**Nádory trávicího traktu**

**Nádory jícnu**

**1) Benigní nádory jícnu**

- Mezenchymální nádory (leiomyom, fibrom, lipom) - vyrůstají ve stěně jícnu.

- Klinický obraz - asymptomatický, méně často krvácení, dysfagie.

**2) Maligní nádory**

- RF - horká, kořeněná strava (spinocelulární karcinom), alkohol, nikotin, nitrosaminy společně s obezitou (i pro adenokarcinom).

- Prekanceróza u adenokarcinomu je Barrettův jícen, struktury jícnu po poleptání, častěji se vyskytuje u achalázie jícnu.

- Klinický obraz - dysfagie, váhový úbytek, regurgitace, plicní komplikace s prorůstání - např. chrapot.

- Diagnostika - endoskopie s výceetážovou biopsií, CT vyšetření.

- Terapie - chirurgická léčba (resekce jícnu s lymfadenektomií a náhrada jícnu tubulizovaným žaludkem nebo transpozicí tlustého střeva), chemoterapie a radioterapie u inoperabilních, paliativní terapie (zavedení metalického stentu k udržení průchodnosti jícnu, PEG atd.).

**Nádory žaludku**

**1) Žaludeční polypy a benigní nádory**

* Nádorové (adenom, karcinom)
* Hamartomy
* Zánětlivé
* Polypy epitelové (ve většině) nebo mezenchymové (10% leiomyom, neurofibrom)

**Benigní epitelové polypy**

* Fokální foveolární hyperplazie (hyperplastický polyp) - souvisí s žaludeční aftou, dosahuje velikosti hrachu.
* Hyperplaziogenní polyp - hyperplazie s částečnou adenomatózní komponentou.
* Adenomy - maligní potenciál

**2) Zhoubné nádory žaludku - karcinom žaludku**

- Etiopatogeneze: kancerogeny - nitrosamini vznikající z nitritů, polycyklické uhlovodíky (benzpyren), aflatoxin (mykotoxin). Genetické faktory. Krevní skupina A. Helicobacter pylori - výchozím bodem je helikobakterová gastritida, vede k atrofii a intestinalni metaplazii.

- Klasifikace - časná rakovina - maligní buňky jsou omezeny na sliznici nebo submukózu, pokročilá rakovina - proniká do svaloviny, serózy a ev. do okolí.

- Intersticiální typ - v terénu atrofické gastritidy s intersticiální metaplázií (tumor vyššího věku).

- Difuzní typ - vzniká bez výraznější gastritidy a u mladších lidí.

- Klinické obtíže - netypické obtíže, karcinom kardie - dysfagie. Špatná prognóza je metastaticky zvětšena uzlina nad levým klíčkem - Virchowova uzlina.

- Diagnostika - gastroskopie s biopsií (více vzorků - vyšší jistota). Každý žaludeční vřed musí být biopticky verifikován a sledován do zhojení (kontrola za 6 měsíců od zhojení). UZ břicha (meta v játrech ?). Endoskopická sonografie. Laboratorní nálezy - anémie, hypoalbuminémie, zvýšené globuliny alfa, pozitivní okultní krvácení, achlorhydrie.

- Prognóza - zvýšená exprese p53 předpovídá špatnou prognózu. Dochází k metastazování lymfatickou cestou do přilehlých a vzdálenćh uzlin, hematogenně do jater.

- Terapie - operace (subtotální resekce žaludku) a adjuvantní chemoterapie.

**Nádory tenkého střeva**

- Vzácné, maligní nádory (adenokarcinomy, karcinoidy, neuroendokrinní nádory, lymfomy, GIT stromální nádory).

**Lymfomy tenkého střeva**

- Extranodulární non-Hodgkinské lymfomy vycházející z lymfatické tkáně (MALT - mucosal associated lymphatic tissue) - nejmohutnější je v distální části tenkého střeva (Peyerových plátů) a jde většinou o B-buňky. T-buňky asociované lymfomy jsou spojeny s déletrvající celiakií, zvláště tzv. refrakterní celiakie II. typu.

**Adenokarcinom**

- RF - déletrvající celiakie, Crohnova nemoc, vrozené polypózní syndromy (familiární adenomatóza).

- Klinický obraz - recidivující subileózní stavy, chronické krvácení do trávicí trubice.

- Diagnostika - enteroskopie s histologickou verifikací. Prognóza není příznivá - diagnostika je pozdní.

**Neuroendokrinní nádory**

**Karcinoid tenkého střeva**

- Klinický obraz - neurčité bolesti břicha a hubnutí (ischemizace střeva při prorůstáním nádoru) a karcinoidový syndrom (syndrom serotoninismu) - vazomotorické projevy (flush) s GIT hypermobilitou (křečovité bolesti břicha s průjmem), bronchospasmus a hypotenze.

- Terapie - chirurgická, podávání analoga somatostatinu.

**Kolorektální karcinom**

- **Benigní nádory** vychazejí z žlázového epitelu sliznice **(adenomy) - tubulární, tubulo-vilózní, vilózní.** Podle stupně dysplazie se dělí na adenomy s **nízkou (low grade) a vysokou (high grade = carcinoma in situ, nepřesahuje bazální membránu) dysplazií.**

- **Kolorektální karcinomy** (KRK) jsou **adenokarcinomy**, které vznikají ze žlázek sliznice tračníku a konečníku, nepatří k nim nádory anální oblasti (řiti), což jsou většinou **spinocelulární karcinomy.**

**Etiologie**

- Sporadická onemocnění bez rodinné zátěže. Hereditárně podmíněných forem je 5−10 %.

- RF - obezita, nízká fyzická aktivita, jídelníček s vysokým zastoupením červeného masa, živočišných tuků a uzenin a dieta s nízkým zastoupením vlákniny, kouření a alkohol.

- Jednoznačným rizikem jsou adenomové polypy v tlustém střevu a polypektomie prováděné při kolonoskopiích z jakékoliv indikace riziko vzniku KRK snižují.

- Chronická zánětlivá onemocnění střeva jako je ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc jsou také spojena s vyšším rizikem KRK.

- Radioterapie na oblast dutiny břišní pro nádory dětského věku a na oblast pánve pro karcinom prostaty v dospělosti zvyšuje riziko vzniku KRK také.

**Hereditárně podmíněné formy kolorektálního karcinomu**

**- Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) − Lynchův syndrom** je autozomálně dědičné onemocnění. Jde o komplexní syndrom, kdy kromě nádorů střeva vznikají také nádory žaludku, tenkého střeva, žlučových cest, močového ústrojí, endometria, melanomy, lymfomy a nádory mozku. Incidence je 1 : 1000 – 1 : 2000, penetrace dosahuje až 75 %

**- Syndrom familiární adenomatózní polypózy (FAP)** je autozomálně dominantně dědičný s incidencí asi 1 : 8 000 a penetrací až 100 %. Výskyt stovek až tisíců adenomatózních polypů v tlustém střevě, v mladším věku je polypů méně. Pravděpodobnost vzniku KRK je prakticky jistá.

**Epidemiologie**

- V roce 2016 byla incidence KRK v ČR 74/100 000 obyvatel a mortalita 35/100 000 obyvatel (jsme na předních místech světa).

**Průběh a prognóza**

- Při svém růstu postupně prorůstá celou stěnou střeva, metastazuje do regionálních uzlin, později typicky do jater, běžně také do plic a neregionálních uzlin.

- Medián přežití pacientů s metastatickým onemocněním v celkově dobrém stavu, kteří jsou schopni intenzivní protinádorové léčby, se pohybuje kolem 24–30 měsíců.

- Pokud jsou metastázy kompletně resekovány, je šance na dlouhodobou kompletní

remisi, která se může rovnat uzdravení.

**Klinický obraz**

- Dlouhodobější změna charakteru stolice projevující se průjmem, zácpou, pocitem nedokonalého vyprázdnění nebo opakovaným nucením na stolici, rektálním syndrome.

- Stužkovité zúžení stolice je typické pro nádory konečníku.

- Příměs krve ve stolici a posléze sideropenická anémie.

- Porucha pasáže může vyústit v obstrukční ileus.

- Váhový úbytek.

- U nádoru v pravé polovině tlustého střeva - sideropenická a mikrocytární anémie

- U nádorů v levé polovině střeva - manifestní krvácení a poruchy pasáže, střídání průjmu a zácpy.

- U nádorů v rektu - tenezmy (nucení na stolici a posléze odchod velmi malého množství stolice, či jen hlenu a krve.

**Screening**

- Screeningový program kolorektálních karcinomů je zaměřen na asymptomatické jedince, kteří nejsou ve vyšším riziku onemocnění. Pro jedince od 50 let do 54 let je určen test na okultní krvácení, který je prováděn jedenkrát ročně. Při pozitivitě testu je indikovaná kolonoskopie. V 55 letech je možnost volby, a to buď opakovaně vyšetřovat test na okultní krvácení 1× za 2 roky nebo lze zvolit screeningovou kolonoskopii. Při negativním kolonoskopickém nálezu je další preventivní vyšetření indikováno za 10 let.

**Diagnostika**

- Klinické vyšetření je cíleno na vyšetření břicha (hepatomegalie, jiné rezistence, ascites, peristaltika) a digitální vyšetření konečníku per rectum.

- Kolonoskopie + biopsie suspektních útvarů, ev. terapie (polypektomie, ošetření argon plasma koagulací-APC či technika mukosektomie).

- V rámci stagingového vyšetření nádorů tračníku - CT hrudníku, břicha a pánve.

- Vyšetření krevního obrazu a základních biochemických parametrů, nádorových markerů CEA a Ca 19−9.

- Pro léčbu metastatického onemocnění je důležité molekulární vyšetření nádorové tkáně, jde o zjištění stavu onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF a stav MMR.

**Klinické stádium - TNM klasifikace**

- Časné stadium (I. a většina pacientů II. stadia), kdy je dostatečným terapeutickým výkonem radikální odstranění nádoru chirurgicky, případně endoskopicky.

- III. klinické stadium je charakterizováno postižením regionálních uzlin.

- IV. klinickém stadium jsou přítomny vzdálené metastázy.

**Terapie**

- Každý polyp v oblasti tlustého střeva a konečníku musí být radikálně endoskopicky odstraněn.

- Chirurgické léčby nádorů tračníku je široká resekce postiženého segmentu střeva včetně regionálních lymfatických uzlin.

- U lokálně pokročilejších nádorů rekta se před operací používá neoadjuvantní radioterapie v kombinaci s chemoterapií (většinou kapecitabin) nebo radioterapie samotná. Cílem této léčby je snížit riziko lokálních recidiv po operaci, při regresi nádoru se také zvyšuje šance na provedení resekce konečníku s anastomózou bez nutnosti amputace konečníku a trvalé stomie.

- Ve III. klinickém stadiu je po resekci nádoru vhodná adjuvantní chemoterapie (5-fluorouracil/leukovorin nebo kapecitabin, oxaliplatina). Cílem adjuvantní chemoterapie je snížit riziko relapsu onemocnění.

- IV. klinické stádium - rozpoznat, kdy jsou metastázy radikálně chirurgicky odstranitelné. Týká se to především metastáz jaterních a plicních. Pacient po resekci metastáz má mnohem lepší prognózu než bez resekce, má šanci na dlouhodobou – trvalou kompletní remisi onemocnění. Ke zničení metastáz lze použít různé ablační techniky jako je radiofrekvenční ablace (RFA) nebo mikrovlnná ablace (MWA), případně embolizační techniky pro léčbu jaterních metastáz.

- U většiny pacientů s metastatickým KRK jde o léčbu paliativní, cílem je prodloužení života při zachování jeho kvality. Základem léčby je protinádorová farmakoterapie. Běžně používané režimy chemoterapie obsahují kombinace fluoropyrimidinu (5-fluorouracil i.v. nebo kapecitabin p.o.) a oxaliplatiny nebo irinotekanu (oba léky i.v.). Účinnost chemoterapie zvyšuje cílená (biologická) léčba. Běžně se používají antiangiogenní léky namířené proti novotvorbě cév v nádoru (bevacizumab, aflibercept, méně často ramucirumab).

**Nádory jater**

**Primární nádory jater benigní**

**1) Hemangiom** - 5% veškeré populace, od několika milimetrů až po 1 a více centimetrů. Většinou bývá asymptomatický, význam má v podobě krvácení po jaterní punkci či traumatu. diagnostika - UZ, při nejasnostech CT.

**2) Jaterní adenom** - benigní nádor vycházející z hepatocytů. RF - perorální kontraceptiva a anabolické steroidy. Asymptomatický náhodný nález. Maligní zvrhnutí je raritní. Riziko je ruptura po úrazu, pokud je adenom lokalizovaný na povrchu jater.

**3) Fokální nodulární hyperplazie** - ložiskový proces hlavně u mladých žen užívající perorální kontraceptiva. Někdo zařazuje do hamartomů.

**Primární nádory jater maligní**

**1) Hepatocelulární karcinom - HCC**

**Epidemiologie**

- Incidence v ČR je 7/100 000 obyvatel/rok, vrchol kolem 70 roku, muži častěji než ženy.

- Predisponující faktory - obecně jaterní cirhóza, hepatitidy B a C, expozice aflatoxinů (produkuje plíseň rod Aspergillus), genetická hemochormatóza, pozdní kožní porfyrie.

- Většinou začíná v cirhotických játrech.

**Klinické projevy**

- Zhoršení základního jaterního onemocnění, tedy nejčastěji cirhózy.

- Tuhá hepatomegalie a ascites.

**Diagnostika**

- UZ - v cirhotických játrech obtížné, CT - rozsah a počet ložisek (často totiž vzniká multifokálně).

- Elevace alfa-fetoproteinu v séru (může sonografickému nálezu předcházet).

- Cílená jaterní biopsie.

- Před chirurgickým výkonem se provádí angiografie.

- Časté jsou paraneoplastické syndromy - většinou laboratorního rázu (polyglobulie, hypoglykémie, hyperkalcémie, hypercholesterolémie, karcinoidový syndrom).

**Terapie**

- Řídí se dle tzv. **Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikací**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Stage | Název | Nález | C-P | Léčba |
| **0** | velmi časný | 1 ložisko do 2 cm, bez vaskulární invaze | A | Resekce, transplantace, lokální ablace |
| **A** | časný | 1 ložisko nad 2 cm nebo max. 3 ložiska do 3 cm | A-B | Transplantace, ablace, ethanolizace |
| **B** | středně pokročilý | Víceložiskové asymptomatické nádory | A-B | Chemoembilizace, sorafenib |
| **C** | pokročilý | Vícečetná ložiska, invaze do cév, mimojaterní šíření | A-B | Sorafenib |
| **D** | terminální | Mnohočetná ložiska, závažná klinika | C | Podpůrná |

- Stádia A + B = radikální terapie - resekce nebo transplantace jater (ta se řídí milánskými kritériemi - 1 nádorové ložisko do 5 cm a bez prorůstání do velkých cév, nebo více ložisek a každé musí být menší 3 cm).

- Neoperabilní nádor - zmenšení masy nádoru zlepšuje prognózu:

- Cílená aplikace absolutního etanolu do nádoru

- Transarteriální chemoembolizace s využitím cytostatik

- Radioembolizace a radiofrekvenční embolizace.

- Dále lék prodlužující přežití - multikinázový inhibitor sorafenib (Nexavar).

- Prevence - očkování proti Hepatitidě B, úspěšná léčba hepatitidy C

**2) Vzácné nádory**

* **Angiosarkom** - vysoce maligní, 3. nejčastější zhoubný nádor v dětském věku, objevuje se do 3. let, častěji chlapci. Vychází z neúplně diferencovaných prekurzorů hepatocytů.
* **Hemangiosarkom** - vzácný nádor v 6. a 7. dekádě, hlavně ženy. Susp. po expozici arsenem nebo vinylchloridem.

**Sekundární nádory jater**

- 40-50% mimojaterních nádorů metastazuje do jater (díky dvojímu cévnímu zásobení a fenestraci sinusoidů - usnadňuje usídlení jater maligními elementy) - nejčastěji avšak nádory z oblasti splanchniku (kolorektální karcinom, karcinom slinivky a žaludku, karcinoid), bronchogenní karcinom, karcinom prsu, maligní melanom atd. Játra jsou dále postižena infiltrací maligními elementy při hematologických onemocnění - lymfomy, leukémie.

**Nádory žlučníku**

**Karcinom žlučníku**

- vysoce maligní nádor se špatnou prognózou. Je často asymptomatický, časně metastazuje a šíří se rychle per continuitatem do jater a okolních tkání.

- RF - porcelánový žlučník, obezita hlavně abdominálního typu, více ženy, u 0.5% pacientům s cholecystitidou se vyvine karcinom žlučníku (je souvislost, ale ne na plošné provádění CHCE), kongenitální cysty a polypy, infekce s Salmonella typhi.

**Klinický obraz**

- Často asymptomatický, náhodný nález.

**Diagnostika**

- Anémie, leukocytóza, zvýšená aktivita jaterních enzymů, ikterus je pozdní a velmi nepříznivý znak.

- Nádorové markery - CEA, Ca 19-9 (nespecifické).

- Zobrazovací metody - CT, MRCP.

**Terapie** - chirurgická, recidivy jako karcinomatóza peritonea, nebo metastázy v játrech či uzlinách, adjuvantní chemoterapie nepomáhá. Celkově je terapie nedostačující.

**Cholangiokarcinom = cholangiogenní karcinom**

- Vyrůstá z epitelu žlučových cest a dělí se tedy na extrahepatální a intrahepatální karcinom. ⅔ extrahepatálních karcinomů vznikají v blízkosti jaterního hilu (Klatskinův tumor) a ⅓ v oblasti distálního choledochu. Časně metastazuje.

- Histologický adenokarcinom.

- RF - Caroliho nemoc, primární sklerotizující cholangitida, cysty choledochu, chronická infekce Salmonella typhi.

**Klinický obraz**

- Intrahepatální cholangiokarcinom - bolest břicha a celkové projevy jako kachexie a nevolnost.

- Extrahepatální cholangiokarcinom - bezbolestný ikterus.

- Prvním příznakem může být cholangitida.

**Diagnostika**

- UZ, CT, ERCP, endosonografie

- onkomarkery nespecifické - Ca 19-9 a někdy CEA, Ca 125

**Terapie**

- Chirurgická - odstranění tumoru (extirpace úplná - kurativní, neúplná - paliativní) a obnovení drenáže (pomocí bilioenterální anastomózy).

- Transplantace jater pouze u některých forem hilového cholangiokarcinomu bez PSC.

- Paliativní terapie - fotodynamická léčba (aplikace fotosenzitivních látek a posléze lokální ozáření laserovým difuzérem), endoprotézy (zajištění drenáže žluže).

**Nádory pankreatu**

- Adenokarcinom - 96%

- Cystické tumory

- Neuroendokrinní tumory

- Lymfomy a metastázy

**Karcinom pankreatu = Duktální adenokarcinom**

**Epidemiologie**

- Incidence v ČR - 18,1 u mužů a 16,7 u žen. Jde o nádor staršího věku, většina případů je diagnostikována v 6.– 8. decéniu.

**Rizikové faktory**

- RA, **chronická pankreatitida (5-15x vyšší riziko), kouření,** nadměrný příjem tuků, expozice dehtu a benzinu.

- Hereditární formy - mutace genu BRCA1 a BRCA2, Peutz-Jeghersův syndrom, Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza, syndrom familiárního melanomu.

**Klinický obraz**

- Lokalizace v hlavě pankreatu - bezbolestný obstrukční ikterus

- Při postižení těla či kaudy pankreatu je nádor často diagnostikován v lokálně pokročilém stadiu, kdy prorůstá do žaludku, tračníku, levé nadledviny, ledviny a/nebo magistrálních cév.

- Lokalizace v kaudě - bolest v oblasti bederní páteře.

- Progresivní váhový úbytek.

- DM

- Migrující tromboflebitida.

**Klasifikace**

- 73% hlava, 20% tělo, 7% ocas pankreatu.

**Diagnostika**

- Zobrazovací metody - UZ, CT nativ a s kontrastem (posouzení operability a resekability), MRCP, pozitronová tomografie PET.

- CT nález sporný, je nutné provedení CT či EUS navigované punkční biopsie tenkou jehlou (FNAB – fine needle aspiration biopsy).

- Nádorové markery - Ca 19-9, Ca 125.

**Terapie**

**1) Chirurgická operace**

* Kurativní metoda je resekce a v některých případech s adjuvantní chemoterapií. U tumoru hlavy pankreatu - hemipankreatoduodenektomie, u tumoru v těle či kaudě pankreatu - levostranná pankreatektomie spolu se splenektomií. Hemipankreatoduodenektomie je několikahodinový rozsáhlý výkon s perioperační mortalitou kolem 2 % a morbiditou blížící se 30%.
* V době diagnózy je ve více než 80 % případů nádor inoperabilní - nejčastější příčinou je metastatický rozsev (játra, peritoneum) a lokální pokročilost (prorůstání do magistrálních cév.
* Whippleova operace - resekce žaludku, duodenektomie, hemipankreatektomie.

**3) Léčba bolesti** - analgetická terapie, paliativní ozáření, gangliolýza.

**Cystické nádory pankreatu**

- Mohou se projevit atakou akutní pankreatitidy, dlouhodobými bolestmi břicha, nauzeou, zvracením, ztrátou váhy, ikterem. Ve více než 30 % případů jsou však asymptomatické. Specifikem je relativně dobrá prognóza. Nejčastěji se vyskytují následující histologické typy: **serózní cystadenom (SCA), mucinózní cystadenom (MCA), intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN) a jejich přechodné (borderline) a maligní varianty**

- Hlavním diferenciálně diagnostickým problémem při nálezu cystoidu pankreatu je rozlišení cystický tumor vs. pseudocysta

- Prognóza dobrá, terapie od sledování po resekce.

**Neuroendokrinní nádory pankreatu**

- Nefunkční (často klinicky němé) a funkční, projevující se klinickou symptomatologií odpovídající produkovanému hormonu.

- Nejčastěji diagnostikovanými funkčními tumory jsou gastrinomy a inzulinomy s incidencí kolem 1–4/1 000 000 za rok (další VIPom, glukagonom, somatostatinom jsou raritní).

**- Gastrinomů** může být prvním projevem Zollinger-Ellisonův syndrom (extrémní kyselá žaludeční sekrece, hyperplazie žaludeční sliznice, recidivující ulcerace v žaludku, duodenu i jejunu).

**- Inzulinomy** je typické Whipplovo trias (1. klinické příznaky hypoglykémie nalačno, 2. ústup klinických potíží po aplikaci glukózy, 3. hladina glykémie pod 2,8 mmol/l).

**Terapie**

- Chirurgická resekce. Pro praxi je důležitý fakt, že 90 % gastrinomů je maligních, na rozdíl od inzulinomů, kde je malignita zjištěna pouze v 10 % případů.