarkómov, ktoré nemožno zaradiť do vyššie uvedených kategórií, pretože obsahujú arey s viacerými rôznymi histologickými vlastnosťami. WHO označuje také tumory ako zmiešané typy liposarkómov.

K poznaniu etiopatogenézy prispeli najnovšie poznatky z molekulárnej biológie. Prostredníctvom RT-PCR.74 boli preukázané cytogeneticky patologické zmeny až u 75% myxoidných liposarkómov, u ktorých dochádza k duplikácii, či rozdeleniu chromozómu 12, prípadne k jeho fúzii, či translokácii s chromozómom 16. Tieto zmeny boli popísané výlučne u myxoidných liposarkómov. Najnáročnejšia diagnostika je v prípade dediferencovaného liposarkómu.

Podľa WHO klasifikácie z roku 2002 je dediferencovaný liposarkóm definovaný ako malígna adipocytová neoplazma,

preukazujúca prechod od atypického lipomatózneho tumoru /dobre diferencovaného liposarkómu k nonlipogénnemu sarkómu variabilného histologického stupňa. (5) K určeniu definitívnej diagnózy liposarkómu je nevyhnutná identifikácia lipoblastov. Hashimoto (6) a Gebhard (7) poukazujú na vysokú spoľahlivosť použitia protilátky proti proteínu S-100 pre odlišenie myxoidných liposarkómov od malígnych fibróznych histiocytómov (MFH).

V rámci našich diagnostických možností sme využili štandardné postupy - od bežného fyzikálneho vyšetrenia, cez dostupné laboratórne vyšetrenia, USG, CT, MR, angiografické vyšetrenie, resp. Dopplerovskú USG magistrálnych ciev, vylučovaciu urografiú pri retroperitoneálnej lokalizácii, peroperačnú biopsiu a pooperačné bioptické vyšetrenie resekátu s využitím imunohistochemických metód. Základné laboratórne vyšetrenia odrážali všeobecné známky malignomov až trojciferné zvýšenie sedimentácie, elevácia CRP, onkomarkery neboli vyšetrené, hemokoagulačný skrining poukázal na menej výraznú hyperfibrinogémiu a ľahký hyperkoagulačný stav. Zo zobrazovacích metód USG a CT, podali jednoznačnú topografickoanatomickú výpoveď. MR poskytla navyše informácie aj o štruktúre nádoru. Nazdávame sa, že CT a MR obraz liposarkómu výborne charakterizuje nádor a dobre koreluje s makroskopickými a histologickými vlastnosťami nádoru (12). Angiografia a vylučovacia urografia pri retroperitoneálnej lokalizácii tumoru objektivizuje vzťah tumoru k ostatným štruktúram retroperitonea. Nevyhnutná je peroperačná biopsia, ktorá diferenciálne diagnostickým vylúčením iných, biologicky podstatne agresívnejších malígnych nádorov upresní rozsah operačného výkonu. Definitívne bioptické vyšetrenie s využitím imunohistochemických metód s použitím protilátky proteínu S-100 spoľahlivo identifikuje jednotlivé histopatologické typy liposarkómov a odliší MFH. Podmienkou v stanovení diagnózy myxoidného liposarkómu je podanie dôkazu o prítomnosti lipoblastov v bioptickom materiáli.

#### Záver:

Aj keď je myxoidný liposarkóm pomerne vzácny, zriedkavý a biologicky menej agresívny nádor, môže svojou topografickoanatomickou lokalizáciou a veľkosťou byť príčinou náročného operačného výkonu. V predoperačnej diagnostike možno využiť bežné zobrazovacie metódy, ktoré hlavne v prípade CT a MR podajú cenné topografické, v prípade MR aj nádorovoštruktúrálné informácie, ktoré v kombinácii s punkčnou biopsiou môžu priniesť exaktnú predoperačnú diagnózu. Rozhodujúce je však posúdenie aktuálneho klinického stavu pacienta, a hlavne pri retroperitoneálnej lokalizácii s možnosťou sekundárneho vývoja NPB je nutné úspešne chirurgicky riešiť pacienta, a to aj bez stanovenia presnejšej predoperačnej diagnózy. Adjuvantná liečba je spravidla dobre účinná a v kombinácii s radikálnym chirurgickým výkonom prináša pacientovi dobrú prognózu.

#### Literatúra:

- Enzinger, F., Weiss, S. Soft tissue tumors. 3. vyd. St. Louis. Mosby Year Book, 2001, s. 64193.
- Kransdorf, M., Moser, R., Meis, J., Meyer, C. Fat-containing soft-tissue masses of the extremities. In *Radiographics*, č.11, 1991, s. 81106.
- Reszel, P., Soule, E., Coventry, M. Liposarcoma of the extremities and limb girdles. A study of two hundred twenty-two cases. In *J Bone Joint Surg Am*, č.48, 1966, s. 229244.
- Rubin, B., Fletcher, C. The cytogenetics of lipomatous tumors. In *Histopathology*, č. 30, 1997, s. 507511.
- Mentzel, T., Fletcher, C. Dedifferentiated myxoid liposarcoma: a clinicopathologic study suggesting a closer relationship between myxoid and well-differentiated liposarcoma. In *Histopathology*, č. 30, 1997, s. 457463.
- Hashimoto, H., Daimaru, Y., Enjoji, M. S-100 protein distribution in liposarcoma. An immunoperoxidase study with special reference to the distinction of liposarcoma from myxoid malignant fibrous histiocytoma. In *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, č.405, 1984, s. 110.
- Gebhard, S., Coindre, J., Michels, J., Terrier, P., Bertrand, G. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. In *Am J Surg Pathol*, č.26, 2002, s. 601616.



# Využitie tkanivových kultúr v onkochirurgii

Strelka, L<sup>1</sup>., Mištuna, D<sup>1</sup>., Huľo, E<sup>1</sup>., Dobrota, D<sup>2</sup>., Matáková, T<sup>2</sup>.

I. Chirurgická klinika JLF a MFN Martin  
Ústav lekárskej biochémie JLF Martin

<sup>1</sup>I. Chirurgická klinika JLF MFN Martin,  
prednosta mim. prof. MUDr. Dušan Mištuna, PhD.  
<sup>2</sup>Ústav lekárskej biochémie JLF Martin,  
prednosta prof. MUDr. Dušan Dobrota, PhD.

## Súhrn:

Hlavným cieľom projektu je optimalizovanie liečby pacientov s nádorovým ochorením a zlepšenie onkochirurgickej terapie zavedením *in vitro* metódy testovania cytostatickej rezistencie na bunkových kultúrach získaných zo vzoriek nádorového tkaniva solídnych tumorov, prípadne objav nových diagnostických a prognostických markerov ochorenia, zavedenie individualizácie liečby pre jednotlivého pacienta.

## Kľúčové slová:

chemorezistencia, bunkové kultúry, chemoterapia

## Tissue culture utilization in oncosurgery

### Summary:

Aim of this project is to use optimised individual treatment in oncological patients based on chemoresistance testing of tumorous cells. Implementation of individual chemotherapy into clinical practice.

### Key words:

chemoresistance, chemotherapy, individual treatment, tumorous cells

### Úvod:

Onkochirurgická liečba vychádza prevažne z empirických skúseností, bez toho, aby bola zohľadnená individualita pacienta a biologická odlišnosť každého nádoru. To znamená, že diagnostika, liečba aj prognóza malígnych nádorov vychádza hlavne z ich morfolologickej klasifikácie. V súčasnosti je širokou medicínskou spoločnosťou uznávané, že rešpektovanie individuality, typu, pokročilosti a citlivosti nádorov pri výbere cytostatík, výrazne optimalizuje terapeutický efekt, znižuje riziko nežiadúcich účinkov a eliminuje tie, na ktoré je daný nádor rezistentný.

Testovanie chemosenzitivity/chemorezistencie *in vitro* z dôvodu hodnotenia citlivosti nádorov bolo popísané už v období 50-60-tych rokov, ale táto práca

sa nestrela s väčším záujmom. K prelomu testovania chemosenzitivity/chemorezistencie došlo v priebehu 80-tych rokov hlavne v USA a v Japonsku, a to vyvinutím metódy HTCA (Human Tumor Colony Assay), ktorý vypracoval a popísal Salmon a Hamburger (a je v rôznych modifikáciách využívaný dodnes). Po tomto období nasledoval rozvoj ďalších techník hodnotiacich krátkodobé poškodenie buniek. Štatistika posledných 20 rokov ukazuje, že chemoterapia dosiahla určitého maxima a nové cytostatiká neovplyvňujú zásadným spôsobom prežitie pacientov s najfrekvencovanejšími nádormi. Vzhľadom k tomu, že populácia nádorových buniek vykazuje vysoký stupeň heterogenity, nádor často obsahuje populácie s rozdielnou citlivosťou na danú chemoterapiu. Je viac než pravdepodobné, že rešpektovanie faktorov individuality a možnosti ich posudzovania môže do značnej miery optimalizovať výber protinádorového liečiva a jeho dávky. To vo svojich dôsledkoch priaznivo ovplyvní terapeutický efekt a zníži riziko nežiadúcich účinkov. Jedným z prístupov individualizovanej chemoterapie je výber cytostatík s maximálnou účinnosťou pre daný nádor a súčasná eliminácia tých, na ktorý je nádor vysoko rezistentný, na základe hodnotenia chemosenzitivity/chemorezistencie nádorovej populácie v *in vitro* podmienkach.

### Cieľ:

Na základe týchto skutočností a neustáleho pribúdania pacientov s onkochirurgickými onemocneniami na našej klinike sme vypracovali spolu s Ústavom lekárskej biochémie JLF UK grant APVT MŠ SR č. 4/0013/05 Testovanie chemorezistencie nádorových buniek na cytostatiká v *in vitro* podmienkach u onkochirurgických pacientov a jej vzťah k zvýšenej expresii proteínov asociovaných s „multidrug“ rezistenciou. Hlavnými cieľmi grantu sú štandardizácia testovania liekovej rezistencie na konkrétne skupiny solídnych tumorov, sledovanie, vyhodnotenie a analýza korelácií vybraných klinických a experimentálnych parametrov vo vzťahu k chemorezistencii, *in vitro* analýza bunkovej liekovej rezistencie s možnosťou získať profil, ktorý by sa mal stať prognostickým faktorom k prispôbeniu chemoterapie pre jednotlivé rizikové skupiny alebo pre individuálneho pacienta a v neposlednej rade snaha o postupnú inkorporáciu získaných vzťahov medzi fenotypom ochorenia a stupňom chemorezistencie nádorových buniek do štandardných liečebných postupov s cieľom výberu najúčinnnejšej terapie vzhľadom na konkrétneho onkologického pacienta.

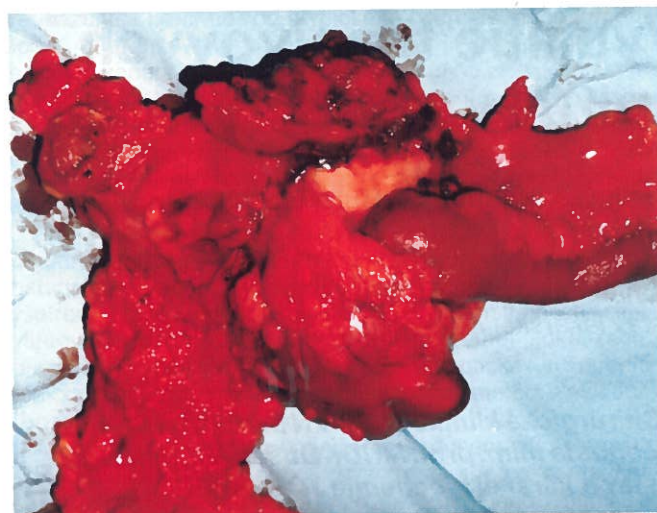
### Metodika:

Na hodnotenie chemorezistencie nádorových buniek *in vitro* podmienkach používame MTT (tetrazoliový) test (1,2,3), ktorý patrí medzi metódy hodnotiace metabolizmus buniek založené na stanovení proporcie živých a mŕtvych buniek. Ich spoločnými výhodami sú: vysoké percento hodnotiteľných

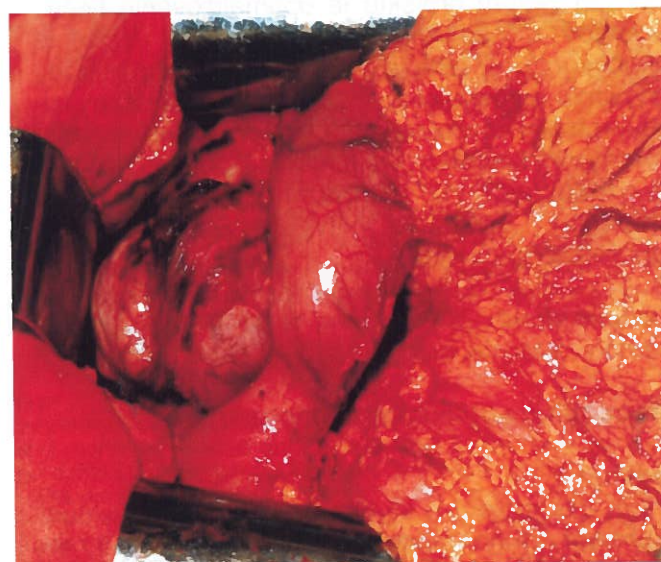
vzoriek, možnosť hodnotiť bunky v G0 fáze a možnosť v pomerne krátkom časovom intervale a za štandardných podmienok posúdiť účinnosť väčšieho počtu protinádorových chemoterapeutík. Výsledok testu môže negatívne ovplyvniť prítomnosť nenádorových buniek. MTT test zaraďujeme medzi vitálne testy membránovej integrity. Vitálne testy sú založené na aktívnom prijímaní farbiva živou bunkou cez neporušenú plazmatickú membránu, kým mŕtve bunky sa nezafarbia. Rozlíšenie živých a mŕtvych buniek pri MTT teste je založené na schopnosti živých buniek redukovať žltú, rozpustnú tetrazoliovú soľ MTT (3-4,5-dimetylazol-2-yl)-2,5-difenylná tetrazolium) mitochondriálnym enzýmom sukcinát-dehydrogenázou na nerozpustný modrý formazan. Výsledkom sú absorbancie farebného produktu, ktoré sú porovnávané s hodnotami identických kontrolných kultúr neovplyvnených cytostatikami. Medzi prvými túto metódu použili Japonci Kubota a spol. pre stanovenie citlivosti nádorov žalúdka, čreva, sleziny, prsníka, lymfómov. Štúdie uvádzajú 90% hodnotiteľných nádorov, u ktorých in vitro výsledky boli podkladom pre výber cytostatík pre daného pacienta. Korelácie s klinickým efektom bola okolo 83-86%. (4)

#### Záver:

Výstupom grantu by malo byť zvýšenie liečebného efektu ako aj zníženie zbytočného zaťažovania pacienta vážnymi nežiadúcimi účinkami liečiv v prípade neúspešnej terapie. V neposlednom rade treba zohľadniť aj náklady spojené s neefektívnou liečbou, ktoré vedú k neúčelnému vynakladaniu finančných prostriedkov a síl zdravotníckych pracovníkov



**Obr. 1.,2.** Resekát čreva s kolorektálnym karcinómom



**Obr. 3.** Gistóm

#### Literatúra:

- 1 Roehm, N. W. et al. An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt MTT In J. Immunol. Methods, č. 142, 1991, s. 257-259.
- 2 Mosmann, T. et al., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays In J. Immunol. Methods. č. 65, 1983, s. 55-63.
- 3 Kurume, S., In vitro chemosensitivity of hepatocellular carcinoma for hepatic arterial infusion chemotherapy using the MTT assay with the combinations of antitumor drugs, In Med J., č. 51(1), 2004, s. 25-33.
- 4 Kubota, T., Otani, Y., Furukawa, T., Hasegawa, H., Watanabe, M., Kitajima, M., Chemosensitivity testing-present and future in Japan. In Anti-Cancer Drugs. č. 12(8):A16, September 2001.

**MUDr. Ľubomír Strelka**  
I. chirurgická klinika  
JLF UK MFN Martin



## Bezstehová „tension free” plastika inguinálnych hernií (poznatky zo stáže v Ljubljani, Slovinsko)

<sup>o</sup>Dobrovodský A., <sup>1</sup>Rakovec S., <sup>2</sup>Košorok P.,  
<sup>3</sup>Mlakar B.

<sup>o</sup> Chirurgicalná klinika, FN Trnava

<sup>1</sup> Kliniški oddelok za kirurgiške infekcie,  
Kliniški center Ljubljana

<sup>2</sup> Medicinski center IATROS, Ljubljana

<sup>3</sup> Inštitút za anatomiju, Medicínska fakulteta,  
Ljubljana

**Súhrn:** Násilné spájanie tkanív, ktorému sa pri klasických postupoch nemožno vyhnúť, je príčinou napätia hernioplastík. Po klasických hernioplastikách je potrebný tiež dlhší pooperačný odpočinok a aj napriek tomu sú časté recidívy. Použitie polypropylénovej záplaty umožňuje postupy, ktoré nespôsobujú napätie tkanív („tension free”). Uzavretie herniovej bránky je bezpečné a spoľahlivé, je umožnená rýchlejšia aktivácia, znižuje sa počet recidivujúcich hernií. Beznapäťové postupy sú otvorené (sieťka je vložená cez kožnú incíziu) a laparoskopické (sieťka je vložená zvnútra endoskopickým inštrumentárium). Polypropylénovú sieťku možno pri otvorených postupoch prišit' stehmi k pacientovým tkanivám (Lichtensteinov postup), avšak v poslednej dobe nadobúdajú na význame bezstehové postupy. Ich výhoda je najmä v skrátaní operačného času, minimalizácii rozsahu operačnej rany, redukcii incidencie neuralgií a okolostehových zápalových komplikácií.

**Kľúčové slová:** hernioplastika, beznapäťový postup, bezstehový postup

### Summary:

The old techniques can't avoid an approximation of tissues under tension and this is a reason of tension of these herniorrhaphies. After classic operation techniques is also longer time of recovery needed and recidives are common. The new methods using polypropylene mesh patch allow procedures, which don't cause tension of tissues (tension free). The closure of hernia defect by this way is safe and reliable, faster recovery is allowed and the quantity of recidive hernias is diminished. The tension-free repair can be done by an open manner (a mesh is placed through an open skin incision) and by endoscopic techniques (a mesh is placed from inside by laparoscopic instruments). The open techniques can be performed by sewing polypropylene mesh to patients tissues (according to Lichtenstein), however sutureless techniques gain significance in recent times. Their advantages are in shortening operating time, in minimizing wound length and diminishing of neuralgia and inflammatory granuloma (round stitches) incidence.

**Key words:** herniorrhaphy, tension-free repair, sutureless technique

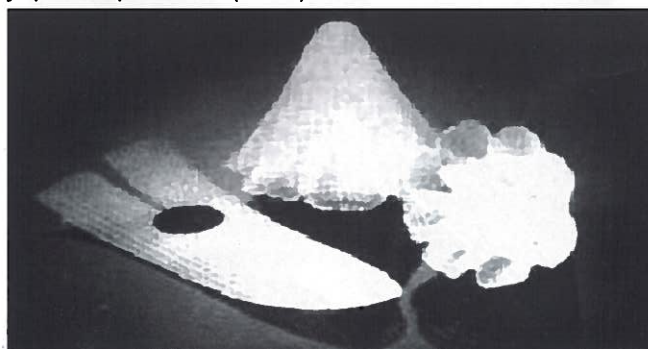
### Úvod

Počas svojho študijného pobytu v Slovinsku som sa stretol s rôznymi operačnými technikami ošetrovania inguinálnych hernií, prevažovali však „tension free” plastiky nad klasickými hernioplastikami. Väčšina bola vykonaná v rámci jednodňovej chirurgie. I keď sú nám všetkým známe beznapäťové postupy ošetrovania inguinálnych hernií „tension free”, ich uskutočňovanie v každodennej chirurgickej praxi je častokrát skôr výnimkou.

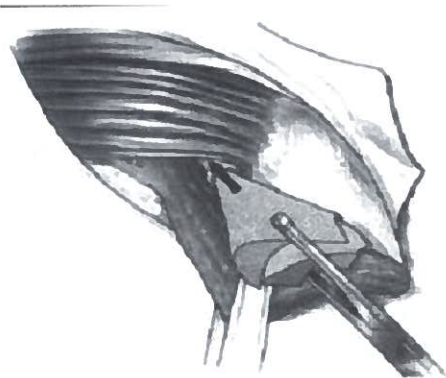
Lichtensteinova „tension free” plastika síce znamená podstatný pokrok v technike ošetrovania inguinálnych hernií v porovnaní s klasickými hernioplastikami, avšak prísívanie prolénovej sieťky môže spôsobiť určité ťažkosti. Do stehov môže byť zabratý jeden z nervov n. ilioinguinalis alebo n. iliohypogastricus. Steh môže spôsobiť ischémiu tkaniva, čo je predispozíciou vzniku okolostehových zápalových granulómov. Navyše upevnenie sieťky o tkanivá prednej brušnej steny, kde je neustále striedanie kontrakcie a relaxácie svalov, už nie celkom splňuje podmienku „bez napätia tension free”.

Pokrokom v tension free plastikách inguinálnych hernií, pri ktorých sa už protetický materiál nefixuje k tkanivám pacienta je hernioplastika popísaná Trabuccom. Pri tomto operačnom postupe sa vypreparovaný uzavretý herniový vak zanorí do dutiny brušnej cez herniovú branku. V tejto polohe je herniový vak zadržaný vloženou polypropylénovou zátkou v tvare dáždika. Poloha zátky je zabezpečená jedným stehom naloženým na musculus transversus v blízkosti laterálneho okraja defektu v transverzálnej fascii. Nasleduje vloženie vopred pripravenej 10 x 5 cm veľkej polypropylénovej záplaty do priestoru pod aponeurózu musculus obliquus abdominis externus. Polypropylénová sieťka je z laterálnej strany nastrihnutá, čím pripravíme priestor na prechod funiculus spermaticus. Ako bolo vyššie zmienené, sieťka nie je fixovaná k tkanivám, správne umiestnenie je zabezpečené jej polohou v uzavretom anatomickom priestore, na ktorý pôsobí hydrostatický tlak okolia. Tak je sieťka pri kontrakcii a relaxácii svalov brušnej steny pevne ukotvená medzi susedné tkanivá.

Podobným typom hernioplastiky je plastika podľa Gilbert-Rutkova, ktorá sa líši od predošlej tým, že polypropylénová zátka v tvare dáždika je fixovaná viacerými stehmi k okrajom defektu v transverzálnej fascii. Vonkajšia polypropylénová záplata je vystrihnutá tak, že je zhodná s tvarom inguinálneho kanála, na ktorý je plošne položená (obr. 1).



obr. 1



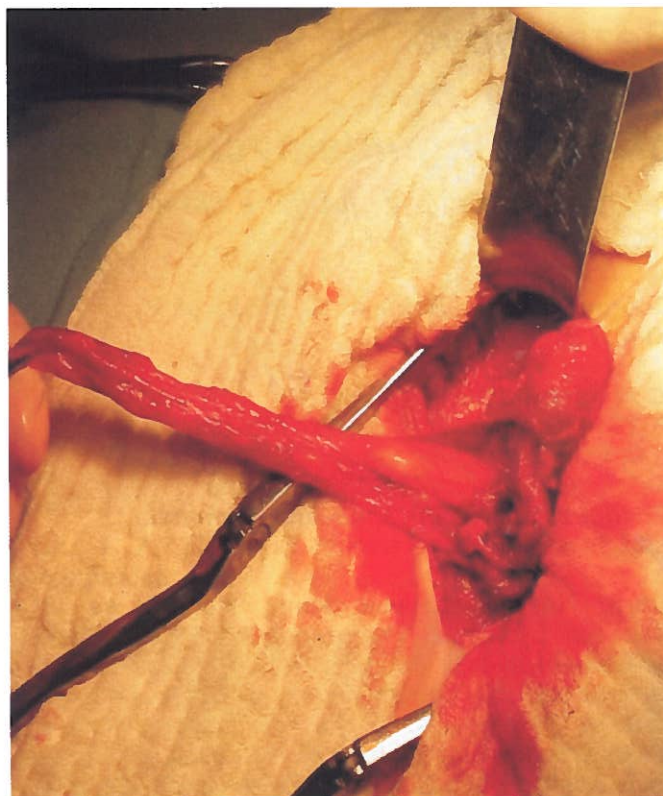
Ďalším typom hernioplastiky je operačný postup využívajúci dvojvrstvovú protézu (PHS prolene hernia system), ktorá spája tri prvky v jeden celok. Vnútorňa okrúhla záplata má funkciu prekryť zadnú stenu inguinálneho kanála pokrývajúc Cooperovo ligamentum zdola, „tendon conjoint” zhora, okraj musc. rectus mediálne a laterálne anulus inguinalis profundus. Týmto je zabezpečená trvalá ochrana pred recidívami. Valcovitý spájajúci diel je určený pre vloženie do herniového defektu. Vonkajšia záplata pokrýva z vonkajšej strany celý povrch inguinálneho kanála. Ochrana je zabezpečená jak z vnútornej, tak vonkajšej strany, čo podstatne znižuje percento recidív jak inguinálnych, tak femorálnych hernií.

**Metodika:** Použité informácie a dáta sú zhromaždené prof. dr. Rakovcom a doc.dr. Košorokom (Slovinsko), s ktorými som mal tú česť istý čas spolupracovať počas môjho študijného pobytu v Ljubljani. Informácie sú publikované s ich osobným zvoľením, po vzájomnom dohovore.

Od apríla 1995 začal kolektív zhromaždený okolo prof. dr. Rakovca a doc. dr. Košoroka operovať inguinálne hernie bezstehovým postupom modifikáciou operačného postupu popísaného Trabuccom, Gilbertom a Rutkowom. Operačný výkon sa začína rezom od tuberculum pubicum smerom k spina iliaca anterior superior cca 2 cm nad ligamentum inguinale, pričom dĺžka rezu kolíše medzi 2-4 cm. Pretíname podkožie a Scarpeovu fasciu fascia superficialis abdominis až sa dostaneme na aponeurózu musculus abdominis externus. Po jej preťatí (obr. 2) otvárame prednú stenu inguinálneho kanála.



obr.2



obr.3

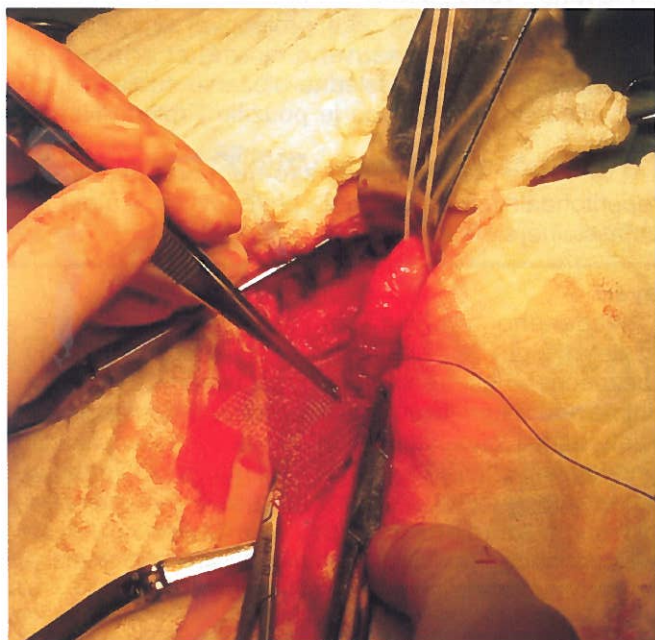
Potom si na tupo vypreparujeme priestor pod aponeurózou vonkajšieho šikmého svalu, a tak si pripravíme miesto na vloženie záplaty z polypropylénovej sieťky.

Následne rozpreparujeme vlákna musculus cremaster a vypreparujeme si vak hernie (obr. 3), ktorý oddelíme od ductus deferens (resp. ligamentum teres uteri) a plexus pampiniformis. Ozrejmime si zadnú stenu inguinálneho kanála, ktorá je tvorená transverzálnou fasciou. Podobne ako pri Trabuccovej a Gilbert-Rutkowovej plastike vložíme do miesta defektu v transverzálnej fascii zátku z polypropylénovej sieťky. Na rozdiel od predošlých hernioplastík z ekonomických dôvodov nahradzujeme firemne vyrábanú sieťku v tvare dáždika polypropylénovou záplatou v tvare kruhu (zvinutého do tvaru dáždika), ktorého veľkosť sa aktuálne prispôsobuje veľkosti defektu (obr.4). Sieťku prifixujeme jedným stehom k musculus transversus abdominis, čím zabraňujeme pohybu sieťky v preperitoneálnom priestore. Prednú stenu inguinálneho kanála spevníme polypropylénovou záplatou, ktorú vložíme do vopred pripraveného priestoru pod aponeurózou musculus obliquus abdominis externus. Zárez v sieťke, ktorý je určený pre prechod funiculus spermaticus, uzavrieme niekoľkými stehmi (obr.5) Následne suturujeme aponeurózu nad polypropylénovou záplatou, pričom samotnú sieťku nezaberáme do stehov, taktiež ju nefixujeme k tkanivám pacienta (obr.6). Operačný výkon ukončujeme dôslednou hemostázou, sutúrou podkožia a kože. Nepoužívame predoperačnú antibiotickú profylaxiu, taktiež použitie Redonovho drénu je skôr výnimočné (pri difúznom krvácaní v operačnej rane). Na celý operačný výkon použijeme jedno vlákno zo vstrebateľného materiálu (Vicryl 3.0), keďže ide o bezstehovú „tension free” hernioplastiku, kde stehy majú len adaptačnú funkciu.

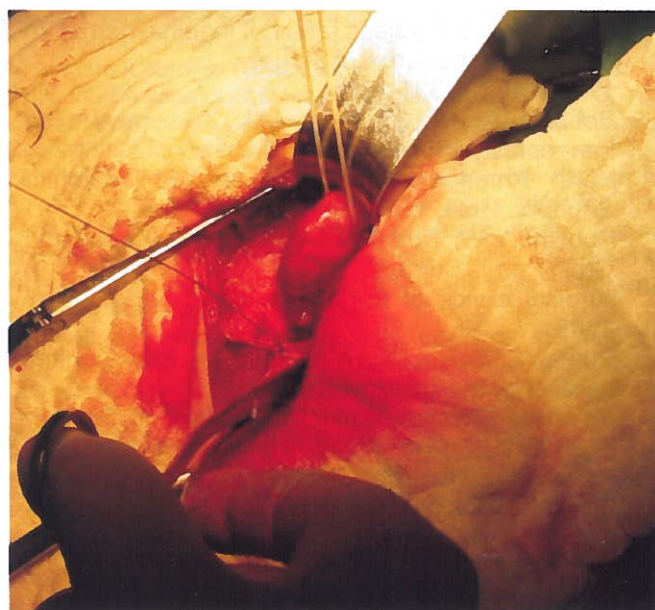




obr.4



obr.5



obr.6

Od apríla 1995 do apríla 2004 bolo operovaných bezstehovým postupom s prolénovou zátkou a prolénovou záplatou 1223 pacientov. Z uvedeného počtu bolo 1020 (83.4%) mužov a 203 (16.6%) žien. U 53 (4.3%) pacientov bola použitá lokálna anestézia, u 1113 (91%) spinálny blok a u 57 (4.6%) pacientov celková anestézia. 112 (9.1%) hernií bolo obojstranných. Celkovo bolo teda vykonaných 1335 hernioplastík, z čoho 1015 (76%) bolo primárnych a 320 (24%) bolo recidivujúcich. Vek pacientov, ktorí podstúpili tento typ hernioplastiky, je zhrnutý v tabuľke č. 1.

tab.1

vek v rokoch	počet pacientov	percento
19-25	46	3.7%
26-35	99	8.0%
36-45	212	17.3%
46-55	283	23.1%
56-65	380	30.0%
66-75	128	10.4%
76-85	55	4.5%
86-95	18	1.5%
nad 96	2	0.1%
	1223	

Pri rozdelení hernií sme použili klasifikáciu prietrží femoro-inguinálneho regia podľa Gilbert-Rutkova (tab.2):

- I. typ indirektná inguinálna hernia, šírka anulus inguinalis profundus je na šírku ukazováka
- II. typ indirektná inguinálna hernia, šírka anulus inguinalis profundus je na šírku 2 prstov
- III. typ indirektná inguinálna hernia, šírka anulus inguinalis profundus je na šírku 3 prstov, resp. viac ako 4 cm (často sklzná hernia)
- IV. typ stredne veľká direktná inguinálna hernia
- V. typ veľká direktná inguinálna hernia
- VI. typ kombinácia indirektnej a direktnej inguinálnej hernie
- VII. typ femorálna hernia

tab.2

typ hernie	primárne		recidivujúce	
I	113	11.1%	29	9.0%
II	356	35.1%	38	11.8%
III	192	18.9%	30	9.4%
IV	161	15.8%	139	43.4%
V	66	6.5%	26	8.1%
VI	78	7.7%	39	12.2%
VII	36	3.5%	14	6.0%
bez údajov	13	1.3%	5	1.5%
	1015		320	

#### Výsledky:

Pacienti operovaní bezstehovou „tension free“ technikou s prolénovou zátkou boli v prevažnej väčšine hospitalizovaní len jeden deň, 270 (22%) pacientov len niekoľko hodín. Počas hospitalizácie alebo po nej sme zistili v niekoľkých prípadoch komplikácie. Podrobnejšie sú rozobrané v tabuľke č. 3. Potrebne je však zdôrazniť, že v našom súbore celkové percento recidív (jak po primárnych, tak po recidivujúcich herniach) neprevyšuje 0.3%. Výhodou je i skrátenie operačného času, ktorý vo

väčšine prípadov nepresiahne 30 minút. Dĺžka práceneschopnosti v podstatnej miere závisela od druhu zamestnania. U pacientov pracujúcich v kancelárii sme odporučili jeden týždeň odpočinku, u manuálne pracujúcich o niečo dlhší odpočinok, zvlášť ak boli pacienti operovaní pre veľké inguinálne alebo recidivujúce hernie. V priemere trvala práceneschopnosť u fyzicky pracujúcich 14.6 dňa, u ostatných 8.5 dňa.

tab.3

komplikácia	primárne		recidivujúce	
	1015		320	
väčší edém	10	0.9%	3	0.9%
menší edém	30	2.9%	5	1.5%
väčšia sufúzia	22	2.1%	3	0.9%
menšia sufúzia	41	4.0%	6	1.8%
hypestézia, parestézia	9	0.9%	0	0
silná bolesť	2	0.2%	1	0.3%
ranová infekcia	21	2.0%	4	1.2%
seróm	19	1.8%	7	2.2%
hematóm	22	2.1%	8	2.5%
poruchy močenia	6	0.6%	2	0.6%
poruchy defekácie	4	0.4%	0	0
flebotrombóza	2	0.2%	0	0
ischemická orchitída	2	0.2%	0	0
atrofia testis	1	0.1%	0	0
chronická bolesť	0	0	0	0
neskorá fistulácia	3	0.3%	0	0
recidíva	2	0.2%	2	0.6%

#### Diskusia:

Od apríla 1995 sa bezstehová tension free plastika stala rutinným operačným výkonom na ošetrovanie inguinálnych hernií na chirurgickom oddelení Klinického centra a medicínskom centre IATROS (Slovinsko). Na niekoľkých hernioplastikách som mal česť spolupodieľať sa behom môjho študijného pobytu v Slovinsku, neskôr bola táto metóda úspešne zavedená i na Slovensku, na chirurgickej klinike v Trnave.

Ide o modifikáciu Trabuccovej hernioplastiky, ktorá bola vyvinutá v Istitute for Hernia Surgery v New Yorku. Na výber pacientov neboli žiadne kritériá. Hospitalizácia po výkone bola krátka a jej dĺžka sa skracovala s pribúdajúcimi skúsenosťami operátorov a zdokonaľovaním techniky operácie. Priemerná dĺžka hospitalizácie v roku 2003 trvala už len 17 hodín. Po operácii malo 13 pacientov väčší opuch a 25 malo rozsiahlejšie zakrvácanie v oblasti operačnej rany. Príčinou bolo vo väčšine prípadov difúzne krvácanie v podkoží, ktoré nebolo riešené drenážou Redonovým drénom. Intervencia v týchto prípadoch však nebola potrebná. Traja pacienti sa sťažovali na silné bolesti, ktoré trvali približne jeden týždeň, po konzervatívnej liečbe však došlo k normalizácii stavu. U 25 pacientov sme zistili ranovú infekciu, tá však bola lokalizovaná epifasciálne a spôsobila len dehiscenciu kože a časti podkožia. V 26 prípadoch sme zistili prítomnosť serómu, na vyprázdnenie ktorého postačoval len menší neoperačný zákrok punkcia. Prítomnosť väčšieho hematómu v oblasti operačnej rany a skróta sme zaznamenali v 30 prípadoch. Jedenkrát bolo potrebné hematóm operačne evakuovať, keďže sa jednalo o pacienta s hematologickým ochorením. V ostatných prípadoch došlo k spontánnej resorbácii v priebehu 14

dní.

U vyššie zmieneného pacienta s hematologickým ochorením došlo tiež k flebotrombóze predkolenia a perianálnej trombóze. Poruchy mikcie a defekácie boli len dočasné a výskyt zriedkavý. Recidíva hernie sa vyskytla v 4 prípadoch z 1335 hernioplastík, čo znamená incidenciu približne 0.3%. Dvaja pacienti už boli po operácii inguinálnej hernie na tej istej strane, išlo teda o recidivujúce hernie. Pri revízii sa u nich zistilo, že polypropylénová záplata (uložená pod aponeurózu musculus obliquus abdominis externus) skĺzla laterálnym smerom v jazvovito zmenených tkanivách, a tak nebola spevnená mediálna časť zadnej steny inguinálneho kanála, kde vznikla recidíva.

Pri výbere operačného postupu sme zohľadňovali typ hernie určený klasifikáciou Gilbert-Rutkova. Pri I. type je dostatočné umiestnenie preperitoneálnej sieťky - polypropylénovej zátky. Pri II. - IV. type je vhodná kombinácia polypropylénovej zátky a subfasciálnej polypropylénovej záplaty. Pri V. type, kde je krčok herniového vaku široký, musíme po umiestnení preperitoneálnej sieťky, resp. prolénovej zátky sploštiť zadnú stenu inguinálneho kanála zriadením trasverzálnej fascie a následne uloženie subfasciálnej sieťky. Druhou alternatívou je použitie Prolene Hernia System.

Pri VI. type je vhodné skombinovanie dvoch preperitoneálnych sieťok (2 prolénových zátek) a subfasciálnej sieťky.

#### Záver:

Z uvedeného vyplýva, že práve „tension free“ bezstehové postupy sú vhodnou kombináciou rýchleho a bezpečného ošetrovania väčšiny inguinálnych hernií, s minimálnou traumatizáciou tkanív, s redukciami percenta recidív, ako aj „okolostehových“ zápalových komplikácií. Výhodou je rýchlejšia aktivácia pacienta, s krátkodobou práceneschopnosťou a hospitalizáciou len niekoľko hodín. Nezanedbateľnou podmienkou ich každodenného použitia je taktiež ich ekonomická nenáročnosť (s výnimkou PHS).

#### Literatúra:

- Gilbert, A. I. Sutureless repair of inguinal hernia. In The American Journal of Surgery, 1992, č.163, s. 331-335.
- Robbins A. W., Rutkow I.M. The mesh-plug hernioplasty. In The surgical clinics of North America. Hernia surgery. Philadelphia, Saunders, 1993, č. 73, s. 501-512.
- Robbins A. W., Rutkow I. M. „Mesh Plug Repair and Groin Hernia Surgery.” In The surgical clinics of North America, 1998, č.78, s. 1008.
- Rutkow I. M., Robbins A. W. „Tension free” inguinal herniorrhaphy: A preliminary report on the „mesh plug” technique. In Surgery 1993, č. 114, s. 1-8.
- Trabucco E. E. The Office hernioplasty and the Trabucco repair, In Ann Ital Chir, č. 2, 1993, s. 127-149.
- Trabucco E. E. Monofilament polypropylene of surgical quality and controlled memory. Pavia. In Herniamesh 1997, s. 1-8.



## Spomienka na prednostu Chirurgickej kliniky NOÚ MUDr. Ľubomíra Sepešiho, CSc.

Na začiatok tohto leta som sa v duchu chystal na oslavnú reč k päťdesiatke chirurga, po boku ktorého som strávil plodných 13 rokov svojej profesionálnej kariéry - posledných 11 ako jeho zástupca. Osud však chcel, že ten, kto celý život rozdával nádej onkologicky chorým pacientom, sám ochorel chorobou, s ktorou mu nik z našej chirurgickej obce nevedel pomôcť...

MUDr. Ľubomír Sepeší, CSc. vyštudoval medicínu v Košiciach na Lekárskej Fakulte Univerzity P. J. Šafárika, promoval v roku 1979. Biely plášť si v zamestnaní prvýkrát obliekol v Handlovej, kde pracoval na chirurgickom oddelení pod vedením primára Lífku. Atestáciu I. stupňa absolvoval v roku 1983. O dva roky neskôr odišiel do Bratislavy na Chirurgickú kliniku Dérerovej nemocnice, kde sa stal odborným asistentom Katedry chirurgie IVZ Bratislava pod vedením prof. MUDr. Jána Černého, DrSc., ktorého považoval za svojho učiteľa. V roku 1988 absolvoval atestáciu II. stupňa a o dva roky nato vyhral konkurz na prednostu novozriadenej kliniky Národného onkologického ústavu v Bratislave. Stal sa jej prvým prednostom. V profesionálnom živote tvrdý a nekompromisný voči sebe, ale aj druhým. Prvotriedny odborník v chirurgii gastrointestinálneho traktu, autor alebo spoluautor 18 odborných publikácií a niekoľko desiatok odborných prednášok, kandidatúru obhájil excelentnou prácou na tému Chirurgická resekcia a chemorádioterapia v liečbe karcinómu pažeráka. Bol jedným z tých chirurgov, ktorí presadzovali metódu disekcie uzlín ako jedného z dôležitých faktorov prežívania pacientov s onkologickými ochoreniami. V publikovanej práci Chirurgická liečba karcinómu žalúdka zdôraznil prínos adekvátnej disekcie uzlín s priklonením sa k modifikovaným D2 disekciám. Bol jedným z prvých na Slovensku, ktorí využili prínos totálnej mezorektálnej excízie s vysokou ligatúrou VMI a predoperačnej chemorádioterapie u karcinómu rekta. Iniciátor zavedenia minimálne invazívnej endoskopической chirurgie rekta na našej klinike. Presadzoval dvojdobé riešenie metastatického postihnutia pečene pri kolorektálnom karcinóme (v prvej dobe riešenie lokoregionálneho ochorenia, následne riešenie metastatickej pečene), perioperačnú sonografiu pri riešení primárnych, ale aj sekundárnych nádorov pečene. V prípade nerezekabilných metastáz zaviedol použitie laserdeštrukcie, RFA a neskôr aj kryodeštrukcie. Venoval sa aj regionálnej chemoterapii pečene zavedením port-a-cathu do hepatickej artérie.

Dňa 13. 3. 2005 navždy odišiel človek, ktorý celý svoj život venoval chirurgii a boju s onkologickými ochoreniami. Vďaka svojim vedomostiam, fyzickému nasadeniu a profesionálnemu kumštu vrátil mnohým ľuďom zdravie a ďalším nádej na kvalitatívne lepší život.

**Spomienka naňho ostane navždy v myšliach kolegov a pacientov !**

MUDr. Karel Kroupa - poverený vedením chirurgickej kliniky NOÚ

## Informácie z Výboru Sekcie endoskopической chirurgie

**Vážené kolegyně , kolegovia**

Hlavnou akciou v nadchádzajúcom období by malo byť 8. Sympóziu endoskopической chirurgie vo februári 2006 v Žiline, kde chystáme bohatý odborný, ale i spoločenský program. V tomto časopise by mala byť i Predbežná informácia. Budeme sa snažiť o čo najširšiu účasť chirurgov zo Slovenska, nakoľko na poslednom trilaterálnom sympóziu v Poľsku - Konine malo Slovensko len 3 prednášky. Tomu sa budeme snažiť prispôbiť ekonomiku, spoločenský, ale hlavne odborný program.

Na 5. žilinskom chirurgickom dni boli vyhodnotené korešpondenčné voľby do výboru Sekcie endoskopической spoločnosti a zasadol i novozvolený výbor. K jeho hlavným úlohám bude zabezpečiť podujatia s endoskopickou tematikou ( 8. sympóziu SECH 2006, endoskopická sekcia na Slovenskom chirurgickom kongrese v Nitre 2006 atd. ) Na prezentáciu práce bude sfunkčnená internetová stránka [www.sech.sk](http://www.sech.sk), kde budú najnovšie informácie z odboru, z podujatí, bude možnosť elektronicky zaregistrovať členstvo v sekcii a iné. Výhodou bezplatného členstva sú napr. nižšie kongresové poplatky na akciách organizovaných Sekciou, podmienkou je však členstvo v SCHS.

Vzhľadom k potrebe vyjednávania lepších podmienok platieb za endoskopické operácie so zdravotnými poisťovňami je nutné dôkladnejšie zmapovať činnosť jednotlivých pracovísk. Chcel by som Vás ( Ťa ) požiadať o pomoc pri zbere dát, ktoré by mali slúžiť k porovnaniu s Českou republikou, kde uvedené dáta zozbieral a publikuje profesor Duda z Olomouckej chirurgickej kliniky. Dopis primárom všetkých oddelení v SR s touto požiadavkou som rozposlal už v júni t.r., počas dovolení však zrejme nebol čas na analýzu, a preto sa z oboslaných 79 pracovísk vrátilo doteraz len 35 dotazníkov. Taktiež databáza pracovísk nie je zrejme úplná, tento dotazník by mal aktualizovať aj ich adresár. Ak teda na Vaše pracovisko uvedený dopis neprišiel, kontaktujte sa s nami ohľadom zaradenia do adresára, ktorý bude slúžiť pre potreby Výboru SCHS a i časopisu Slovenská chirurgia. V rámci dotazníka je i možnosť registrácie lekárov v Sekcii, určuje sa i kontaktná osoba pracoviska pre komunikáciu s Výborom ( hľadáme lacné riešenie komunikácie ) Doterajšie vyhodnotenie dotazníkov prakticky zdvojnásobilo členskú základňu sekcie na viac ako 200 členov - viď zoznam na internete.

Dotazník je dostupný na internetovej stránke, po stiahnutí je možné ho vyplniť a zaslať na adresu Chirurgické oddelenie NsP Žilina, Spanyola 43, 012 07 Žilina, ale je i možné napísať e-mail na [johanes@nspza.sk](mailto:johanes@nspza.sk) a obratom Vám prázdny formulár zašlem (Excel tabuľka) Vyplnený dotazník je možné opäť elektronicky poslať na odosielateľa. Celoslovenská a vzhľadom k jednotlivým pracoviskám anonymná prezentácia údajov bude na vyššieuvedenej internetovej stránke sekcie ako i na odborných podujatiach. Postup je schválený výborom SCHS.

Za pochopenie a spoluprácu vopred ďakujem a teším sa na osobné stretnutie na našich podujatiach.

Žilina 28.9.2006

MUDr. Rastislav Johanes  
Predseda Sekcie endoskopической chirurgie  
Slovenskej chirurgickej spoločnosti