

NOVINKY  
V GASTROENTEROLOGII  
A HEPATOLOGII

II

Julius Špičák  
a kolektiv



NOVINKY  
V GASTROENTEROLOGII  
A HEPATOLOGII

II

Julius Špičák  
a kolektiv

*Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy*

*Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.*

**Prof. MUDr. Julius Špičák, CSc., a kolektiv**

## **NOVINKY V GASTROENTEROLOGII A HEPATOLOGII II**

**Vedoucí autorského kolektivu:**

Prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

**Autorský kolektiv:**

MUDr. Marek Beneš, prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., FCMA, doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D., MUDr. Soňa Fraňková, MUDr. Mgr. Irena Hejlová, doc. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D., prof. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc., MUDr. Martin Kliment, Ph.D., MUDr. Jana Koželuhová, MUDr. Miloslav Kverka, Ph.D., MUDr. Martin Laclav, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., doc. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF, doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS, MUDr. Jan Petrášek, Ph.D., MUDr. Eva Sticová, Ph.D., MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D., MUDr. Renáta Šenkeříková, MUDr. Jan Šperl, CSc., prof. MUDr. Helena Tlaskalová-Hogenová, DrSc., MUDr. Pavel Trunečka, CSc., MUDr. Gabriela Vojtěchová, MUDr. Pavel Wohl, plk. prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

**Recenzenti:**

Doc. MUDr. Radan Keil, Ph.D.

Doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2017

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2017

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6578. publikaci

Obrázky 3.5 a 5.1 a grafy kromě grafů v kapitole 13 překreslil dle podkladů autorů Jakub David, ostatní obrázky dodali autoři.

Odpovědný redaktor Mgr. Marek Chvátal

Sazba a zlom Jakub David

Počet stran 320

1. vydání, Praha 2017

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

*Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.*

ISBN 978-80-271-9761-3 (pdf)

ISBN 978-80-271-0318-8 (print)

# Autorský kolektiv

---

## Vedoucí autorského kolektivu:

**Prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.**

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

## Autorský kolektiv:

**MUDr. Marek Beneš**

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., FCMA**

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

**Doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D.**

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**MUDr. Soňa Fraňková**

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**MUDr. Mgr. Irena Hejlová**

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**Doc. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.**

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**Prof. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.**

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**MUDr. Martin Kliment, Ph.D.**

Klinik für innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie

Vivantes Klinikum Spandau, Berlín, Německo

**MUDr. Jana Koželuhová**

Gastroenterologické a hepatologické oddělení, I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

**MUDr. Miloslav Kverka, Ph.D.**

Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i., Praha

**MUDr. Martin Laclav**

Oddělení gastroenterologie, hepatologie a metabolismu, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

**Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.**

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE IVF a.s., Ústav lékařské biochemie 1. LF UK a VFN, Praha

**Doc. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF**

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**Doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS**

Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

**MUDr. Jan Petrášek, Ph.D.**

Division of Digestive and Liver Diseases, Physician-Scientist Training Program, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

**MUDr. Eva Sticová, Ph.D.**

Ústav patologie 3. LF UK, Praha

**MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.**

Oddělení gastrointestinální endoskopie, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

**MUDr. Renáta Šenkeříková**  
Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**MUDr. Jan Šperl, CSc.**  
Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**Prof. MUDr. Helena Tlaskalová-Hogenová, DrSc.**  
Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha

**MUDr. Pavel Trunečka, CSc.**  
Transplantcentrum IKEM, Praha

**MUDr. Gabriela Vojtěchová**  
Oddělení gastrointestinální endoskopie, Interní  
klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

**MUDr. Pavel Wohl**  
Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**Plk. prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.**  
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

# Obsah

<b>Seznam použitých zkratk</b> .....	<b>XIII</b>	3.4 Prekurzorové léze karcinomu pankreatu .....	27
<b>Úvod</b> .....	<b>XIX</b>	3.4.1 PanIN .....	27
<b>1 Akutní pankreatitida – vývoj intervenční léčby</b> <i>(Julius Špičák)</i> .....	<b>1</b>	3.4.2 IPMN .....	29
1.1 Klinický průběh .....	1	3.4.3 MCN .....	30
1.2 Diagnostika a prognostika .....	1	3.4.4 Prekurzorové léze u pacientů s genetickými rizikovými faktory .....	30
1.3 Léčba .....	2	3.5 Diagnostické metody .....	31
1.3.1 Nutrice .....	2	3.5.1 Laboratorní diagnostika .....	31
1.3.2 Infekční komplikace a antibiotická profylaxe .....	3	3.5.2 Molekulárně genetická diagnostika .....	31
1.3.3 Intervence u akutní pankreatitidy .....	4	3.5.3 Zobrazovací metody .....	32
1.4 Recentní multicentrické a srovnávací studie a doporučené postupy .....	8	3.6 Aktuální doporučení pro screening KP .....	32
Závěr .....	10	3.7 Psychologické aspekty screeningu KP .....	34
Souhrn .....	10	Závěr .....	34
<b>2 Screening kolorektálního karcinomu</b> <i>(Štěpán Suchánek, Gabriela Vojtěchová, Miroslav Zavoral)</i> .....	<b>15</b>	Souhrn .....	34
2.1 Shrnutí současného stavu screeningu KRK .....	15	<b>4 Klinický význam monitorování farmakokinetiky biologických léčiv u nemocných s idiopatickými střevními záněty</b> <i>(Milan Lukáš)</i> .....	<b>39</b>
2.2 Novinky ve screeningu KRK v ČR .....	16	4.1 Klinická farmakologie anti-TNF- $\alpha$ léčiv .....	40
2.2.1 Populační screening .....	16	4.1.1 Biologický poločas a clearance anti-TNF- $\alpha$ léčiv .....	40
2.2.2 Vliv screeningu na epidemiologická data .....	18	4.1.2 Protilátky proti infliximabu a adalimumabu (ADA – „anti-drug antibodies“) .....	40
2.3 Budoucnost screeningu KRK .....	18	4.1.3 Farmakokinetika anti-TNF monoklonálních protilátek u těhotných matek a novorozenců .....	41
2.3.1 Screeningové metody .....	18	4.1.4 Farmakokinetické a farmakodynamické interakce thiopurinů a anti-TNF léčiv.....	42
2.3.2 Individuální riziko KRK .....	19	4.2 Monitorování farmakokinetiky infliximabu a adalimumabu a dlouhodobé výsledky léčby .....	43
Závěr .....	20	4.2.1 Predikce klinické odpovědi .....	43
Souhrn .....	20	4.2.2 Predikce slizničního zhojení .....	44
<b>3 Screening karcinomu pankreatu</b> <i>(Miroslav Zavoral, Martin Laclav)</i> .....	<b>23</b>	4.3 Monitorování TDM při ztrátě terapeutické odpovědi (sekundárním selhání) .....	44
3.1 Sporadický KP .....	23	4.4 Retrospektivní klinické studie posuzující vliv monitorování farmakokinetiky biologik na léčebné výsledky .....	45
3.2 Screening populace s vysokým rizikem karcinomu pankreatu .....	25		
3.3 Stratifikace rizika karcinomu pankreatu u pacientů s genetickými rizikovými faktory .....	27		

4.5	Prospektivní monitorování TDM a vliv na dlouhodobé léčebné výsledky.....	45	7.4	Mikrobiologie, patogenese, patofyziologie a patologie.....	77	
4.6	Farmakokinetické monitorování biosimilárního infliximabu .....	46	7.5	Klinické projevy .....	78	
4.7	Problémy s monitorováním farmakokinetiky biologik v klinické praxi .....	47	7.6	Diagnostika .....	78	
Souhrn .....	47	7.7	Diferenciální diagnostika.....	80	8.0	
<b>5</b>	<b>Mikrobiota a vybrané choroby gastrointestinálního traktu</b> (Helena Tlaskalová-Hogenová, Pavel Draštic, Miloslav Kverka) .....	<b>51</b>	7.8	Principy léčby .....	80	8.1
5.1	Mikrobiota a idiopatické střevní záněty.....	53	7.9	Prognóza .....	81	Závěr .....
5.2	Mikrobiota a dráždivý tračník.....	54	Závěr .....	82	Souhrn .....	82
5.3	Mikrobiota a kolorektální karcinom .....	55	<b>8</b>	<b>Eozinofilní ezofagitida</b> (Jan Martínek) .....	<b>87</b>	8.1
5.4	Mikrobiota a celiakie .....	56	8.1	Klasifikace – jícnová eozinofilie vs. eozinofilní ezofagitida vs. PPI-REE .....	87	8.2
5.5	Mikrobiota a nealkoholické ztučnění jater .....	56	8.2	Epidemiologie.....	89	8.3
5.6	Mikrobiota v prevenci a terapii trávicích chorob ....	58	8.3	Patogenese.....	90	8.3.1
Závěr .....	59	8.3.1	Faktory prostředí .....	90	8.3.2	
Souhrn .....	59	8.3.2	Genetické faktory.....	90	8.3.3	
<b>6</b>	<b>Novinky ve fekální mikrobiální transplantaci</b> (Pavel Wohl).....	<b>65</b>	8.3.3	Porušená propustnost jícnové sliznice.....	91	8.3.4
6.1	Historie FMT .....	66	8.3.4	Imunologické mechanismy .....	91	8.3.5
6.2	Výběr dárců FMT pro CDI.....	66	8.3.5	Jícnová dysfunkce a fibrotizace .....	92	8.3.6
6.3	Indikace FMT .....	66	8.3.6	Nová klinická jednotka – EoE podobná nemoc (EoE-like disease) bez eozinofilní infiltrace.....	93	8.4
6.4	Metodologie.....	67	8.4	Klinické příznaky .....	94	8.5
6.4.1	FMT ve formě klysmatu.....	67	8.5	Diagnostika.....	94	8.5.1
6.4.2	FMT realizovaná pomocí koloskopie.....	68	8.5.1	Endoskopické vyšetření .....	94	8.5.2
6.4.3	Využití nazogastrické či nazojejunální sondy k FMT .....	68	8.5.2	Rentgenové vyšetření .....	95	8.5.3
6.4.4	Kombinované techniky .....	68	8.5.3	Funkční vyšetření – jícnová manometrie a pH-metrie.....	95	8.5.4
6.4.5	Kapslová technika .....	69	8.5.4	Histologické vyšetření .....	96	8.5.5
6.5	Nežádoucí účinky FMT.....	69	8.5.5	Alergologické a imunologické vyšetření u pacientů s EoE .....	96	8.5.6
6.6	Klinické situace a FMT.....	69	8.5.6	Jaká vyšetření jsou doporučena u pacientů s EoE (ev. PPI-REE)? .....	97	8.6
6.6.1	FMT a CDI.....	69	8.6	Přirozený průběh onemocnění a komplikace .....	99	8.7
6.6.2	Specifické situace CDI a FMT .....	69	8.7	Vztah EoE k jiným chorobám .....	100	8.8
6.6.3	Idiopatické střevní záněty a FMT .....	70	8.8	Léčba.....	100	8.8.1
6.6.4	FMT u jiných bakteriálních infekcí .....	70	8.8.1	Doporučené cíle léčby .....	100	8.8.2
6.6.5	Obezita .....	70	8.8.2	Farmakoterapie .....	100	8.8.3
6.6.6	Dráždivý tračník .....	71	8.8.3	Eliminační dieta .....	104	Závěr .....
6.7	Nové indikace a FMT .....	71	Závěr .....	106	Souhrn .....	106
6.8	Výhledy do budoucna.....	71	Souhrn .....	106	<b>9</b>	
Závěr .....	71	<b>9</b>	<b>Technologické novinky v endoskopii</b> (Martin Kliment) .....	<b>113</b>	9.1	
Souhrn .....	72	9.1	Novinky v endoskopickém zobrazení – endoskopy a pomůcky ke zlepšení detekce polypů .....	113	9.1.1	
<b>7</b>	<b>Syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě</b> (Jan Bureš).....	<b>75</b>	9.1.1	Technologická zlepšení detekce polypů integrovaná v endoskopu .....	114	
7.1	Definice .....	75				
7.2	Prevalence .....	75				
7.3	Etiologie.....	75				



9.1.2 Pomůcky používané ke zlepšení detekce polypů .....	115	12.2.4 Nádorové mikroprostředí.....	155
Závěr (kap. 9.1) .....	117	12.2.5 Molekulární biologické změny jako terapeutický cíl.....	155
9.2 Endoskopická léčba GERD .....	117	12.3 Diagnostika.....	156
Závěr (kap. 9.2) .....	121	12.3.1 Laboratorní diagnostika.....	156
9.3 Nová endoskopická akcesoria a s nimi související postupy .....	121	12.3.2 Zobrazovací metody.....	156
9.3.1 OTSC-klip.....	121	12.3.3 Tkáňová diagnostika .....	157
9.3.2 Endoskopická transmurální resekcce (EFTR) .....	124	12.4 Staging.....	158
Závěr (kap. 9.3) .....	125	12.5 Terapie .....	158
Souhrn .....	126	12.5.1 Chirurgická léčba.....	158
<b>10 Endoskopická terapie obezity a metabolického syndromu (Marek Beneš) .....</b>	<b>129</b>	12.5.2 Transplantace jater.....	159
10.1 Restriktivní výkony.....	130	12.5.3 Adjuvantní onkologická léčba.....	159
10.1.1 Intragastrický balon.....	130	12.5.4 Paliativní onkologická léčba.....	159
10.1.2 Jiné „objem restriktivní“ metody v žaludku a duodenu.....	132	12.5.5 Radioterapie a brachyterapie.....	159
10.1.3 Injektáž botulotoxinu .....	133	12.5.6 Endoskopická léčba .....	159
10.1.4 Transorální gastroplastika .....	133	12.5.7 Předoperační drenáž distální .....	160
10.1.5 Endoluminální vertikální gastroplastika (EVG).....	133	12.5.8 Předoperační drenáž proximální .....	160
10.1.6 POSE.....	134	12.5.9 Typy biliárních štětů.....	160
10.2 Přemostující (bypassové) metody.....	134	12.5.10 Paliativní drenáž proximální.....	160
10.2.1 Gastrointestinální „vločka“ – EndoBarrier.....	134	12.5.11 Perkutánní drenáž .....	161
10.2.2 ValenTx – gastroduodenojejunální bypass.....	135	12.5.12 Drenáž pod endoskopickou kontrolou.....	161
10.3 Experimentální postupy.....	136	12.5.13 Lokálně ablativní techniky .....	161
Závěr .....	137	Závěr .....	163
Souhrn .....	137	Souhrn .....	164
<b>11 High-resolution anorektální manometrie (Jana Koželuhová).....</b>	<b>141</b>	<b>13 Transplantace tenkého střeva (Martin Oliverius).....</b>	<b>169</b>
11.1 Metody anorektální manometrie.....	141	13.1 Transplantace střeva .....	169
11.2 Vlastní provedení HRAM.....	142	13.2 Etiologické příčiny selhání střeva .....	169
11.3 Analýza manometrického měření .....	145	13.3 Indikace k transplantaci střeva.....	169
11.4 Indikace k HRAM.....	147	13.4 Techniky transplantace.....	170
11.5 Výzkum a HRAM .....	150	13.5 Imunosuprese a potransplantační péče.....	171
11.6 Novinky v diagnostice anorektální dysfunkce .....	150	13.6 Výsledky transplantace tenkého střeva .....	173
Závěr .....	151	Závěr .....	173
Souhrn .....	151	Souhrn .....	174
<b>12 Cholangiocelulární karcinom (Tomáš Hucl) .....</b>	<b>153</b>	<b>14 Novinky v oblasti transplantační hepatologie (Pavel Trunečka) .....</b>	<b>177</b>
12.1 Epidemiologie.....	153	14.1 Pokročilost onemocnění a alokace jaterních štětů.....	179
12.2 Patofyziologie .....	154	14.2 Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom, expandovaná kritéria, nádorové markery a downstaging.....	180
12.2.1 Původ buněk CCC.....	154	14.3 Transplantace jater pro cholangiogenní karcinom.....	181
12.2.2 Zánět.....	154	14.4 Alkoholická hepatitida již nemusí být kontraindikací k transplantaci jater .....	182
12.2.3 Genetické změny.....	154	14.5 Malý vývoj v oblasti imunosuprese .....	182

14.6 Donor-špecifické anti-HLA protilátky a humorální rejekce.....	183
14.7 Virová hepatitida C.....	184
Závěr .....	186
Souhrn .....	186

## **15 Novinky v léčbě hepatitidy C**

*(Soňa Fraňková, Jan Šperl) ..... 191*

15.1 Replikační cyklus HCV.....	191
15.2 Výskyt a přenos onemocnění .....	193
15.3 Přirozený průběh infekce virem hepatitidy C.....	193
15.4 Éra léčby interferonem a ribavirinem .....	194
15.5 Éra přímo působících antivirotik.....	195
15.6 Revoluční léčba bez interferonu.....	195
15.7 Konec interferonové éry.....	196
15.8 Počátek bezinterferonové léčby.....	197
15.9 Fixní kombinace DAA: úplné opuštění režimů založených na IFN- $\alpha$ .....	197
15.10 Indikace k protivirové léčbě .....	200
15.11 Screening HCV infekce.....	201
15.12 Vyšetření pokročilosti jaterního onemocnění před zahájením protivirové léčby.....	201
15.13 Léčba specifických skupin pacientů .....	202
15.13.1 Pacienti s kompenzovanou a dekompenzovanou cirrhózou jater.....	202
15.13.2 Hepatitida C a transplantace jater .....	202
15.13.3 Koinfekce HBV/HCV .....	203
15.13.4 Léčba pacientů s onemocněním ledvin a v programu náhrady funkce ledvin.....	203
15.13.5 Léčba HCV u imunosuprimovaných pacientů .....	204
15.13.6 Akutní hepatitida C.....	204
Závěr .....	205
Souhrn .....	205

## **16 Nealkoholická tuková nemoc jater**

*(Irena Hejlová)..... 213*

16.1 Prevalence .....	213
16.2 Metabolické faktory související s rozvojem NAFLD .....	213
16.3 Genetické faktory související s rozvojem NAFLD .....	214
16.3.1 PNPLA3 .....	214
16.3.2 TM6SF2.....	215
16.4 Alkohol a NAFLD.....	216
16.5 Diagnóza .....	217
16.5.1 Biopsie jater .....	217

16.5.2 Neinvazivní diagnostika steatózy, NASH, fibrózy.....	217
16.5.3 Diagnostický algoritmus.....	218

16.6 Prognóza .....	218
16.6.1 Progresivní fibróza.....	218
16.6.2 Celková a kardiovaskulární mortalita .....	219
16.6.3 Hepatocelulární karcinom.....	219
16.7 Léčba.....	219
16.7.1 Režimová opatření.....	220
16.7.2 Farmakoterapie .....	220
16.7.3 Bariatrická chirurgie .....	223
16.8 Transplantace jater pro NASH .....	223
Souhrn .....	223

## **17 Novinky v léčbě akutní alkoholické hepatitidy**

*(Jan Petrášek) ..... 231*

17.1 Nové postupy v tradičních modalitách léčby alkoholické hepatitidy.....	231
17.1.1 Abstinence .....	231
17.1.2 Nutriční podpora.....	232
17.1.3 Proteino-kalorická malnutrice.....	232
17.1.4 Deficience vitaminů a stopových prvků .....	233
17.1.5 Kortikosteroidy .....	233
17.1.6 Pentoxifylin.....	238
17.1.7 Blokáda tumor necrosis faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ).....	238
17.1.8 Transplantace jater.....	239
17.2 Nové koncepty v léčbě AH .....	239
17.2.1 Patogenetický podklad nových postupů v léčbě AH.....	239
Závěr .....	241
Souhrn .....	242

## **18 Dědičné choroby jater: příčiny, mechanismy**

*a léčba (Milan Jirsa, Eva Sticová)..... 249*

18.1 Wilsonova choroba .....	249
18.2 Hemochromatóza .....	252
18.2.1 HFE hemochromatóza .....	254
18.2.2 Non-HFE hemochromatóza.....	255
18.3 Jaterní porfyrie .....	256
18.3.1 Chronické jaterní porfyrie.....	257
18.3.2 Akutní jaterní porfyrie.....	258
18.3.3 Erythropoetické porfyrie .....	258
18.4 Deficit alfa-1-antitrypsinu .....	261
18.5 Intrahepatální cholestáza .....	261
18.5.1 Progresivní familiární intrahepatální cholestáza (PFIC).....	262

18.5.2	Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 1. typu (PFIC1).....	262	19.1.1	Vývoj skórovacích systémů.....	275
18.5.3	Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 2. typu (PFIC2).....	263	19.1.2	Kvantitativní stanovení obsahu kolagenu v játrech.....	275
18.5.4	Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 3. typu (PFIC3).....	263	19.2	Elastografie.....	276
18.5.5	Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 4. typu (PFIC4).....	264	19.2.1	Fyzikální principy elastografických metod .....	276
18.5.6	Rekurentní intrahepatální cholestáza (BRIC).....	264	19.2.2	Typy elastografických metod.....	276
18.5.7	Další fenotypy deficitu biliární sekrece fosfolipidů .....	265	19.2.3	Limitace elastografických metod v hodnocení fibrózy jater .....	278
18.5.8	Intrahepatální cholestáza těhotných (ICP) .....	265	19.2.4	Význam elastografie v hodnocení fibrózy jater.....	279
18.6	Familiární nehemolytické žloutenky.....	266	19.2.5	Doporučené postupy a využití elastografických metod v klinické praxi.....	281
18.6.1	Criglerův-Najjarův syndrom (CNS).....	266	19.2.6	Význam elastografie v hodnocení komplikací jaterní cirhózy.....	282
18.6.2	Gilbertův syndrom (GS).....	267	Závěr .....	283	
18.6.3	Dubinův-Johnsonův syndrom (DJS).....	267	Souhrn .....	283	
18.6.4	Rotorův syndrom (RS).....	268	<b>Rejstřík .....</b>	<b>287</b>	
Souhrn .....	268	<b>Souhrn .....</b>	<b>289</b>		
<b>19 Elastografie jater (Renáta Šenkeříková).....</b>	<b>275</b>	<b>Summary .....</b>	<b>293</b>		
19.1	Jaterní biopsie.....	275			



# Seznam použitých zkratk

---

3D	trojrozměrný
6-TGN	6-thioguanin-nukleosid
AAT	alpha-1 antitrypsin, alfa-1-antitrypsin
ABC	ATP binding cassette
ACLF	acute-on-chronic liver failure, akutní selhání jater nasedající na chronické
ADA	anti-drug antibody, polyklonální protilátky
ADR	adenoma detection rate, počet detekovaných adenomů
AFP	alpha fetoprotein, alfa fetoprotein
AGA	American Gastroenterological Association, Americká gastroenterologická asociace
AH	alcoholic hepatitis, alkoholická hepatitida
AIP	acute intermittent porphyria, akutní intermitentní porfyrie
ALAS	5-aminolevulinic acid synthetase, syntetáza kyseliny 5-aminolevulové
ALP	alcaline phosphatase, alkalická fosfatáza
ALT	alanin aminotransferase, alaninaminotransferáza
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, skóre monitorování kriticky nemocných
APC	argon plasma coagulation, argonová plazmakoagulace
ARFI	acoustic radiation force impulse imaging, zobrazování akustickou radiační silou
AST	aspartate transaminase, aspartátaminotransferáza
ATP	adenosine triphosphate, adenosin trifosfatáza (ATPáza)
AUC	area under a curve, plocha pod křivkou
BAR	Balance of Risk Score, skóre k posuzování míry rizika transplantací
BD	branch duct, vedlejší pankreatický vývod
BISAP	Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis, index závažnosti akutní pankreatitidy
BL	biologická léčba
BMI	Body Mass Index, index tělesné hmotnosti
BRIC	benign recurrent intrahepatic cholestasis, benigní rekurentní intrahepatální cholestáza
BSEP	bile salt export pump, pumpa žlučových kyselin
BTA	botulinum toxin type A, botulotoxin typu A
CAP	Controlled Attenuation Parameter, parametr k detekci a kvantifikaci steatózy jater
CCC	cholangiocellular carcinoma, cholangiocelulární karcinom
CDI	<i>Clostridium difficile</i> infection, infekce <i>Clostridium difficile</i>
CEA	carcinoembryonic antigen, karcinoembryonální antigen
CF	cystic fibrosis, cystická fibróza
CMP	cévní mozková příhoda
CN	Crohn's disease, Crohnova nemoc
CNS	Crigler-Najjar syndrome, Criglerův-Najjarův syndrom
CPA	collagen proportionate area, proporcionální zastoupení kolagenizované plochy
CRC	colorectal carcinoma, kolorektální karcinom

CT	computed tomography, počítačová tomografie
DAA	directly acting antivirals, přímo působící virostatika
DBD	donor with brain death, dárce po smrti mozku
DCV	daclatasvir
DF	discriminant function, diskriminantní funkce
DILPA	Dexamethasone Inhibition of Lymphocyte Proliferation Assay, test odpovědi periferních lymfocytů na expozici prednisonem
DJBS	duodenojejunal bypass sleeve, rukávec utvářející duodenojejunální bypass
DJS	Dubin-Johnson syndrome, Dubinův-Johnsonův syndrom
DNA	deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina
DSA	donor specific antibodies, donor specifické protilátky
EASL	European Association for the Study of the Liver, Evropská asociace pro výzkum jater
ECCO	European Crohn's Colitis Organisation, Evropská organizace pro Crohnovu chorobu
EFTR	endoscopic full thickness resection, endoskopická transmurní resekce
ELF	Enhanced Liver Fibrosis, skórovací systém pro jaterní cirhózu
EMA	European Medicines Agency, Evropská léková agentura
EoE	eosinophilic esophagitis, eozinofilní ezofagitida
EPP	erythropoietic protoporphyria, erytropoetická protoporfyrie
ER	endoplasmic reticulum, endoplazmatické retikulum
ERCP	endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
ESG	endoscopic sleeve gastropasty, endoskopická sleeve gastropastika (žaludeční rukáv)
EUS	endoscopic ultrasonography, endoskopická ultrasonografie
EWL	excess weight loss, snížení nadměrné hmotnosti
FAMMM	familial atypical multiple mole melanoma syndrome, syndrom dysplastických névů
FAO	Food and Agriculture Organization, Organizace pro výživu a zemědělství
FAP	familial adenomatous polyposis, familiární adenomatózní polypóza
FDG	fluorodeoxyglucose, fluorodeoxyglukóza
FFED	four food elimination diet, „four food“ eliminační dieta
FIB-4	Fibrosis 4 Calculator, skórovací systém pro fibrózu
FIC1	familial intrahepatic cholestasis 1, familiární intrahepatální cholestáza 1. typu, též označení transportéru ATP8B1
FICE	flexible spectral imaging color enhancement, flexibilní spektrální barevné zvýraznění obrazu
FIT	fecal immunochemical test, fekální imunochemický test
FKP	familiární karcinom pankreatu
FMT	fecal microbiota transplant, fekální mikrobiální transplantace
FODMAP	fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, dieta
FTRD	full thickness resection device, systém k transmurní resekci
FUSE	full-spectrum endoscopy, širokospektrální endoskopie
FXR	farnesoid X receptor
GALT	gut-associated lymphoid tissue, lymfoidní tkáň trávicího traktu
GEJ	gastroesophageal junction, gastroezofageální junkce
GERD	gastroesophageal reflux disease, gastroezofageální refluxní nemoc (refluxní choroba jícnu)
GF	glomerular filtration, glomerulární filtrace
GGT	gamma-glutamyl transferase, gama-glutamyltransferáza
GIT	gastrointestinal tract, gastrointestinální trakt
GS	Gilbert's syndrome, Gilbertův syndrom
HAPS	Harmless Acute Pancreatitis Score, skóre pro pankreatidu
HbA1C	glycated haemoglobin, glykovaný hemoglobin

HBV	hepatitis B virus, virus hepatitidy B
HCC	hepatocellular carcinoma, hepatocelulární karcinom
HCP	hereditary coproporphyria, hereditární koproporfyrie
HCV	hepatitis C virus, virus hepatitidy C
HDL	high-density lipoprotein, vysokodenzitní lipoprotein
HFE	high-Fe hemochromatosis, hemochromatóza 1. typu
HIV	human immunodeficiency virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti
HLA	human leukocyte antigens, lidské leukocytové antigeny
HOMA	Homeostatis Model Assessment, model k určování inzulinové rezistence
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
HPN	home parenteral nutrition, domácí parenterální výživa
HR	high-resolution, s vysokým rozlišením
HGRAM	high-resolution anorectal manometry, anorektální manometrie s vysokým rozlišením
HVPG	hepatic venous pressure gradient, jaterní žilní tlakový gradient
IAP	International Association of Pancreatology, Mezinárodní asociace pankreatologie
IBD	inflammatory bowel diseases, nespecifické střevní záněty
iCCC	intrahepatal cholangiocellular carcinoma, intrahepatální cholangiocelulární karcinom
ICP	intrahepatic cholestasis of pregnancy, intrahepatální cholestáza těhotných
IDUS	intraductal ultrasonography, intraduktální ultrasonografie
IEF	isoelectric focusing, izoelektrická fokusace
IF	intestinal failure, selhání střeva
IFN- $\alpha$	interferon alfa
IPMN	intraductal pancreatic mucinous neoplasm, intraduktální pankreatická mucinózní neoplazie
IPP	proton pump inhibitor, inhibitor protonové pumpy
IR	insulin resistance, inzulinová rezistence
IRE	internal ribosomal entry site, vnitřní místo pro vstup ribozomu
ISG	interferon sensitive gene, interferon senzitivní gen
IT	intestinal transplantation, transplantace tenkého střeva
KP	karcinom pankreatu
KRK	kolorektální karcinom
LDL	low-density lipoprotein, nízkodenzitní lipoprotein
LDV	ledipasvir
LED	light-emitting diode, dioda emitující světlo
LES	low esophageal sphincter, dolní jícnový svěrač
LIA	lifestyle intervention alone, samotná úprava životosprávy
LIT	liver intestinal transplantation, transplantace tenkého střeva a jater
LPAC	low phospholipid-associated cholelithiasis, cholestáza s nízkými fosfolipidy
LpX	lipoprotein X
LRT	locoregional therapy, lokoregionální terapie
LTx	liver transplantation, transplantace jater
MALT	muscosa-associated lymphoid tissue, slizniční lymfoidní tkáň
MC	Milan criteria, Milánská kritéria
MCN	mucinous cystic neoplasm, mucinózní cystická neoplazie
MCV	mean corpuscular volume, střední objem erytrocytů
MD	main duct, hlavní pankreatický vývod
MDR	multidrug resistance, mnohočetná rezistence k lékům
MELD	Model for End-Stage Liver Disease, skórovací systém jaterní cirhózy
MMF	mycophenolate mofetil, mycofenolát mofetil
MMVT	modified multivisceral transplantation, modifikovaná multiorgánová transplantace
MR	magnetic resonance, magnetická rezonance

MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography, magnetická rezonanční cholangiopankreatografie
MRE	magnetic resonance elastography, magnetická rezonanční elastografie
MRI	magnetic resonance imaging, zobrazování magnetickou rezonancí
MRP	multidrug resistance-associated protein, protein spojený s mnohočetnou lékovou rezistencí
MRS	magnetic resonance spectroscopy, magnetická rezonanční spektroskopie
MUSE	Medigus ultrasonic surgical endostapler, ultrazvukový chirurgický endostapler Medigus
MVT	multivisceral transplantation, multiorgánová transplantace
NAFL	non-alcoholic fatty liver, nealkoholická prostá steatóza
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease, nealkoholická tuková nemoc jater
NAS	NAFLD Activity Score, skórovací systém NAFLD
NASH	non-alcoholic steatohepatitis, nealkoholická steatohepatitida
NBI	narrow-band imaging, zobrazení pomocí zúženého světla
NCR	non-coding region, nekódující oblast (RNA)
NNV	negative predictive value, negativní prediktivní hodnota
NOD	nucleotide-binding oligomerization domain, oligomerizační doména vázající nukleotidy
OATP	organic anion transporter, organické anionty transportující proteiny
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man, On-line mendelovská dědičnost člověka (databáze)
OTSC	over-the-scope clip, klip nasazující se na konec endoskopu
PanIN	pancreatic intraductal neoplasia, pankreatická intraduktální neoplazie
pCCC	perihilar cholangiocellular carcinoma, perihilární cholangiocelulární karcinom
PCT	porphyria cutanea tarda, pozdní kožní porfyrie
PET	positron emission tomography, pozitronová emisní tomografie
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis, progresivní familiární intrahepatální cholestáza
Pi	protease inhibitor, proteázový inhibitor
PIVKA	protein induced in vitamine K absence, protein indukovaný při nedostatku vitamínu K
PJS	Peutz-Jaegers syndrome, Peutzův-Jaegersův syndrom
PN	parenteral nutrition, parenterální výživa
PNPLA3	patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, gen
POEM	peroral endoscopic myotomy, perorální endoskopická myotomie
POSE	primary obesity surgery endoluminal, primární endoluminální chirurgie obezity
PPI-REE	proton pump inhibitors-responsive esophageal eosinophilia, jícnová eozinofilie odpovídající na léčbu protonovými inhibitory
PPV	positive predictive value, pozitivní prediktivní hodnota
PSC	primary sclerosing cholangitis, primární sklerozující cholangitida
PUFA	polyunsaturated fatty acids, polynenasycené mastné kyseliny
PV	porphyria variegata, smíšená porfyrie
RAIR	rectoanal inhibitory reflex, rektoanální inhibiční reflex
RBV	ribavirin
RCT	randomized controlled trial, randomizovaná kontrolovaná studie
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase, RNA dependentní RNA polymeráza
ROI	region of interest, oblast zajmu měření
RS	Rotor syndrome, Rotorův syndrom
RXR	retinoid X receptor
RYGB	Roux-en-Y gastric bypass, Roux-en-Y gastrický bypass
SAF	Steatosis, Activity and Fibrosis score, skóre steatózy, aktivity a fibrózy
SBSy	short bowel syndrome, syndrom krátkého střeva
SEMS	self-expandable metallic stent, samoexpandibilní metalický stent
SERPINA1	SETPIN family A member 1, inhibitor serpinových proteáz A1
SFCA	short-chain fatty acids, mastné kyseliny s krátkým řetězcem



SFED	six food elimination diet, „six food“ eliminační dieta
SIBO	small intestinal bacterial overgrowth, bakteriální přerůstání v tenkém střevě
SIM	simeprevir
siRNA	small interfering RNA, malá interferující RNA
SIS	slizniční imunitní systém
SM	střevní mikrobiot
SOF	sofosbuvir
STER	submucosal tunneling endoscopic resection, endoskopická resekce v submukózním tunelu
SVR	sustained virological response, setrvalá virologická odpověď
T2DM	diabetes mellitus 2. typu
TAC	takrolimus
TACE	transarterial chemoembolization, transarteriální chemoembolizace
TARE	transarterial radioembolization, transarteriální radioembolizace
TDM	therapeutic drug monitoring, terapeutické monitorování koncentrace léčiv
TERIS	Transoral Endoscopic Restrictive Implant System, Transorální endoskopický restriktivní systém
TG	triglyceridy
TIF	transoral incisionless fundoplication, transorální bezřezová fundoplikace
TJP2	tight junction protein 2, gen
TK	tlak krve
TLR	Toll-like receptor, receptor podobný genu Toll
TM6SF2	transmembrane 6 superfamily member 2, gen
TNF	tumor necrosis factor, faktor nádorové nekrózy
TOKS	test na okultní krvácení ve stolici
TxS	transplantace střeva
UC	ulcerative colitis, ulcerózní kolitida
UDCA	ursodeoxycholic acid, kyselina ursodeoxycholová
UNOS	United Network for Organ Sharing
UROD	uroporphyrinogen decarboxylase, uroporphyrinogendekarboxyláza
VLDL	very low-density lipoprotein, velmi nízkodenzitní lipoprotein
WHO	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace
WL	waiting list, čekací listina
WOPN	walled-of pancreatic necrosis, „walled-off“ pankreatická nekróza
WPM	water-perfused manometry, „water-perfused“ manometrie
XLEPP	X-linked erythropoietic protoporphyria, X-vázaná erythropoetická protoporfyrie



# Úvod

Kniha *Novinky v gastroenterologii a hepatologii* navazuje na tradici, kterou započal zakladatel moderní české gastroenterologie a bez nadsázky spoluzakladatel moderní evropské gastroenterologie profesor Zdeněk Mařatka. Před desítkami let rozpoznal, že vedle široce zaměřených monografií dává tento způsob prezentace možnost seznámit veřejnost s aktuálním děním v oboru rychle a podrobně, což s všeobecně vzrůstající dynamikou nabývá na významu. Předkládaná kniha pak navazuje na *Novinky v gastroenterologii a hepatologii* publikované v roce 2008 a *Novinky v digestivní endoskopii* publikované v roce 2015.

Z požadavku na autenticitu a svižnost přípravy podmiňujících aktuálnost informací vyplynulo, že jsem kapitoly svěřil odborníkům, kteří se danou problematikou skutečně denně zabývají. Netvořili tedy *de novo* po extenzivní přípravě, ale své zkušenosti pouze inovovali, případně upravili podle poměrně volně předepsaného formátu. I zde je rozdíl proti obsáhlé monografii, kde bývají jednotlivé kapitoly různých autorů výrazně upravovány, protože uniformita textu je podmínkou. V předkládané knize byla autorům jednotlivých příspěvků ponechána značná volnost, což neovlivňuje předkládaný obsah, ale činí text rozmanitější, a snad tedy i čtivější.

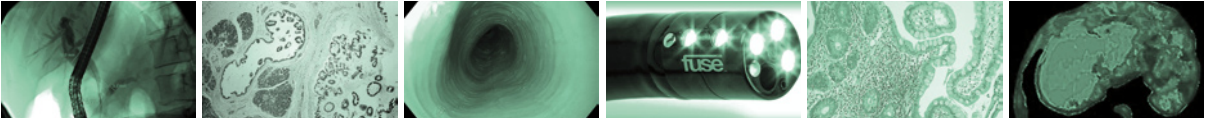
Výběrem témat jsem se snažil kopírovat rozvoj jednotlivých oblastí gastroenterologie a hepatologie, který je velmi rozdílný. Obecně lze říci, že klinický význam obou oborů je nezměrný, ale vysoce relevantních výzkumných výsledků doložených scien-

tometrickými parametry se dosahuje méně často a obtížněji, než je tomu u jiných velkých oborů, namátkou kardiologie a onkologie. Témata se také poněkud mění. Co zajímalo profesora Mařatku a jeho přímé žáky, viz *Pokroky v gastroenterologii* z roku 1983. Jednotlivé kapitoly se zabývaly například gastrointestinálními hormony (M. Jablonská), imunologií (B. Fixa), vředovou chorobou (J. Kotrlík), vago- tonií (J. Hoskovec), kancerizací ulcerózní kolitidy (Z. Mařatka), ERCP (I. Skála, P. Frič) a transplantacemi (V. Bartoš). Nyní jsou tahouny výzkumu nespecifické střevní záněty, řada hepatologických témat, otázky na pomezí onkologie a například intervence u akutní pankreatitidy. Fascinující je mikrobiom, byť klinické uplatnění zatím neodpovídá záplavě poznatků. Naproti tomu osobně vidím málo prostoru pro inovace například v dříve atraktivní problematice endoskopické léčby žlučových cest a pankreatu. Obecně se v klinické praxi obtížně uplatňují jinak technologicky atraktivní novinky v zobrazení a za zenitem je například *Helicobacter pylori*. Závěrem dovolu- te, abych poděkoval autorům jednotlivých kapitol. Redakcí jejich příspěvků jsem se poučil a věřím, že ke stejnému závěru dospěje čtenářská obec.

*Za kolektiv autorů*

*Julius Špičák*





# Akutní pankreatitida – vývoj intervenční léčby

Julius Špičák

**Klíčová slova:** antibiotická profylaxe, nekrosectomie, „Walled-off“ pankreatická nekróza

Akutní pankreatitida je akutní zánětlivé onemocnění primárně postihující pankreas a následně orgány dalších systémů. Vzniká bezprostředně po vyvolávající příčině a její průběh je variabilní, nicméně s tendencí ke kompletní reparaci. Nejčastějšími příčinami akutní pankreatitidy jsou cholelitiáza a alkoholismus, další určené příčiny (do 20 % onemocnění) zahrnují léky, endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografií, hypertriglyceridemií a operace; u přibližně 10 % zůstává etiologie neznámá.

## 1.1 Klinický průběh

Vývoj akutní pankreatitidy je z pohledu předchorobí a prvních symptomů nepředvídatelný. U přibližně 80 % je průběh lehký a nemoc spontánně regreduje během několika dnů, u asi 20 % nemocných se rozvine těžká akutní pankreatitida se stále vysokou mortalitou blížící se v jednotlivých studiích až 40 %. Organickým substrátem těžké pankreatitidy bývá obvykle pankreatická nekróza, která může postihovat pankreas i okolní struktury. Rozvíjí se do několika dnů od počátku onemocnění, patofyziologickým podkladem těžkého klinického stavu je prozánětlivá imunitní reakce (systemic inflammatory response syndrome – SIRS). Součástí může být selhání jednoho nebo více orgánů, které se jen vzácně vyskytuje u pankreatitidy bez nekrózy. Mortalita nemocných s perzistujícím a multiorgánovým selháním přesahuje 40 %. Druhou událostí zásadně ovlivňující průběh akutní pankreatitidy je infekce. V průběhu těžkého onemocnění může dojít k běžné infekci postihující jiné orgány, jako k bronchopneumonii nebo uroinfekci, nejčastěji na počát-

ku onemocnění. Se zpožděním nejčastěji 2–4 týdnů může dojít k infekci pankreatické nekrózy procesem zvaným bakteriální translokace bakteriemi střevního lumen. Klinicky se infikovaná nekróza projevuje sepsí a perzistencí či znovuobjevením orgánového selhání [1].

## 1.2 Diagnostika a prognostika

Pro diagnózu akutní pankreatitidy je klíčová epigastrická bolest a nejméně trojnásobné zvýšení amylázy nebo lipázy. Pankreatitida ovšem může být i bezbolestná a elevace enzymů může během několika dnů ustoupit, takže na možnost pankreatitidy je především nutné pomyslet. Pro diagnózu nekrotizující pankreatitidy je určující zobrazení nekrózy kontrastní počítačovou tomografií. Je vhodné ji provádět až od 5. dne, protože dříve se nekróza nemusí znázornit. Nekrózu, případně kolekce tekutiny je v jednotlivých případech možné sledovat CT, magnetickou rezonancí i ultrasonografií. Univerzální návod nelze podat – magnetická rezonance vyžaduje spolupráci, naopak není zatížena zářením a nejlépe posoudí strukturu tekutinových ložisek. Při zjevně nekomplikovaném průběhu není CT nutné indikovat.

Snaha o klasifikaci pankreatitidy je evolutivní proces, jehož cílem je komunikační schéma a návod pro rozhodování.

Ransonovo skóre obsahuje 11 kritérií a klinickému průběhu odpovídá ve svých hraničních polohách. Podobně je koncipováno Glasgowské skóre. Některá recentní skóre jsou jednodušší. Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis (BISAP) obsahuje pět proměnných: N urey, stav vědomí, SIRS, věk a pleurální efuze. Skóre 3, 4 a 5 odpovídá mortalitě 5,3 %, 12,2 % a 22,5 %. Dalším jednoduchým skóre je Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS). Zvažují

se tři parametry, které je možné určit hned po přijetí: peritoneální dráždění, hematokrit a kreatinin.

Tzv. APACHE II skóre, monitorující kriticky nemocné, zahrnuje preexistující vitální faktory a kritéria, která se snadno hodnotí a lze je libovolně opakovat (teplota, tlak, dech, pulz, stav vědomí, krevní plyny, elektrolyty, hematokrit, leukocyty, kreatinin).

Atlantský konsenzus byl výsledkem jednání předních pankreatologů z různých zemí a oborů v Atlantě na počátku devadesátých let. Těžkou pankreatitidu podmiňuje přítomností závažných systémových nebo lokálních komplikací jako oběhové, renální a respirační selhání, závažné změny koagulace, hypokalcemie a krvácení do GIT. Lokální komplikace zahrnují nekrózu, absces a pseudocystu. Námitky směřují zejména proti velmi různé váze jednotlivých kritérií [2]. Z inovace atlantského konceptu vzešly nové klasifikace, podmíněné definicemi kolekcí tekutin a orgánových selhání i dalšími poznatky. Zjistilo se, že riziko akutní pankreatitidy souvisí s velikostí a lokalizací pankreatické nekrózy. Nemocní s malou nekrózou lokalizovanou v distální části pankreatu nebo peripankreaticky jsou zatíženi menším rizikem. Nové programy zobrazovacích metod umožňují rozsah nekrózy přesněji kvantifikovat. Perzistující multiorgánové selhání bývá projevem infikované nekrotizující pankreatitidy, ale vztah není stoprocentní a toto selhání je větším rizikem než sama infekce. Nová klasifikace kolekcí tekutin se přímo promítá do následných diagnostických a terapeutických postupů. Akutní peripankreatická kolekce vzniká v časně fázi pankreatitidy a může být spojena s disrupcí pankreatického vývodu. Akutní nekrotická kolekce je výsledkem kolikvace pankreatické nekrózy. Cystoid vzniká organizací neinfikované pankreatické kolikvované nekrózy nebo peripankreatické kolekce, tedy s delším odstupem. Homogenní obsah je bohatý na pankreatické enzymy a stěna bez epitelu je tvořena vazivem. „Walled-off“ pankreatická nekróza (WOPN) je důsledkem kolikvace a opouzdrění infikované pankreatické nekrózy. Její obsah nemusí být homogenní a může obsahovat plyn.

Post-atlantská klasifikační skóre zvažují v různých kombinacích strukturální změny na zobrazovacích vyšetřeních nebo infekci a orgánové selhání. Průběh klasifikují do tří či čtyř kategorií: lehká, středně těžká, těžká, případně kritická pankreatitida, a jejich vztah k rozhodování o dalším postupu je třeba ná-

sledně rozvést. V první fázi je třeba rozlišit lehkou pankreatitidu s pravděpodobným nekomplikovaným průběhem. Taková vyžaduje pouze běžnou bilanční léčbu vycházející z obvyklých laboratorních parametrů a symptomů a může být hospitalizována na jakékoliv metabolické jednotce. Naopak těžká pankreatitida s protrahovaným orgánovým selháním vyžaduje hospitalizaci ve specializovaném centru, kde jsou k dispozici veškeré diagnostické, terapeutické eliminační a invazivní metody včetně specializované chirurgie. Z tohoto pohledu je ve smyslu určení tíže pankreatitidy důležitější specifita než senzitivita. Spíše než klasifikační skóre je pro klíčové kroky v terapeutických postupech, kterými jsou nasazení antibiotik a intervence, důležité posuzování jednotlivých parametrů, jako jsou rozsah nekrózy, orgánové selhání, známky infekce a anatomie a vývoj kolekcí tekutin [3, 4].

### 1.3 Léčba

V důsledku akutní pankreatitidy se uvolňují cytokiny a další prozánětlivé mediátory, což vede k vazodilataci, zvýšené permeabilitě kapilár, snížení intravaskulárního objemu a z toho vyplývající hypoperfuzi a hypoxii důležitých orgánů. Recentní studie prokázaly zásadní význam udržení perfuze cévního řečiště střeva a pankreatu v prevenci orgánové ischemie, reperfuzního poškození, bakteriální translokace a usídlení bakterií v nekrotickém pankreatu. Nezbytným léčebným opatřením již v prvních 24 hodinách je aktivní tekutinová resuscitace, jejíž průběh zrcadlí hemokoncentrace. Tato bilanční léčba musí být průběžně monitorována. Vysoká spotřeba tekutiny během prvních 24 hodin je rizikovým faktorem orgánového selhání. Doporučuje se 250–300 ml/h nebo tolik, aby diuréza byla více než 0,5 ml/kg/h, následující 1000–2000 ml bolus. Zvláštní pozornost zasluhují nemocní s dalšími rizikovými faktory, jako jsou polymorbidita, obezita a vyšší věk. Složení kystaloidů zkoumaly dvě studie, z nichž jedna neshledává rozdíly, zatímco další doporučuje Ringerův laktát [5, 6, 7].

#### 1.3.1 Nutrice

Nutrice je další důležitou součástí léčby. Navzdory obecně vžitým představám lehká forma pankreatitidy nevyžaduje restriktivní nutriční opatření a en-

terální ani parenterální výživa nepřináší žádný užitek. U těžké pankreatitidy je orální příjem limitován zvracením, paralytickým ileem a těžkým stavem obecně, který je spojen s porušením střevní bariéry a bakteriální translokací. Soudí se, že enterální výživa napomáhá restauraci střevní dysfunkce, je bezpečnější než výživa parenterální s menším výskytem septických komplikací a je také levnější. Lze použít jak nazogastrickou (pokud ji nemocný toleruje), tak nazojejunální sondu. Pokud k dostatečné nutrici penterální výživa nestačí, lze ji kombinovat s výživou parenterální [8].

### 1.3.2 Infekční komplikace a antibiotická profylaxe

Vzhledem k významnému podílu infekčních komplikací na morbiditě a mortalitě je jejich prevence a léčba významným zvažovaným opatřením. Různými aspekty antibiotické léčby se zabývá mnoho studií. Od čtyřicátých let byly publikovány studie o celkem 32 antibioticích a zkoumala se klinika i farmakokinetika na zvířecích modelech i u člověka ve vzorcích pankreatické tkáně a v pankreatickém sekretu získaném u člověka odběry při ERCP či ze sekretu píštělí. Za mezník se považuje práce Büchlera, který zkoumal koncentraci jednotlivých antibiotik v pankreatickém resektátu ve srovnání s koncentrací v séru. Jako neúčinnější byly shledány ofloxacin, ciprofloxacin a imipenem [9].

Jsou známy výsledky 15 kontrolovaných studií u těžké pankreatitidy. Nejčastěji podávanými antibiotiky byly ciprofloxacin, metronidazol, imipenem a meropenem, doba trvání léčby činila dva týdny. Sami jsme v prospektivní kontrolované studii podávali u těžké pankreatitidy ciprofloxacin s metronidazolem a dále meropenem. Celkem jsme zařadili 104 nemocné a přínos antibiotické profylaxe jsme neprokázali v žádném parametru [10].

Výsledky studií postupně analyzovalo několik metaanalýz, jejich závěry se vyvíjely v souvislosti se zařazováním nových metodicky kvalitnějších studií. Cochrane metaanalýza z roku 2010 zpracovala výsledky studií Dellingera, Rokkeho, Isenmanna, Nordbacka, Pederzoliho, Schwarze a Sainia, přestože poslední dvě jmenované jsou metodicky diskutabilní. Ve všech parametrech – mortalita, infikovaná pankreatická, peripankreatická a nepankreatická nekróza a nutnost chirurgické léčby – prokázala pouze pozitivní trend, který nedosáhl statistické významnosti. Při analýze podskupin beta-laktamová

antibiotika vs. chinolony a metronidazol byly lepší výsledky dosaženy s první z nich, ale ani zde rozdíl nedosáhl statistického významu [11].

Následovala metaanalýza Wittau et al., zahrnující 14 studií a celkem 841 nemocných. Profylaktické podání antibiotik neprokázalo pozitivní vliv na žádný sledovaný parametr: mortalita (RR 0,74), incidence infikované pankreatické nekrózy (RR 0,78), incidence non-pankreatické infekce (RR 0,70) a chirurgické intervence (RR 0,93) [12].

Metaanalýza Yao et al. zahrnuje devět studií a 564 nemocných. Prokázala významnou redukci vzniku infikované nekrózy ( $p = 0,04$ ), nikoliv však mortality ( $p = 0,1$ ) a potřeby chirurgické intervence ( $p = 0,17$ ) [13].

Poslední publikovaná metaanalýza pochází z Japonska a zahrnuje 6 studií a 397 nemocných. Profylaktické podání antibiotik bylo spojeno s nižším výskytem infikované nekrózy (16,3 % vs. 25,1 %) i mortalitou (7,4 % vs. 14,4 %) [14].

Aktivní antibiotickou profylaxi relativizují údaje o kandidové sepsi s velmi špatnou prognózou [15, 16].

Přibližně do poloviny minulého desetiletí byl obecně přijímán názor, že infikovanou nekrotizující pankreatitidu nelze zvládnout bez nekrosektomie. Po infekci se pátralo aktivně bakteriologickým vyšetřením punktátu pankreatické nekrózy a v případech jejího průkazu byla operace absolutní indikací. Průlomem byla práce Rünziho et al., která prokázala, že při dlouhodobé antibiotické léčbě není operace nezbytně nutná. Z 28 nemocných bylo operováno pouze 12 v průměru 36 dnů od přijetí (mortalita 12 %) [17]. K jeho názoru se připojila řada dalších autorů a protrahovaná antibiotická léčba je nyní základní konzervativní metodou [18] (tab. 1.1).

V posledních letech se hypotetickou léčebnou alternativou antibiotik stala probiotika, popřípadě pre- a synbiotika. Probiotika mají hypoteticky napravovat střevní dysmikrobii. Zejména preklinické studie prokázaly, že probiotika inhibují proliferaci patogenních bakteriálních kmenů, zpevňují intestinální bariéru, a tím snižují translokaci a modulují imunitu, čímž snižují riziko infekce. Slibná holandská studie s 296 probandy musela být přerušena pro vysokou mortalitu v aktivní skupině v důsledku střevní nekrózy. Recentně byla publikována metaanalýza studií s podáváním pro-, pre- a synbiotik. Konstatovala heterogenní soubor a neprokázala vliv na žádný obvyklý relevantní parametr významu infekčních komplikací [19].

**Tab. 1.1** Úspěšnost konzervativní léčby podle metaanalýzy Mouliho [18]

Autor	N	Úspěch (%)	Operace (%)	Mortalita (%)
Rünzi	28	50	42,9	14,3
Song	19	78,9	21,1	5,3
Lee	31	71	12,9	3,2
Garg	77	54,5	23,4	28,6
Van Santwoort	43	34,9	60,4	18,6
Zerem	86	84,9	12,8	9,3
Gluck	20	70	15	15
Alsfasser	20	65	30	5
Freeny	34	47,1	52,9	11,8
Navalho	30	63,3	33,3	16,6
Bruennier	80	47,5	20	33,8
Mortelé	13	46,2	53,8	7,7

### 1.3.3 Intervence u akutní pankreatitidy

Patogeneze těžké nekrotizující pankreatitidy zahrnuje jako jeden z kritických momentů infekci pankreatické nekrózy. Obecně platí, že úspěšná léčba bakteriální infekce orgánových nekrotéz může být podmíněna derivací infekce drenáží, případně odstraněním nekrotické tkáně. V pankreatologii byl tento přístup na přelomu osmdesátých a devadesátých let přesně formulován několika významnými osobnostmi, jejichž příjmení shodou okolností začíná na B: Braedly, Beger a Büchler. Více méně automaticky platilo, že v případě infikované nekrotizující pankreatitidy se operovalo, v případě sterilní nekrózy nikoliv. Platný operační postup spočíval v tupém odstranění nekrotických tkání v několika modifikacích [20]. Vysoká mortalita u časných operací a úspěchy konzervativní antibiotické léčby vedly ke změně konceptu. Biopsie pankreatu se aktivně neindikuje a klíčovou roli v indikaci případné invaze hraje klinika a výsledky zobrazovacích metod. V případě podezření na infikovanou nekrózu při známkách sepse či protrahovaném orgánovém selhání se protahuje antibiotická léčba s oddálením pankreatické intervence optimálně po třetím týdnu od počátku onemocnění, kdy výkon usnadňuje a riziko komplikací snižuje demarkace nekrotické tkáně. Dalšími indikacemi k intervenci bez ohledu na přítomnost infekce

jsou komplikace, např. krvácení, tzv. kompartment syndrom s intraabdominální hypertenzí či narůstající symptomatické tekutinové ložisko. V případě neinfikované nekrózy je třeba počítat s její infekcí po uskutečnění drenáže.

### Standardní chirurgická léčba

Chirurgická léčba v pečlivě indikovaných případech zůstává standardem, se kterým se nastupující intervence poměřují. Nekrosektomie se provádí v několika variantách. Při uzavřené nekroktomii s drenáží se po vybavení nekrotéz z dalších incizí zavádí 2 až 12 drénů. Vedle facilitace drenáže je jejich zamýšleným účinkem komprese. U otevřené nekrosektomii s otevřenou kompresí není incize uzavřena. Při nekrosektomii s forsírovanou laváží se zavádí z obou stran břicha dva a více drénů a provádí se laváž až 10–30 l během několika dnů. Drény se vyjmají za 2–3 týdny. Opakovaná nekrosektomie znamená, že se vyjmutí nekrotického obsahu provádí na etapy při neuzavřené incizi. Jednoznačný důvod k preferenci jedné metody chybí, protože srovnávací studie ze zjevných důvodů neexistují. Nejčastějšími komplikacemi jsou vedle krvácení a sekundární infekce pankreatické pístěle a kýly v jizvě. U otevřené a opakované nekrosektomie je menší riziko pooperační sepse. Na druhé straně po opakovaných laparotomiích je větší počet komplikací, jako jsou fistuly, krvácení, hernie a poruchy evakuace žaludku v přímé souvislosti s počtem relaparotomií. Několik rozsáhlých studií se liší načasováním i výsledky, což zrcadlí nejednotný přístup [21, 22]. Srovnání jednotlivých studií jednoznačně ukazuje, že oddálení načasování operace je provázeno lepší prognózou. Podle retrospektivní unicentrické studie Besselink et al. byla mortalita u operovaných do dvou týdnů 75 %, operovaných v intervalu dvou až čtyř týdnů 45 % a s delším odstupem 8 % [23]. Poučná je rozsáhlá retrospektivní studie z Rostocku. V letech 2000–2003 tam aktivně pátrali po pankreatické infekci. U 20 nemocných s pozitivní FNA (skupina 1, tab. 1.2) byla provedena operace, u 12 do 3 týdnů. Mortalita byla 45 %. V dalších letech po změně přednosti přešli na zdrženlivý přístup: ani v případě sepse se bakteriologické vyšetření pankreatického punktátu neprovádělo a chirurgická léčba byla indikována jen u komplikací. Operaci se vyhnulo 14 z 24 nemocných a mortalita byla 8,3 % (skupina 2, tab. 1.2) [24]. Dnes je imperativem se otevřené nekrosektomii pokud možno vyhnout, v podstatě jednoznačně se dává přednost miniinva-



zivním technikám (diskutovaným dále). Otevřená nekrosektomie se zvažuje jen při selhání těchto technik či při závažných jinak neřešitelných komplikacích, jako jsou intraabdominální krvácení např. do cystoidu či šířící se nekróza s postižením okolních orgánů, např. tlustého střeva.

**Tab. 1.2** Změna ve výsledcích léčby po změně léčebné strategie podle Alfassera [24]

Parametr	Skupina 1	Skupina 2
počet nemocných	20	24
věk	55,1	55
APACHE II	19,8 ± 1,7	16,1 ± 1,9
orgánové selhání (%)	35	60
operace	20	10
počet výkonů	144	31
nekrosektomie (%)	100	25
CT drenáž/laváž	1	10
mortalita (%)	45	8,3

### Minimálně invazivní nekrosektomie

Předpokládanou výhodou je menší zátěž pro pacienta a snížené riziko lokálních komplikací. Strategie je stejná jako při otevřené nekrosektomii: drenáž, laváž, případně odstranění nekróz. Přístup je možný transabdominálně pod CT, případně pod ultrasonografickou kontrolou z retroperitonea, transperitoneálně přes *ligamentum gastrocolicum* rigidním

instrumentem či transluminálně flexibilním endoskopem. Miniinvazivní výkony nelze provádět v případě urgentní potřeby a jejich součástí s výjimkou laparoskopie není cholecystektomie. Miniinvazivní techniky nejsou identické, jejich volba vychází z klinického stavu a vyhodnocení zobrazovacích metod s ohledem na charakter tekutinového a nekrotického ložiska a jeho přístupnosti, z toho, zda se jedná o drenáž iniciální, či opakovanou, z komorbidit a komplikací a přirozeně i dostupnosti (tab. 1.3). Vzhledem k méně častému výskytu onemocnění a technické náročnosti nebývají rozvinuty všechny metody na jednom pracovišti na stejné úrovni.

### Perkutánní drenáž

Perkutánní drenáž se považuje za technicky nejjednodušší. Provádí se obvykle pod kontrolou počítačové tomografie, v případě převážně tekutinového dobře zobrazitelného ložiska pod ultrasonografickou kontrolou. Směr vpichu a drenáže je variabilní, přednost se dává co nejpřímějšímu přístupu a samozřejmě snahou je vyhnout se dalším orgánům. Podle potřeby se případně zavádí větší počet co nejširších drénů (20–30 F) s postranními otvory. Operátor denně vyhodnocuje odpad drény, provádí se aktivní laváž fyziologickým roztokem. Vzhledem k relativní technické snadnosti perkutánní drenáže ji lze provést relativně časněji v průběhu onemocnění s úmyslem zvrátit rozvoj progresivního zánětlivého onemocnění, aniž by bylo přítomno výrazně tekutinové ložisko. Při selhání této drenáže a příznivé anatomické situa-

**Tab. 1.3** Srovnání miniinvazivních technik

Techniky	Výběr nemocných, patomorfologie	Výhody	Nevýhody
erkutánní	kolekce, tělo, kauda	relativně technicky snadná metoda, možno časně	pankreatokutánní píštěl 50 %, obvykle nutná další metoda
endoskopická transluminální	organizovaná kolekce v blízké souvislosti	dobrá tolerance, možnost odstranění nekróz	více sezení, komplikace 20 %
laparoskopie	kolekce kdekoliv	možné řešení během jednoho sezení, vč. cholecystektomie	fistuly, obtížné, málo se provádí
VARD	tělo, kauda	možnost odstranění nekróz	omezený přístup, opakované výkony
kombinace technik	–	možnost odstranění nekróz	opakované výkony, riziko více komplikací
„step-up“	–	možnost odstranění nekróz	opakované výkony, riziko více komplikací

ci lze po dilataci zavést kanálem perkutánně pokrytý ezofageální metalický stent, který umožňuje zavést flexibilní endoskop a opakovaně extrahovat nekrotickou tkáň. Je celá řada prospektivních a retrospektivních studií, které se od sebe pozoruhodně liší v parametrech načasování, výsledků a komplikací, což je způsobeno zejména selekcí nemocných a případným zapojení dalších miniinvazivních technik. Některá pracoviště, např. Virginia Mason klinika v Seattle nebo nizozemská pracoviště automaticky, zařazují po drenáži pod CT endoskopickou nekrosektomií (tzv. step-up approach). Konkrétně Virginia Mason Hospital postupuje tak, že zavádí zevní drenáž, kterou ale uzavírá a nemocného okamžitě přesouvá k transgastrické nekrosektomií, načež se transkutánní drenáž otevírá a ložisko je drénováno současně ze dvou přístupů (ústní osobní sdělení). Přehled studií s perkutánní drenáží analyzovali ve své metaanalýze van Baal et al. Jednotlivé studie se pozoruhodně liší zejména načasováním, které kolísá v průměru mezi 3,5 a 55 dny a mortalitou, která dosahuje až 34 %, což je dáno patrně selekcí nemocných. U nadpoloviční většiny nemocných je nutná další intervence (tab. 1.4) [25].

### Endoskopická nekrosektomie

Při endoskopickém transgastrickém přístupu se nekróza lokalizuje pomocí endoskopické ultrasonografie. Incize stěny žaludku se dilataje balonkem a zajišťuje vícečetnými stenty. Po dilataci se endoskopem vizualizuje nekrotická dutina a odstraňují nekrotické hmoty košíčkem a sítkou. Běžnou komplikací je kr-

vácení a výkony jsou zdoluhavé. Mezi jednotlivými etapami se kavita laváží. Odstranění nekroz může být usnadněno instilací peroxidu vodíku ředěného 1 : 5 či 1 : 10 v průběhu endoskopie. Intraprocedurální komplikace jako krvácení, pneumoperitoneum a perforace jsou relativně nečetné a dle stavu řešitelné endoskopicky či otevřenou chirurgií.

Podle anatomické situace lze kavitu drénovat i z duodena, případně z více přístupů. Endoskopická nekrosektomie navázala na endoskopickou drenáž cystoidů, popsanou poprvé Rogersem a rozvinutou Kozarkem, Cremerem a Binmoellerem [26]. První drenáž pankreatické nekrozy popsal Baron v roce 1996 u 11 nemocných. Zaváděl nazocystickou drenáž bez přímé mechanické nekrosektomie. Úspěšnost byla 81 %, u 36 % zaznamenal komplikace – krvácení či infekce [27]. Papachristou et al. v roce 2007 dosáhli podobných výsledků na souboru 53 nemocných, poměr komplikací byl 21 % [28]. Seewald jako první dilatoval incizi a extrahoval nekrotickou tkáň pod přímým endoskopickým dohledem. U 13 nemocných dosáhl 91% úspěšnosti [29]. Úspěšnost ve studii Voermanse et al. dosáhla 93 % u 25 nemocných a jen u dvou nemocných bylo nutné přistoupit k chirurgické revizi v důsledku krvácení a perforace [30]. Podobných výsledků dosáhly další menší studie.

Rozsáhlou multicentrickou studii publikovali Seifert et al.: u 93 nemocných dosáhli 80% úspěšnost, výskyt komplikací byl 23 % a mortalita 7,5 % [31]. Podobně objemnou multicentrickou studii publikovali Gardner et al. v roce 2011; dosáhli 91% úspěš-

**Tab. 1.4** Přehled studií s perkutánní drenáží dle Van Baala [25]

Studie	Rok	N	Načasování (medián, dny od – do)	Počet výkonů na pacienta (medián, od – do)	Úspěch (%)	Komplikace (%)	Mortalita (%)
Freeny	1998	34	9 (1–12)	4 (1–12)	47	71	12
Van Santvoort	2010	43	NA	1–2	35	10	19
Rocha	2009	28	NA	NA	18	11	29
Mortelé	2009	35	11 (2–33)	3 (1–7)	49	11	17
Bruennler	2008	80	3,5 (1–40)	2 (1–9)	42	29	34
Lee	2007	18	NA	NA	78	11	6
Baril	2000	38	NA	2,4 (2–4)	79	3	5
Gambieze	1998	10	17 (10–25)	NA	30	60	20

NA – údaje nejsou k dispozici

nosti s 14 % výskytem komplikací. U tří nemocných byla indikována chirurgická léčba, pět jich v průběhu léčby zemřelo zejména v důsledku komorbidit a jeden v důsledku šoku – hypotenze [32].

Rozsáhlý soubor zpracovali retrospektivně polští autoři. Primárně volili endoskopický přístup, případně doplňovaný perkutánní drenáží (19 nemocných). Transgastrický přístup byl zvolen u 65, transduodenální u 28 a transpapilární u 30 nemocných. Dlouhodobá úspěšnost byla 83,9 %, komplikace vznikly u 29 (25,9 %) nemocných (krvácení 19, perforace 6, sepse 1, migrace stentu 3). K rekurenci došlo u 19,6 % nemocných a peri-procedurální mortalita byla 1,8 % [33].

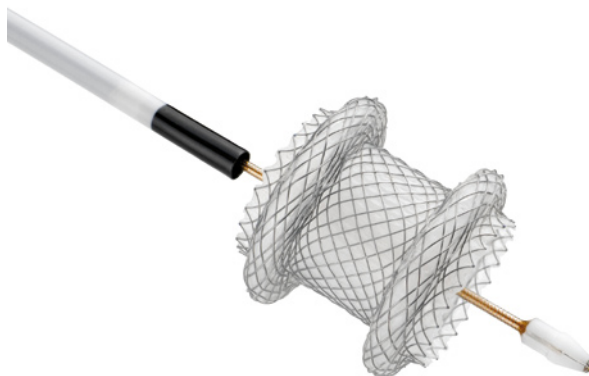
Fabri a Berzosa jako první užili u malého počtu nemocných k drenáži biliární pokryté metalické stenty, které však neumožnily zavedení endoskopu [34, 35]. Stent byl ponechán na místě v průměru po 13 (4–34) týdnů. Ezofageální stent použil k drenáži jako první Antillon, následně pak Sarkaria u 17 nemocných. U 15 bylo dosaženo resoluce nekrózy v průměru během pěti sezení, u dvou byla nutná chirurgická intervence [36, 37]. Attam dosáhl podobných výsledků u 10 nemocných v průměru během tří sezení. Jeden nemocný zemřel v důsledku krvácení z pseudoaneurysmatu, u dvou byla nutná chirurgická revize [38].

Podobně jako původně u cystoidů také u kolikovaných nekroz došel uplatnění speciální metalický stent (Axios) (obr. 1.1) umožňující optimální apozici lumen trávicí trubice a kavity s možností zavedení endoskopu a opakované nekrosektomie pod zrakovou kontrolou. Shah dosáhl resoluce nekrózy u 10 z 11 nemocných celkem během 22 sezení, Walter u 81 % z 46 nemocných s průměrnou dobou resoluce nekrotické kavity  $38 \pm 35$  dnů. Stent byl vyjmut v průměru 32. dne. Následnou infekci nekrózy v důsledku ucpání stentu bylo nutné řešit u 9 % a jen u tří byla nutná chirurgická intervence [39, 40]. Rininella et al. z Kodaně dosáhli 90 % úspěšnosti u 52 nemocných s výskytem komplikací u pouhých 5,4 % [41]. Zavedení stentu se nezdařilo pouze jednou, k úplné nekrektomii bylo v průměru potřeba  $2,8 \pm 1,3$  sezení.

Retrospektivně zpracoval soubor 124 nemocných Sharaiha et al. U osmi se zavádělo více apozičních stentů a u 19 také stent do pankreatického vývodu. Klinická úspěšnost – vymizení nekrotické dutiny bez známek sepse a další intervence – byla 86,3 %. Třináct nemocných si vyžádalo transabdominální drenáž a tři chirurgickou nekrektomii. Stent se dislokoval ve 5,6 % a průměrný počet intervencí byl 23 (1–9) [42].

**Tab. 1.5** Srovnání studií s endoskopickou nekrosektomií

Autor	Rok	Nemocní	Mortalita	Úspěšnost	Komplikace
Baron	1996	11	0	81	krvácení 9 %, infekce 36 %
Seewald	2005	13	8	85	krvácení 40 %
Charmley	2006	13	0	92	0
Papachristou	2007	53	0	81	krvácení 21 %
Voermans	2007	25	0	93	krvácení 34 %, z toho významné 4 %
Escourrou	2008	13	0	100	krvácení 3, sepse 3
Navaneetan	2008	50	12,5	87,5	perforace kavity 12,5 %
Mathew	2008	6	0	83,3	0
Gardner	2009	25	0	88	krvácení 32 %
Seifert	2009	93	7,5	80	krvácení 13, perforace 5, fistula 2, embolie 2
Sarkaria	2014	17	–	83	–
Mukai	2015	19	0	100	0
Rininella	2015	52	4	90,4	1, perforace
Walter	2015	46	–	81	8 u 5 nemocných, infekce 4, perforace 1, migrace stentu 3



**Obr. 1.1** *Metalický apoziční stent Axios*

Jiný typ metalického stentu korejského výrobce (Niti-S Nagi Taewonong Medical) použili k drenáži Mukai et al. U 21 nemocného dosáhli shodně 100% technického i klinického úspěchu, došlo k jedné závažné komplikaci (krvácení) [43]. Technický úspěch v jednotlivých studiích většinou přesahuje 80 %, načasování je opět variabilní, ale interval je ve srovnání s perkutánní drenáží homogennější (s jednou výjimkou mezi 27. a 84. dnem); **tab. 1.5**.

### Laparoskopická nekrosektomie

Otevřená nekrosektomie je zatížena vysokou morbiditou s množstvím závažných komplikací, jako jsou infekce, krvácení, perforace střeva, chronické pankreatokutánní a enterokutánní píštěle a hernie. Laparoskopie má nabídnout stejný princip léčby a účinnost s nižším rizikem těchto nežádoucích jevů. Laparoskopická nekrosektomie může být provedena ze dvou přístupů: předního transperitoneálního a zadního retroperitoneálního. Transperitoneální zahrnuje instrumentaci přes žaludek, případně kolon a v současné době se provádí výjimečně vzhledem k vysokému výskytu komplikací a riziku rozsevu infekce. Retroperitoneální (video assisted retroperitoneal debridement – VARD) se zahajuje lumbotomií obvykle vlevo a nekrotická tkáň se odstraňuje za přímé zrakové kontroly [44, 45, 46].

### Drenáž pankreatického vývodu pomocí endoskopické retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP)

Disrupce pankreatického vývodu má za následek protrahovaný únik pankreatického sekretu a expandující kolekci tekutiny, což přirozeně zhoršuje prognózu, jak prokázala celá řada studií. Lau et al. zjistili, že nemocní

s poankreatickým leakem byli zatíženi 3,4× větším rizikem pankreatické nekrózy [47]. Howard et al. shledali u 14 nemocných s rekurující pankreatitidou abnormalitu pankreatických vývodů [48]. Nealon et al. zjistili u 174 nemocných s pankreatitidou dlouhodobé komplikace jako sepsi u 36–38 % vs. 0 % a rekurující pankreatitidu u 62–89 % vs. 7 % u nemocných s abnormálními vs. normálními pankreatickými vývody. V případě podezření na disrupci je třeba provést magnetickou rezonanční cholangiopankreatografii MRCP či rovnou ERCP s následným zavedením stentu do pankreatického vývodu přemostujícího pankreatickou disrupci [49]. Trevino et al. prokázali u nemocných s pseudocystou či WOPN 97,5% úspěšnost miniinvasivní drenáže, pokud byla provedena současně s drenáží pankreatického vývodu, ve srovnání s 80% úspěšností drenáže samotného ložiska [50].

## 1.4 Recentní multicentrické a srovnávací studie a doporučené postupy

V rozsáhlé multicentrické prospektivní studii shromáždil van Santvoort během let 2006–2008 údaje o 639 nemocných. Celková mortalita byla 15 %, u 240 nemocných s orgánovým selháním 35 %. Konzervativní léčba byla prováděna u 62 % nemocných se 7% mortalitou, intervenční s 27% mortalitou, mortalita u časných operací dosáhla 78 %. U intervencí prováděných do dvou týdnů byla mortalita 56 %, u intervencí nad 29 dnů 15 %. Z miniinvasivních metod byla nejčastější perkutánní drenáž, následoval VARD a endoskopie [51]. VARD s laparoskopickou nekrosektomií srovnával retrospektivně Tu [52]. V řadě parametrů byly výsledky laparoskopického přístupu příznivější.

Van Santvoort et al. v prospektivní multicentrické studii srovnávali „step-up approach“, spočívající v transkutánní drenáži následované VARD s klasickou otevřenou chirurgickou léčbou. Primárním cílem bylo kompozitní skóre složené z mortality a klinických komplikací. Celkem bylo zahrnuto 88 nemocných (43 a 45) a výskyt kompozitního skóre byl 69 % vs. 40 %. U nemocných „step-up“ byla postačující transkutánní drenáž v 35 %, výskyt nově vzniklého orgánového selhání byl 12 % vs. 40 %. Mortalita byla 16 % vs. 19 %, hernie v jizvě 7 % vs. 24 %, nový diabetes 16 % vs. 38 % [53].

Gardner et al. srovnávali ve své retrospektivní studii endoskopickou transgastrickou drenáž s násled-

nou nekrosectomií po dilataci traktu. Cílem bylo dosažení vymizení kavity bez nutnosti chirurgické či transabdominální drenáže. U nekrosectomie (25 nemocných) byla úspěšnost 88 %, u standardní drenáže (20 nemocných) 45 %, k závažným komplikacím nedošlo. U nekrosectomie byla kratší doba hospitalizace a nižší výskyt recurence pankreatitidy [54].

Bakker et al. srovnávali transgastrický přístup s retroperitoneální laparoskopickou nekrosectomií v prospektivní randomizované studii. Protože nepředpokládali zařazení většího množství nemocných, zvolili jako kritéria parametry zánětlivé odpovědi a kompozit komplikací a mortality. U dvou nemocných s primárně endoskopickou léčbou byla nutná operace. Hladina interleukinu IL-6 byla u transgastrického přístupu významně nižší, stejně tak kompozit klinických důsledků (20 % vs. 80 %), výskyt nově vzniklého orgánového selhání (0 % vs. 50 %) a pankreatických píštělí (10 % vs. 70 %) [55].

Mataanalýza studií srovnávajících miniinvasivní a otevřenou chirurgickou léčbu byla předmětem šetření Cirrochiho et al., zahrnujícího čtyři studie a 336 nemocných (215 vs. 121 nemocných). Statisticky významné rozdíly ve prospěch miniinvasivního přístupu byly zjištěny u multiorgánového selhání (OR 0,16) a nově vzniklého diabetu (OR 0,32), rozdíly nebyly shledány v mortalitě (OR 0,43), intraabdominálním krvácení, fistulách a nutnosti reinterence [56].

Kumar et al. srovnávali přímou endoskopickou nekrosectomií (PEN) s tzv. přístupem „step-up“. Prospektivně bylo zařazeno po 12 nemocných v obou skupinách. K rezoluci nekrózy došlo u 11 vs. 3 nemocných, v skupině step-up si 9 nemocných vyžádalo chirurgickou léčbu a významné rozdíly ve prospěch přímé nekrosectomie byly zaznamenány také u užití antibiotik, plicní insuficience a délky pobytu, vesměs ve prospěch přímého přístupu [57].

V nizozemské studii zahrnující 24 center van Brunschot et al. (TENSION trial) srovnávají endoskopickou s laparoskopickou (VARD) nekrosectomií, v obou případech následující po drenáži pod CT kontrolou [58]. Výsledky projektu budou patrně publikovány v nejbližší době.

Stejná autorka zpracovala podrobně analyticky 14 studií (455) publikovaných do roku 2013, tedy před zaváděním metalických transgastrických stentů. Kvalita byla většinou střední/slabá, jen u jedné šlo o studii prospektivní randomizovanou. Jen u 50 % se zmiňovala klasifikace tíže onemocnění, orgánové

selhání bylo přítomno u 23 % a infikovaná nekróza u 57 % nemocných. V průměru byly provedeny čtyři výkony (1–23) na jednoho nemocného. Konečný úspěch byl dosažen v 81 %, mortalita byla 6 % a výskyt komplikací dosáhl 36 %. Načasování první intervence kolísalo mezi 28 a 144 dny (mean), u tří studií nebylo zmíněno [59].

Recentní metaanalýza hodnotící endoskopickou nekrosectomií zahrnuje 8 studií a 233 nemocných. Průměrné (mean) načasování výkonu bylo 7 týdnů, průměrný počet výkonů na jednoho nemocného byl 4,09 a průměrný úspěch v dosažení resoluce nekrózy 81,84 %. Recurence nekrózy byla 10,88 %. Komplikace byly zaznamenány u 21,33 % nemocných, nejčastěji krvácení, sepse a perforace. Operace následovala u 12,98 % nemocných [60].

Kaene et al. srovnávali perkutánní a transgastrickou drenáž u symptomatické pankreatické kolekce tekutiny (55 a 109 nemocných, z toho WOPN 30 a 38). Nagi metalický stent byl zaveden u 5 nemocných, u ostatních se zaváděly plastické endoprotézy. U kolekcí jako takových byla úspěšnost 31 % vs. 70 %, potřeba další chirurgické léčby byla 4 % vs. 11 %. U endoskopické drenáže WOPN se objevily tři komplikace (migrace stentu, krvácení a retroperitoneum). Mortalita ani načasování drenáže nebyly zmíněny [61].

Je pozoruhodné, jak se k miniinvasivní léčbě vyjadřují jednotlivé doporučené postupy. Vývoj v této oblasti je tak rychlý, že nemá smysl komentovat doporučené postupy starší než dva roky. Italský doporučený postup v léčbě akutní kolekce tekutiny preferuje perkutánní přístup a zdůrazňuje častou spontánní resoluci. U nekrózy je indikací progresu onemocnění, výslovně orgánové selhání. Preferuje se step-up approach, na prvním místě perkutánní přístup, pokud možno po 4. týdnu. U WOPN je indikací symptomatologie a komplikace, preferuje se perkutánní a transgastrický přístup případně následovaný VARD [62]. Asijský konsenzus se k biopsii u pankreatické nekrózy vyjadřuje v tom smyslu, že je důležitá, ale ne vždy indikovaná. Intervence u WOPN je indikována v případě symptomů a nedostatečné odpovědi na konzervativní léčbu. Zmiňují se endoskopická a perkutánní drenáž, výslovně se uvádí, že mininvasivní léčba je bezpečnější. Načasování se nezmiňuje [63]. Podle japonských doporučených postupů jsou antibiotika vhodná jako profylaxe u těžké pankreatitidy a měla by se podat do 72 hodin. Intervence (perkutánní či transgastrická drenáž) jsou indikovány při

progresi onemocnění pokud možno až po 4. týdnu a endoskopická či retroperitoneální nekrosektomie při jejich neúspěchu [64]. Kanadský doporučený postup udává, že aspirace akutní peripankreatické kolekce tekutiny by se neměla provádět z důvodu rizika bakteriální kontaminace. V případě podezření na infekci WOPN radí bakteriologické vyšetření aspirátu. Antibiotika doporučuje jen při podezření na infekci, v případě neúspěchu perkutánní nebo endoskopickou drenáž, následovanou případně chirurgickou intervencí. Konkrétní postup nespecifikuje [65]. Polský standard doporučuje aspiraci a bakteriologické vyšetření k ověření infekce. Intervence by se měla zvažovat v případě neúspěchu konzervativní léčby po 4–6 týdnech, volba intervence by měla vycházet z místní dostupnosti a zkušeností. Nejsou důkazy preferující endoskopickou drenáž [66].

## Závěr

Úspěšnou léčbu podmiňuje komplexní diagnostika a klasifikace. V rozhodnutí o případné intervenci hrají zásadní roli komplexní vyhodnocování klinického stavu a výsledky zobrazovacích metod. Cílené pátrání po infekčním agens kontaminujícím pankreatickou nekrózu ustoupilo do pozadí a aspirační odběr pankreatické tkáně na bakteriologické vyšetření je indikován výjimečně. V časně fázi je nejdůležitějším opatřením aktivní expanze krevního volumu a léčba orgánové dysfunkce. Infekce je v této fázi obvykle mimopankreatická. V další fázi je důležitým momentem průběhu infekce pankreatické nekrózy. Ta nicméně přestala být absolutní determinantou dalšího postupu – rozhoduje se podle klinického stavu a výsledků zobrazovacích metod. V případě neúspěchu konzervativní léčby včetně dlouhodobého podávání antibiotik se přistupuje k intervenci. Přednost by měly mít miniinvasivní metody, otevřená chirurgie by se měla provádět výjimečně a pokud možno až po jejich selhání. S výjimkou transabdominální drenáže pod CT kontrolou by se intervence měly odkládat až po čtvrtém týdnu po ohraničení a kolikvaci nekrózy a stabilizaci celkového stavu. Je patrné stále oddalování načasování intervence. Nekrosektomie prováděné do dvou týdnů jsou zatíženy vysokou mortalitou. Miniinvasivní metody nejsou identické ani standardizované, nicméně perkutánní drenáž následována endoskopickou nekrosektomií je hypoteticky nejodůvodněnější a má patrně nejví-

ce příznivců. Jednotlivé studie se od sebe značně liší patrně výběrem nemocných, recentní doporučené postupy nejsou vždy jednoznačně formulovány.

## Souhrn

Akutní pankreatitida zůstává velmi závažným onemocněním. Těžká pankreatitida je podle nových klasifikačních schémat definována strukturálními změnami a orgánovým selháním. Prvním kritickým momentem je rychlý vznik pankreatické nekrózy, druhým její obvykle opožděná infekce. Pankreatitida se dále může komplikovat nejčastěji jinými infekčními komplikacemi, krvácením, kompartment syndromem a dekompenzací komorbidit. V časně fázi je nejdůležitějším opatřením aktivní restituce krevního volumu a léčba orgánové dysfunkce. Paušální antibiotická prevence není indikována a provádí se pouze při známkách přetrvávajícího oběhového selhávání a syndromu zánětlivé odpovědi. Variantami antibiotických režimů jsou obvykle ciprofloxacin s metronidazolem, imipenem a meropenem podávanými nejméně 10–14 dnů. Průběžně se vyhodnocují jak výsledky odběrů, tak zobrazovacích metod, podávání antibiotik se adekvátně upravuje. V případě průkazu infekce se nasazují antibiotika podle obvyklých mikrobiologických parametrů a klinických souvislostí. Léčba je obvykle dlouhodobá. Případný operační zákrok (nekrosektomie) se maximálně oddaluje. Indikací je zhoršení přes intenzivní péči, např. nově vzniklá sepsa, orgánové selhání, bolesti, neschopnost přijímat potravu či komplikace jako např. krvácení. V poslední době se proti otevřené chirurgické nekrosektomii prosazují derivace infikované nekrózy miniinvasivními postupy, jako jsou transkutánní drenáž, endoskopická transgastrická nekrosektomie a laparoskopická videoasistovaná nekrosektomie. Metody lze kombinovat. Perkutánní drenáž je technicky nejjednodušší a lze ji provádět relativně časně s výhledem na zvrát progredujícího onemocnění. Ostatní invaze se oddalují s cílem stabilizace nemocného, zvládnutí orgánové dysfunkce a kolikvace ohraničené nekrózy. Mortalita i morbidita miniinvasivních přístupů je ve srovnání s otevřenou chirurgií významně nižší. Konkrétní postup by měl být modifikován s ohledy na zkušenosti jednotlivých pracovišť, miniinvasivní metody by však měly být jednoznačně preferovány a otevřená operace indikována jen při jejich selhání a komplikacích, např. při krvácení.

## Literatura

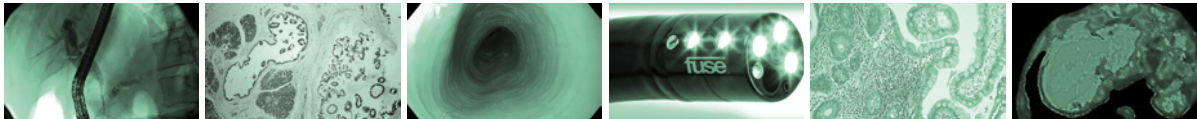
1. BESSELINK, MG., VAN SANTVOORT, HC., BORMEESTER, MA., et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2009, 96, p. 267–273.
2. BRADLEY, EL. III. A clinically based classification for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta GA, September 11–13, 1992. *Arch Surg*, 1993, 128, p. 586–590.
3. ZAHEER, A., SINGH, VK., QUERESHI, RQ., et al. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: Updates in imaging terminology and guidelines. *Abdom Imaging*, 2013, 38, p. 125–136.
4. ŠPIČÁK J. *Akutní pankreatitida*. Praha: Grada Publishing, 2006.
5. ECKERWALL, G., OLIN, H., ANDERSSON, B., et al. *Clin Nutr*, 2006, 25, p. 25–497.
6. MAO, EQ., FEL, J., PENG, ZB., et al. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J*, 2010, 123, p. 1639–1644.
7. HAYDOCK, MD., MITTAL, A., WILMS, HR., et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: Anybody's guess. *Ann Surg*, 2013, 257, p. 182–187.
8. LODEWIJK, PJ., BESSELINK, MG., WITTEMAN, BJ., et al. Nutrition in acute pancreatitis: A critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10, p. 571–580.
9. BÜCHLER, MW., MALFERTHEINER, P., FRIESS, H., et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology*, 1992, 103, p. 1902–1908.
10. ŠPIČÁK, J., HUBACZOVÁ, M., ANTOŠ, F., et al. Antibiotic prophylaxis of infectious complications in severe acute pancreatitis: Preliminary results of controlled study. *Digestion*, 2000, 61, A287.
11. VILLATORO, E., BASSI, C., LARVIN, M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Review). *The Cochrane Library*, 2006, 4.
12. WITTAU, M., MAYER, B., SCHEELE, J., et al. Systematic review and metaanalysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46, p. 261–270.
13. YAO, L., HUANG, X., LI, Y., et al. Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Dig Surg*, 2010, 27, p. 442–449.
14. UKAI, T., SHIKATA, S., INOUE, M. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22, p. 316–321.
15. GLOOR, B., MULLER, CA., WORN, M., et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: The role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg*, 2001, 136, p. 592–596.
16. HE, YM., LU, XS., AI, ZL., et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A prospective clinical study. *World J Gastroenterol*, 2003, 9, p. 2619–2621.
17. RUNZI, M., NIEBEL, W., GOEBELL, H., et al. Severe acute pancreatitis: Nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas*, 2005, 30, p. 195–199.
18. MOULI, VP., SREENIVAS, V., GARG, PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: A systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*, 2013, 144, p. 333–340.
19. ZHANG, MM., CHENG, JQ., LU, YR., et al. Use of pre-, pro-, a synbiotics in patients with acute pancreatitis. A metaanalysis. *World J Gastroenterol*, 2010, 16, p. 3970–3978.
20. BUCHLER, MW., GLOOR, B., MULLER, CA., et al. Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*, 2000, 232, p. 619–626.
21. RAU, B., BOTHE, A., BEGER, HG., et al. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: Changing patients characteristic and outcome in 19-year, single center series. *Surgery*, 2005, 138, p. 28–39.
22. HOWARD, TJ., PATEL, JB., ZYROMSKI, N., et al. Declining morbidity and mortality rates in the surgical management of pancreatic necrosis. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11, p. 43–49.
23. BESSELINK, MG., VERWER, TJ., SCHOENMAECKERS, EJ., et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*, 2007, 142, p. 1194–1201.
24. ALSAFFER, G., SCHWANDNER, F., PERTSCHY, A., et al. Treatment of Necrotizing pancreatitis: Redefining the role of surgery. *World J Surg*, 2012, 36, p. 142–147.
25. VAN BAAL, MC., VAN SANTVOORT, HC., BOLLEN, TL., et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*, 2011, 98, p. 18–27.

26. TYBERG, A., KARIA, K., GABR, M., et al. Management of pancreatic fluid collections. A comprehensive review of the literature. *WJG*, 2016, 22, p. 2256–2270.
27. BARON, T., HAREWOOD, GC., MORGAN, DE., et al. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56, p. 7–17.
28. PAPACHRISTOU, GI., TAKAHASHI, N., CHAHAL, P., et al. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg*, 2007, 245, p. 943–951.
29. SEEWALD, S., GROTH, S., OMAR, S. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: A new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc*, 2005, 62, p. 92–100.
30. VOERMANS, RP., VELDKAMP, MC., RAUWS, EA., et al. Endoscopic transmural debridement of symptomatic organized pancreatic necrosis (with videos). *Gastrointest Endosc*, 2007, 66, p. 909–916.
31. SEIFERT, H., BIERMER, M., SCHMITT, W., et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: A multicenter study with long-term follow-up. *Gut*, 2009, 58, p. 1260–1266.
32. GARDNER, TB., COELHO-PRABHU, N., GORDON, SROV., et al. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: Results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73, p. 718–726.
33. SMOCZYŃSKI M., MAREK I., DUBOWIK M., et al. Endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis – Single center experience of 112 cases. *Pancreatology*, 2014, 14, p. 137–142
34. FABBRI, C., LUIGIANNI, C., MAIMONE, A., et al. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4, p. 479–488.
35. BERZOSA, M., MAHESHWARI, S., PATEL, KK., et al. Single-step endoscopic ultrasonography-guided drainage of peripancreatic fluid collections with a single self-expandable metal stent and standard echoendoscopy. *Endoscopy*, 2012, 44, p. 543–547.
36. ANTILLON, MR., BECHTOLD, ML., BARTALOS, CR., et al. Transgastric endoscopic necrosectomy with temporary metallic esophageal stent placement for the treatment of infected pancreatic necrosis (with video). *Gastrointest Endosc*, 2009, 69, p. 178–180.
37. SARKARIA, S., SETHI, A., RONDON, C., et al. Pancreatic necrosectomy using covered esophageal stents: A novel approach. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48, p. 145–152.
38. ATTAM, R., TRIKUDANATHAN, G., ARAIN, M., et al. Endoscopic transluminal drainage and necrosectomy by using a novel, through-the-scope, fully covered, large-bore esophageal metal stent: Preliminary experience in 10 patients. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80, p. 312–318.
39. SHAH, RJ., SHAH, JN., WAXMAN, I., et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen apposing covered self-expanding metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13, p. 747–752.
40. WALTER, D., WILL, U., SANCHES-YAGUE, A., et al. A novel lumen-apposing metal stents for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collection: A prospective cohort study. *Endoscopy*, 2015, 47, p. 63–67.
41. RINNINELLA, E., KUNDA, R., DOLLHOPE, M., et al. A EUS guided drainage of pancreatic fluid collections using a novel lumen-apposing metal stent on nan electrocautery-enhanced delivery system: A large retrospective study. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82, p. 1039–1046.
42. SHARAIHA, RZ., DEFILIPPIS, EM., KEDIA, P., et al. Metal versus plastic stents for pancreatic pseudocyst drainage: Clinical outcome and success. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82, p. 822–877.
43. MUKAI, S., ITOI, T., SOFUNI, A., et al. Clinical evaluation of endoscopic ultrasonography guided drainage using a novel flared-type biflanged metal stent for pancreatic fluid collection. *Endosc Ultrasound*, 2015, 4, p. 120–125.
44. CONNOR, S., GHANEH, P., RARATY, M., et al. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy. *Dig Surg*, 2003, 20, p. 270–277.
45. PAREKH, D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy – a new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*, 2006, 141, p. 89–902.
46. VAN SANTVOORT, HC., BESSELINK, MG., HORVATH, KD., et al. Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis. *HPB (Oxford)*, 2007, 9, p. 156–159.
47. LAU, ST., SIMCHUK, EJ., KOZAREK, RA., et al. A pancreatic ductal leak should be sought to direct



- treatment in patients with acute pancreatitis. *Ann Surg*, 2001, 181, p. 411–415.
48. HOWARD, TJ., MOORE, SA., SAXENA, R., et al. Pancreatic duct strictures are a common cause of recurrent pancreatitis after successful management of pancreatic necrosis. *Surgery*, 2004, 136, p. 909–916.
49. NEALON, WH., BHUTANI, M., RIALI, TS., et al. A unifying concept pancreatic duct anatomy: Both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis. *J Am Coll Surg*, 2009, 208, p. 790–799.
50. TREVINO, JM., TAMHANE A., VARADARAJULU S. Successful stenting in ductal disruption favorably impacts treatment outcomes in patients undergoing transmural drainage of peripancreatic fluid collections. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25, p. 526–531
51. VAN SANTVOORT, HC., BAKKER, OJ., BOLLEN, TL., et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*, 2011, 141, p. 1254–1263.
52. TU, J., JIAO, H., TAN, X., et al. Laparotomy versus retroperitoneal laparoscopy in debridement and drainage of retroperitoneal infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Surg Endosc*, 2013, p. 4217–4223.
53. VAN SANTVOORT, HC., BESSELINK, MG., BAKKER, OJ., et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*, 2010, 362, p. 1491–1502.
54. GARDNER, TB., CHAHAL, P., PAPACHRISTOU, GI., et al. A comparison of direct endoscopic necrosectomy with transmural endoscopic drainage for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69, p. 1085–1094.
55. BAKKER, OJ., VAN SANTVOORT, HC., VAN BRUNSCHOT, S., et al. Endoscopic transgastric vs. surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. *JAMA*, 2012, 307, p. 1053–1061.
56. CIROCCHI, R., TRASTULLI, S., DESIDERIO, J., et al. Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: A systematic review and a meta-analysis of comparative studies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2013, 23, p. 8–20.
57. KUMAR, N., CONWELL, DL., THOMPSON, CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis. *Pankreas*, 2014, 43, p. 1334–1339.
58. VAN BRUNSCHOT, S., VAN GRINSVEN, J., VOERMANS, R., et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotizing pancreatitis (TENSION trial): Design and rationale of a randomised controlled multicenter trial. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13, p. 161–168.
59. PULI, SR., GRAUMLICH, JF., PAMULAPARTHY, SR., et al. Endoscopic transmural necrosectomy for walled-off pancreatic necrosis: A systematic review and metaanalysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 28, p. 50–53.
60. VAN BRUNSCHOT, S., FOCKENS, P., BAKKER, OJ., et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotizing pancreatitis: A systematic review. *Surg Endosc*, 2014, 28, 1425–1438.
61. KEANE, MG., SZE, SF., CIEPLIK, N., et al. Endoscopic versus percutaneous drainage of symptomatic pancreatic fluid collections: A 14-year experience from a tertiary hepatobiliary centre. *Surg Endosc*, 2016, 30, 3730–3740.
62. PEZZILI, R., ZERBI, A., CAMPRA, D., et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Digestive and Liver Disease*, 2015, 47, 532–543.
63. ISAYAMA, H., NAKAI, Y., RERKNIMIR, R., et al. The Asian consensus on endoscopic management of walled-off necrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31, 1546–1554.
64. YOKOE, M., TAKADA, T., MAYUMI, T. et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22, 405–432.
65. GREENBERG, JA., HSU, J., BAWAZEER, M., et al. Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis. *J Can Chir*, 2016, 59, 128–140.
66. ROSOŁOWSKI, M., LIPIŃSKI, M., DOBOSZ, M., et al. Management of acute pancreatitis (AP) – Polish Pancreatic Club recommendations. *Gastroenterology Rev*, 2016, 11, 65–72





# Screening kolorektálního karcinomu

Štěpán Suchánek, Gabriela Vojtěchová, Miroslav Zavoral

**Klíčová slova:** kolorektální karcinom, screening, okultní krvácení do stolice, Fecal Immunochemical Test

Kolorektální karcinom (KRK) je v Evropě druhýmnejčastějším zhoubným onemocněním u obou pohlaví a čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na malignitu. Česká republika patřila tradičně mezi oblasti s nejvyšší incidencí a mortalitou KRK v Evropě. Změna nastala až v roce 2012, kdy došlo k posunu z 3. místa v obou ukazatelích na 9. příčku v mortalitě a 5. místo v incidenci tohoto zhoubného onemocnění [1]. Tak zvaná sporadická forma kolorektálního karcinomu tvoří cca 80–85 % všech KRK. Proces kancerogeneze, změna normální sliznice přes adenom na karcinom, trvá v průměru 8–10 let [2] a poskytuje nám dostatek času k odvrácení nepříznivé prognózy. V rámci screeningu lze premalignní léze detekovat, odstranit a zabránit tak vzniku zhoubného onemocnění nebo zachytit KRK v časném, snáze léčitelném stadiu.

## 2.1 Shrnutí současného stavu screeningu KRK

Národní program screeningu KRK v České republice, zavedený v roce 2000, prochází kontinuálním vývojem. Aktuální podoba screeningového programu v ČR je následující. Bezpříznakovým jedincům, kteří nesplňují kritéria pro vysokorizikové skupiny vzniku kolorektální neoplazie (tab. 2.1) [3], je ve věku od 50–54 let všeobecným praktickým lékařem a gynekologem nabízen test na okultní krvácení do stolice (TOKS) v jednoletém intervalu. V případě jeho positivity následuje TOKS (test na okultním krvácení ve stolici) plus koloskopie. Od roku 2013 imunochemický TOKS (Fecal Immunochemical Test, FIT) postupně nahrazuje zavedený guajakový

TOKS (gTOKS). Využívané jsou všechny typy FIT bez stanovení jednotné mezní hodnoty (cut off). V současné době se nově zavádí cut-off na 75–100 ng Hb/ml.

**Tab. 2.1** Kritéria pro vysoké riziko vzniku kolorektální neoplazie (podle [3])

1	Osobní anamnéza adenomového polypu
2	Osobní anamnéza resekce pro kolorektální karcinom
3	Rodinná anamnéza kolorektálního karcinomu nebo adenomového polypu u příbuzného prvního stupně ve věku ≤ 60 let
4	Děletrvající nespecifický střevní zánět
5	Známý či suspektní hereditární syndrom KRK (zejména hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, HNPCC, a familiární adenomatózní polypóza, FAP)

Od 55 let věku má každý občan možnost volby mezi testem na okultní krvácení do stolice ve dvouletém intervalu a screeningovou koloskopií, která může být, v případě negativního nálezu ve smyslu kolorektální neoplazie, zopakována v intervalu deseti let. Preventivní koloskopie (screeningová koloskopie a TOKS plus koloskopie) je oprávněno provádět a vykazovat plátcům zdravotní péče pouze pracoviště se statutem centra pro screeningovou koloskopií.

Každý endoskopista, který provede preventivní koloskopií, je povinen zadat anonymně individuální data do on-line databáze (Registr screeningových koloskopií). Údaje zde uložené slouží ke kontrole kvality screeningového programu.

Vzhledem ke stagnující účasti cílové populace bylo v lednu 2014 zavedeno adresné zvaní cílové populace, kdy jsou občané pravidelně vyzýváni k účasti na screeningu a jejich odezva je následně vyhodno-

cována. Screening, který takto organizovaně zasahuje celou cílovou populaci, nazýváme populační.

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

## 2.2 Novinky ve screeningu KRK v ČR

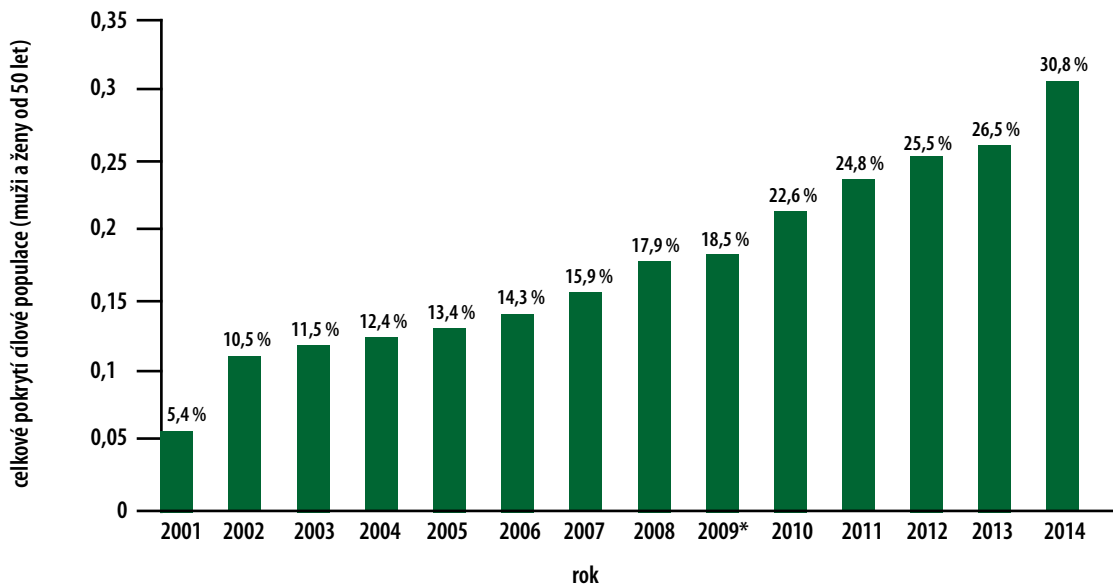
### 2.2.1 Populační screening

Ani sebelepší preventivní program není funkční, pokud se do něj nezapojí cílová skupina občanů. V roce 2013, po zavedení imunochemických testů na okultní krvácení do stolice, screeningové koloskopie a po zapojení ambulantních gynekologů, došlo k nárůstu pokrytí cílové populace na 26,5 % (graf 2.1). Šlo o dosud nevyšší zájem o screeningový program, nicméně pro signifikantní změnu incidence a mortality KRK je nezbytná účast minimálně 45 % (optimálně až 65 %) cílové populace [4]. V lednu 2014 tedy došlo k zavedení státem organizovaného adresného zvaní k účasti na screeningu KRK, nádorů hrdla děložního a nádorů prsu u žen. Odesílání pozvánek je

koordinováno Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s plátcí zdravotní péče a s odbornými lékařskými společnostmi. Pojištěnec ve věku 50–70 let je zván k účasti na kolorektálním screeningu, pokud splňuje následující požadavky: nebyl léčen pro KRK, neabsolvoval v posledních 3 letech TOKS či v posledních 5 letech preventivní koloskopii, nebyl u něj v minulosti (či minimálně v posledních 4 letech) vykázán terapeutický endoskopický či chirurgický výkon, nebyl léčen pro KRK a je pojištěncem dané zdravotní pojišťovny alespoň 4 roky. Pokud se zvaný pojištěnec do screeningu nezapojil (nebyl u něj vykázán příslušný screeningový kód), je zván opakovaně.

### Výsledky populačního screeningu v ČR

Během prvního roku působení populačního screeningu KRK bylo osloveno 1 500 897 jedinců, tedy 52,7 % cílové populace. Na pozvánku do screeningového programu zareagovala téměř pětina osob (17,3 %) absolvováním TOKS či screeningové koloskopie (graf 2.2). V druhé polovině roku 2014 obdrželo 95 097 pojištěnců druhý zvací dopis, na základě kterého se více než desetina (11,8 %) dostavila k vyšetření. Zavedením institutu adresného zvaní došlo k vzestupu pokrytí cílové populace o 4,3 % oproti roku 2013 a bylo dosaženo účasti 30,8 %. Mezi lety 2013



Údaj stanoví podíl osob v cílové populaci (3 955 968 osob v roce 2014), které podstoupily test na okultní krvácení do stolice během doporučeného intervalu.

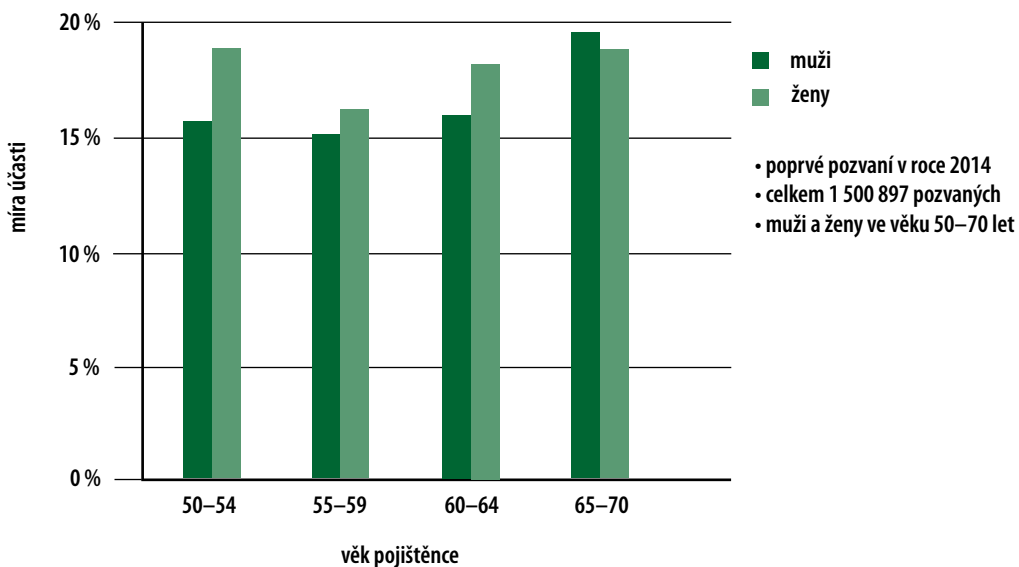
\* Od roku 2009 je pro věkovou skupinu 50–54 let uvažován jednoletý screeningový interval.

**Graf 2.1** Pokrytí cílové populace screeningem v letech 2001–2014 (zdroj: IBA MUNI, zdroj dat NRC)

a 2014 byl dále zaznamenán nárůst vyšetření TOKS o 30 % a preventivních koloskopí o 11 % (tab. 2.2). Zároveň došlo k prodloužení průměrné čekací doby na koloskopii, která v současné době činí 7 týdnů. Díky adresnému zvaní bylo v roce 2014 detekováno

o 42 % více adenomů a o 20 % více karcinomů než v předchozím roce.

Tabulka 2.3 shrnuje výsledky screeningového programu v ČR od zavedení on-line sběru individuálních dat v roce 2006 do března 2016. Polská studie prokázala spojitost mezi adenoma detection rate



Celková míra účasti: 17,3% (je považována účast na TOKS nebo kolonoskopii)

Na pozvání na screening kolorektálního karcinomu zareagovala téměř pětina osob. U mužů lépe reagují starší pojištěnci.

**Graf 2.2** Adresné zvaní, poprvé pozvaní pojištěnci v roce 2014 (zdroj: IBA MUNI)

**Tab. 2.2** Screening KRK v ČR: přehled exportovaných dat za rok 2014 a srovnání s předchozími roky (zdroj: IBA MUNI)

Zdravotní výkon	Počet výkonů				
	rok 2011	rok 2012	rok 2013	rok 2014	2014 vs. 2013
screeningový test na okultní krvácení do stolice	527 470	553 141	574 108	744 015	+30 %
celkem koloskopická vyšetření	222 270	225 747	235 016	263 060	+11 %
• TOKS + koloskopie	13 800	15 833	17 499	23 365	+34 %
• screeningová koloskopie	4 323	4 283	4 999	9 236	+85 %
• diagnostická koloskopie (vč. neúplných)	204 147	205 631	213 518	230 459	+8 %
endoskopické polypektomie	43 300	45 820	50 695	59 551	+17 %
endoskopická mukózní resekce	2 396	2 625	3 298	4 202	+27 %
rektoskopie	43 721	41 922	39 798	41 356	+4 %
další výkony stanovení okultního krvácení	72 390	79 072	76 415	105 288	+38 %
<b>celkem</b>	911 547	948 327	980 330	1 217 472	

(ADR – podíl pacientů, u kterých byl diagnostikován adenomový polyp) konkrétního endoskopisty a rizikem intervalového karcinomu. ADR by nemělo být nižší než 20 % [5]. V českém screeningovém programu dochází každoročně ke zlepšení tohoto indikátoru kvality. V roce 2015 bylo dosaženo ADR 29,5 % u screeningové a 41,2 % u TOKS pozitivní koloskopie.

## 2.2.2 Vliv screeningu na epidemiologická data

Po zavedení screeningového programu došlo k poklesu standardizované mortality o 28 % a standardizované incidence o 8 % (incidence vzrostla o 11 %) oproti předscreeningovému období (tab. 2.4). Tento trend s sebou přináší dramatický nárůst pacientů s anamnézou kolorektálního karcinomu (+55,3 % mezi lety 2002–2012), které je třeba mj. koloskopice-

ky dispenzarizovat. Podíl pokročilých onemocnění byl po zavedení screeningu redukován jen o 4 %, což může být způsobeno stále limitovanou účastí cílové populace.

Tato epidemiologická data jsou důkazem efektivního screeningu KRK v ČR, nicméně na poklesu mortality se podílí mj. i komplexní onkologická a podpůrná léčba. Zvýšení incidence by mohlo odrážet stárnutí populace.

## 2.3 Budoucnost screeningu KRK

### 2.3.1 Screeningové metody

Mezi hlavní výzvy screeningového programu patří navýšení účasti cílové populace. Cest k úspěchu

**Tab. 2.3** Výsledky screeningového programu v období 2006 až březen 2016 (zdroj: Registr screeningu KRK)

	Rok	Koloskopie	Adenomy	Podíl (ADR, %)	Karcinomy	Podíl (%)
TOKS + koloskopie	2006	5 321	1 576	29,6	335	6,3
	2007	5 675	1 635	28,8	337	5,9
	2008	7 457	2 368	31,8	445	6,0
	2009	11 710	3 780	32,3	598	5,1
	2010	18 328	6 234	34,0	828	4,5
	2011	20 131	7 139	35,5	734	3,6
	2012	21 135	7 803	36,9	777	3,7
	2013	21 971	8 762	39,9	818	3,7
	2014	28 811	11 788	40,9	959	3,3
	2015	25 064	10 322	41,2	860	3,4
	2016*	3 467	1 132	32,7	84	2,4
	<b>celkem</b>	169 070	62 539	37,0	6 775	4,0
Screeningová koloskopie	2009	1 362	345	25,3	24	1,8
	2010	4 399	1 076	24,5	43	1,0
	2011	4 577	1 162	25,4	42	0,9
	2012	4 495	1 145	25,5	35	0,8
	2013	4 967	1 363	27,4	49	1,0
	2014	9 296	2 614	28,1	81	0,9
	2015	11 638	3 437	29,5	90	0,8
	2016*	1 576	375	23,8	4	0,3
	<b>celkem</b>	42 310	11 517	27,2	368	0,9
<b>Celkem</b>	211 380	74 056	35,0	7 143	3,4	

\* průběžné výsledky za březen 2016

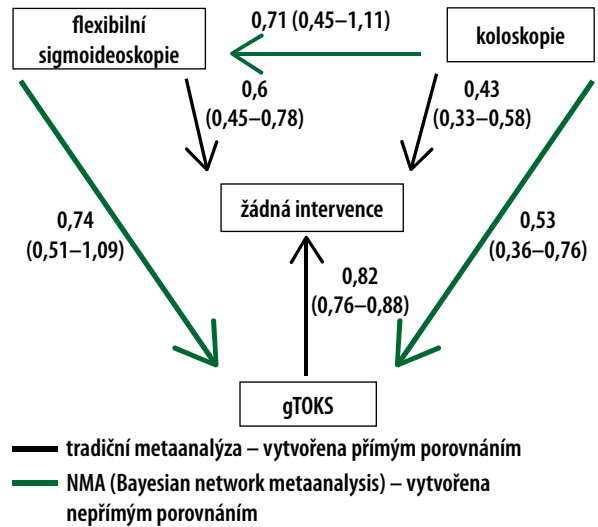
**Tab. 2.4** Srovnání předscreeningového období 1995–1999 s recentním obdobím 2009–2013 v základních epidemiologických charakteristikách (zdroj: IBA MUNI, zdroj dat NOR ČR)

	Období	ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20)
Incidence (na 100 000)	1995–1999	69,1
	2009–2013	76,8
	<b>změna</b>	11 %
Standardizovaná incidence ASR (E)	1995–1999	95,2
	2009–2013	87,6
	<b>změna</b>	–8 %
Mortalita (nad 100 000)	1995–1999	42,5
	2009–2013	37,4
	<b>změna</b>	–12 %
Standardizovaná mortalita ASR (E)	1995–1999	62,1
	2009–2013	45
	<b>změna</b>	–28 %
Podíl pokročilých onemocnění	1995–1999	55 %
	2009–2013	51 %
	<b>rozdíl</b>	–4 %

je hned několik: zvýšení akceptability a senzitivity vyšetření, modifikace dosavadních screeningových metod či využití metod nových.

Dosavadní screeningové metody se neustále vyvíjejí. V ČR již dochází k postupné náhradě guajakových TOKS imunochemickými. Důvodem je vyšší senzitivita a specifita FIT pro adenomy i KRK, vyšší akceptabilita cílovou populací a možnost nastavení cut-off s ohledem na věk a pohlaví jedince [6]. Dalším krokem by mohlo být zavedení tzv. kombinovaných fekálních testů, které detekují lidský hemoglobin a zároveň abnormální DNA ve stolici. Kombinované testy se vyznačují vyšší senzitivitou (92,3 % vs. 73,8 % FIT), ale zatím nižší specifitou (86,6 % vs. 94,9 % FIT) [7].

Kapslová koloskopie (KK) druhé generace, se senzitivitou a specifitou pro diagnostiku kolorektální neoplazie (88 %, resp. 99 %), se zdá být další přijatelnou screeningovou metodou pro cílovou populaci [8]. V irské prospektivní studii byla kolonická kapsle použita u screeningové populace s pozitivním FIT. Tento druhý „filtr“ snížil nutnost koloskopie o 71 % [9]. V současné



**Graf 2.3** Porovnání screeningových metod z hlediska vlivu na redukci mortality KRK (podle [10])

době probíhají dvě randomizované studie zkoumající využití CT kolonografie v první linii screeningu KRK v porovnání s FIT a s flexibilní sigmoidoskopií.

Dle recentní metaanalýzy jsou všechny nejčastěji užívané screeningové modalitty efektivní v redukci kolorektální mortality. Koloskopie snižuje mortalitu na KRK o 57 %, flexibilní sigmoidoskopie o 40 % a gTOKS o 18 % v porovnání s nulovou intervencí. Vzájemné porovnání screeningových metod z hlediska redukce KRK mortality shrnuje graf 2.3 [10].

### 2.3.2 Individuální riziko KRK

Další zvažovanou inovací screeningového programu je stratifikace cílové populace do skupin dle pravděpodobnosti vývoje kolorektální neoplazie. Za cílovou populaci i zde považujeme bezpříznakové jedince s „běžným“ rizikem vzniku KRK, tedy jedince, kteří nespĺňují kritéria pro vysokorizikovou skupinu (tab. 2.1).

V polské retrospektivní studii Kaminski et al. určili pět nezávislých rizikových faktorů pro pokročilou kolorektální neoplazii u screeningové populace ve věku 40–66 let (věk, pohlaví, rodinná anamnéza KRK, nikotinismus, BMI – body mass index). Na jejich základě vytvořili osmistupňové skóre pravděpodobnosti detekce pokročilé kolorektální neoplazie (tab. 2.5). Skóre by mělo zvýšit povědomí o riziku KRK a pomoci lékařům motivovat pacienty k participaci na screeningovém programu. Pravděpodobnost detekce pokročilé KRK neoplazie je u jedince s v-

sledným skóre 0 pouze 1,32 %. Při dosaženém skóre 7–8 se však relativní riziko zvýší na 19,12 % [11]. Z recentních publikací vyplývá, že pacienti s metabolickým onemocněním, zejména diabetici 2. typu a pacienti s ICHS, mají vyšší riziko vzniku kolorektální neoplazie [12], což potvrzují i předběžné výsledky (1500 jedinců) české multicentrické prospektivní studie [13]. V cílové skupině jedinců s metabolickým rizikem byl zaznamenán dvojnásobný výskyt pokročilého adenomu v porovnání se zdravou kontrolní skupinou. Shodný vztah však překvapivě platil i ve věkové skupině 45–54 let. Výsledek české studie nutí k úvaze o posunutí věkové hranice jednostupňového screeningu kolorektálního karcinomu u jedinců s metabolickým rizikem na 45 let [14].

Nově zmiňovaným rizikovým faktorem je i přítomnost pokročilého adenomu u sourozence. Dle studie

**Tab. 2.5** Skóre pravděpodobnosti detekce pokročilé kolorektální neoplazie (podle [11])

Věk (roků)	Skóre
40–49	0
50–54	1
55–59	2
60–66	3
Rodinná anamnéza KRK	
negativní	0
1 příbuzný 1. stupně s KRK, věk $\geq$ 60 let	1
1 příbuzný 1. stupně s KRK, věk $<$ 60 let	2
2 příbuzní 1. stupně s KRK	2
Pohlaví	
žena	0
muž	2
Nikotinismus (krabičko-roky)*	
0	0
$<$ 10	0
10 až 19	1
$\geq$ 20	1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
$<$ 25	0
25–29	0
$\geq$ 30	1

\* bez ohledu na aktuální kuřácký status, krabičko-roky = počet krabiček cigaret/den  $\times$  roky aktivního nikotinu

z Hongkongu mají sourozenci jedinců se zachyceným pokročilým adenomem na screeningové koloskopii 6 $\times$  vyšší riziko pokročilého adenomu než sourozenci pacientů s normální screeningovou koloskopií [15]. Úprava programu dle individuálního rizika vzniku sporadického KRK se zdá být tou správnou cestou, po které se screeningový program v budoucnu vydá.

## Závěr

Efektivita screeningu KRK závisí na dostatečné účasti cílové populace. Již v prvním roce po zavedení adresného zvaní došlo k nárůstu počtu screeningových výkonů a zvýšení detekce kolorektální neoplazie. Výhledově předpokládáme zavedení méně invazivních screeningových metod a modifikaci screeningového programu dle individuálního rizika kolorektální neoplazie.

## Souhrn

Národní program screeningu kolorektálního karcinomu (KRK) v České republice, zavedený v roce 2000, prochází kontinuálním vývojem. Aktuálně jsou jeho základními nástroji imunochemické testy na okultní krvácení do stolice s následnou koloskopií v případě jejich pozitivitu a screeningová koloskopie. Zavedením cíleného adresného zvaní v lednu 2014 došlo ke zvýšení účasti cílové populace na 30,8 %. Ač je aktuální účast na screeningu oproti optimu zhruba poloviční, došlo po spuštění screeningového programu k prokazatelnému poklesu standardizované incidence a mortality KRK. V budoucnu lze očekávat úpravu programu dle individuálního rizika vzniku KRK a zpřístupnění i dalších miniinvazivních metod.

## Literatura

1. FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., ERVIK, M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Dostupné z <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13/12/2014.
2. CONTEDEUCA, V., SANSONNO, D., RUSSI, S., et al. Precancerous colorectal lesions (Review). *Int J Oncol*, 2013, 43, p. 973–984.
3. SMITH, RA., COKKINIDES, V., BRAWLEY, OW. Cancer screening in the United States, 2008: a review