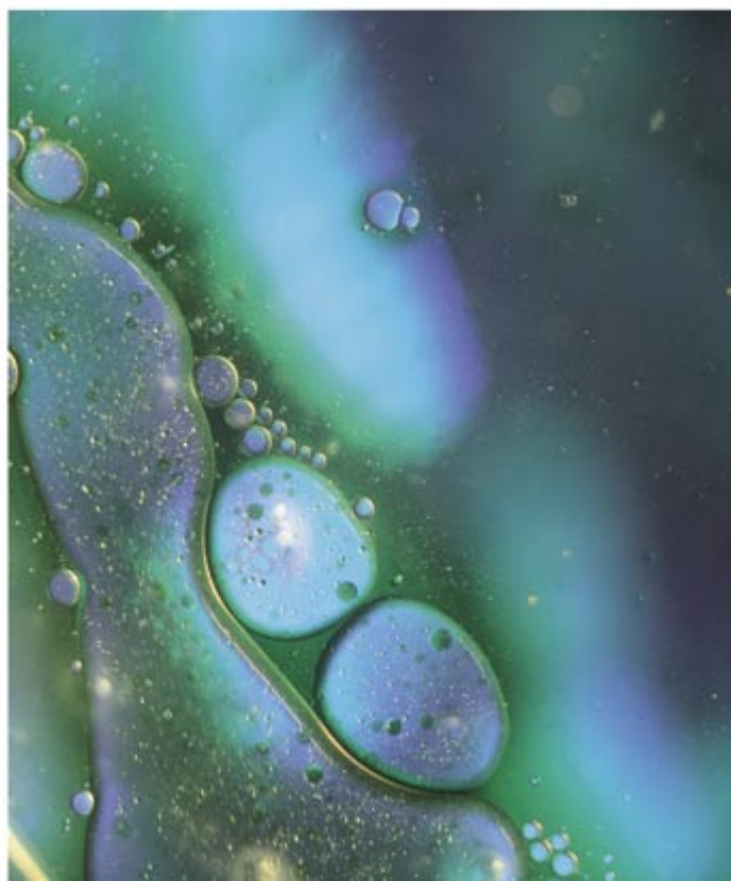


Vlastimil Válek, Zdeněk Kala, Igor Kiss a kolektiv

MALIGNÍ LOŽISKOVÉ PROCESY JATER

DIAGNOSTIKA A LÉČBA VČETNĚ
MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍCH METOD



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**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

MALIGNÍ LOŽISKOVÉ PROCESY JATER

Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod

Editoři:

Prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc.

Doc. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Kolektiv autorů:

MUDr. Šárka Bohatá; MUDr. Jaroslav Boudný, Ph.D.; MUDr. Lenka Foretová;
doc. MUDr. Roman Gál, CSc.; prof. Jean Gugenheim, M.D.; MUDr. Beata Hemmelová;
doc. MUDr. Petr Husa, CSc.; Antonio Iannelli, M.D.; prof. Daniel Jaeck, M.D.;
doc. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.; MUDr. Igor Kiss, Ph.D.; MUDr. Jarmila Klusáková;
MUDr. Mgr. Petr Kysela; Ségolène Lardenois, M.D.; prof. Osamu Matsui, M.D.;
MUDr. Marek Mechl, Ph.D.; Herwart Müller, M.D.; MUDr. Hana Nechutová;
MUDr. Jiří Ondrášek; PharmDr. Šárka Sedláčková; MUDr. Pavel Studeník;
MUDr. Ivana Svíženská, CSc.; MUDr. Tomáš Svoboda; MUDr. Jiří Tomášek;
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc.; MUDr. Dalibor Valík;
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.; prof. Jean-Christophe Weber, M.D.

Recenzenti:

Prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Prof. MUDr. Miloslav Duda, DrSc.

Prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.

Prof. MUDr. Miroslav Ryska, DrSc.

Doc. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

*Tato publikace byla vydána za podpory firem: BOSTON Scientific Česká republika s.r.o.;
JOHNSON & JOHNSON, s.r.o.; MERCK, spol. s r.o.; PFIZER spol. s r.o.;
PLIVA CZ s.r.o.; ROCHE s.r.o.; S.A.B. Impex.*

© Grada Publishing, a.s., 2006

Obrázky dodali autoři.

Cover Photo © profimedia.cz/CORBIS, 2006

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2672. publikaci

Odpovědná redaktorka PhDr. Viola Lyčková

Sazba a zlom Václav Juda

Počet stran 416

1. vydání, Praha 2006

Vytiskla tiskárna PBTisk, s.r.o.,

Prokopská 8, Příbram VI

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

Postupy a příklady v této 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.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0961-9

(tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6679-9

(elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Seznam autorů

MUDr. Šárka Bohatá

Radiologická klinika, FN Brno a LF MU v Brně

MUDr. Jaroslav Boudný, Ph.D.

Radiologická klinika, FN Brno a LF MU v Brně

MUDr. Lenka Foretová

Klinika komplexní onkologické péče, MOU Brno

Doc. MUDr. Roman Gál, CSc.

KARIM, FN Brno a LF MU v Brně

Prof. Jean Gugenheim, M.D.

Department of Liver Transplantation, Gastrointestinal and Laparoscopic Surgery. Archet 2 Hospital, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079, Nice, Cedex 3, France.

MUDr. Beata Hemmelová

Chirurgická klinika FN Brno a LF MU v Brně

Doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, FN Brno a LF MU v Brně

Antonio Iannelli, M.D.

Department of Liver Transplantation, Gastrointestinal and Laparoscopic Surgery. Archet 2 Hospital, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079, Nice, Cedex 3, France.

Prof. Daniel Jaeck, M.D.

Department of Visceral Surgery and Transplantation, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France.

Doc. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.

Chirurgická klinika, FN Brno a LF MU v Brně

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Oddělení klinické onkologie, FN Brno

MUDr. Jarmila Klusáková

I. PAÚ LF MU v Brně

MUDr. Mgr. Petr Kysela

Chirurgická klinika FN Brno a LF MU v Brně

Sékolène Lardenois, M.D.

Department of Visceral Surgery and Transplantation, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France.

Prof. Osamu Matsui, M.D.

Department of Imaging Diagnosis and Interventional Radiology, Division of Cardiovascular Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Japan.

MUDr. Marek Mechl, Ph.D.

Radiologická klinika, FN Brno a LF MU v Brně

Herwart Müller, M.D.

Department of Surgical Oncology, Carl von Hess – Hospital, Hammelburg, Germany

MUDr. Hana Nechutová

Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF MU v Brně

MUDr. Jiří Ondrášek

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

PharmDr. Šárka Sedláčková

Ústavní lékárna, FN Brno

MUDr. Pavel Studeník

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

MUDr. Ivana Svíženská, CSc.

Anatomický ústav, LF MU v Brně

MUDr. Tomáš Svoboda

Chirurgická klinika FN Brno a LF MU v Brně

MUDr. Jiří Tomášek

Oddělení klinické onkologie, FN Brno

Prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc.

Radiologická klinika FN Brno a LF MU v Brně

MUDr. Dalibor Valík

Biologický ústav, LF MU v Brně

Prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

Klinika komplexní onkologické péče, MOU Brno

Prof. Jean-Christophe Weber, M.D.

Department of Visceral Surgery and Transplantation, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France.

Obsah

Předmluva	13
1 Základy anatomie, histologie a embryologie jater	15
1.1 Základy anatomie, histologie a embryologie jater	15
1.2 Vývoj jater	15
1.3 Povrchová anatomie jater	16
1.4 Segmenty jaterní tkáně	17
1.5 Stavba jater	20
1.6 Jaterní hvězdíkovité buňky	20
1.6.1 Chronické onemocnění jater a hvězdíkovité buňky	21
1.6.2 Portální hypertenze a hvězdíkovité buňky	22
1.6.3 Nádory v jaterním parenchymu a hvězdíkovité buňky	22
1.7 Intrahepatické žlučové cesty	22
1.8 Průtok krve játry	22
1.9 Variace jaterních cév	23
1.10 Extrahepatické žlučové cesty	24
1.11 Variace žlučových cest	25
1.12 Topografická anatomie jater	25
1.13 Mízní cévy jater a žlučových cest	26
1.14 Nervy jater a žlučových cest	26
1.15 Literatura	26
2 Patologicko-radiologické korelace	29
2.1 Etiologie primárních nádorů	30
2.1.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)	30
2.1.1.1 HCC a alkohol	30
2.1.1.2 Aflatoxin B1 (AFB1) a HCC	30
2.1.2 Intrahepatální cholangiokarcinom (ICC)	31
2.1.2.1 ICC a paraziti	31
2.1.2.2 Hepatolitiáza a ICC	31
2.1.2.3 Zánětlivá onemocnění střev a primární sklerozující cholangitida (PSC)	32
2.1.2.4 EBV-infekce a ICC	32
2.1.2.5 Další možné poruchy související se vznikem ICC	32
2.1.3 Hepatoblastom	32
2.1.4 Primární lymfom jater	32
2.1.5 Angiosarkom	32
2.2 Aplikace teorií stupňovité karcinogeneze v primárních jaterních nádorech	33
2.2.1 Chemické karcinogeny	33
2.2.2 Biologické karcinogeny	34
2.3 Vztahy mezi infekční hepatitidou, cirhózou a HCC	35
2.3.1 Chronická hepatitida	35
2.3.1.1 Chronická hepatitida B	35
2.3.1.2 Chronická hepatitida C	36
2.3.1.3 Chronická hepatitida D	37
2.3.2 Autoimunitní hepatitida	37
2.3.3 Jaterní cirhóza	38
2.3.4 Hepatitida – radiologický nález	38
2.3.5 Jaterní cirhóza – radiologický nález	39
2.4 Genetika primárních nádorů jater	40

2.4.1	Hepatocelulární karcinom	40
2.4.1.1	Somatické genetické změny v hepatocelulárním karcinomu	41
2.4.2	Cholangiokarcinom jater	44
2.4.3	Hepatický angiosarkom	44
2.4.4	Hepatoblastom	44
2.5	Ostatní difúzní jaterní procesy (patologicko-radiologické korelace).	45
2.5.1	Steatóza	45
2.5.2	Hemochromatóza	49
2.5.3	Buddův-Chiariho syndrom	49
2.5.4	Wilsonova choroba	51
2.5.5	Schistosomiáza (motolice)	51
2.5.6	Sarkoidóza	52
2.5.7	Jaterní kongesce	52
2.5.8	Eozinofilie	53
2.5.9	Pelióza	54
2.5.10	Amyloidóza	55
2.5.11	Tuberkulóza	58
2.5.12	Poradiační změny	58
2.6	Patologicko-anatomické charakteristiky primárních ložiskových procesů jater a jejich patologicko-radiologické korelace	59
2.6.1	Hepatocelulární karcinom (HCC) a jeho varianty	59
2.6.1.1	Screening hepatocelulárního karcinomu	60
2.6.1.2	Prevence a profylaxe vzniku hepatocelulárního karcinomu spojeného s chronickými virovými hepatitidami	60
2.6.1.3	Imunofenotyp HCC	63
2.6.1.4	Prekurzorové léze hepatocelulárního karcinomu a benigní léze	63
2.6.1.5	Časně stadium HCC (Early HCC)	63
2.6.1.6	Časně stadium HCC (Early HCC) – radiologický nález	63
2.6.2	Imaging of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: with special reference to early stage hepatocellular carcinoma	64
2.6.3	Sklerozující karcinom	79
2.6.4	Fibrolamelární karcinom	79
2.6.5	Adenomatózní hyperplazie (dysplastické uzly)	93
2.6.6	Ložisková dysplazie jaterních buněk (LCD)	93
2.6.7	Hepatocelulární adenom (adenom, HA)	94
2.6.8	Fokální nodulární hyperplazie (FNH)	95
2.6.9	Nodulární regenerativní hyperplazie (fokální cirhóza jater, adenomatóza)	104
2.6.10	Cholangiocelulární karcinom (cholangiokarcinom)	104
2.6.11	Biliární intraepiteliální neoplazie (dysplazie)	107
2.6.12	Biliární papilomatóza	107
2.6.13	Von Meyenburgův komplex (biliární mikrohamartom)	107
2.6.14	Biliární (duktální) adenom (BDA)	110
2.6.15	Intrahepatální peribiliární cysty	111
2.6.16	Cystadenokarcinom	111
2.6.17	Kombinovaný hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom	113
2.6.18	Hepatoblastom	113
2.6.19	Hemangioendoteliom (maligní, epitelioidní)	114
2.6.20	Hemangiom	115
2.6.21	Sarkom	132
2.6.21.1	Angiosarkom	132
2.6.21.2	Embryonální sarkom	133
2.6.21.3	Rabdomyosarkom	133
2.6.21.4	Leiomyosarkom	133
2.6.21.5	Fibrosarkom	133
2.6.21.6	Karcinosarkom	134

2.6.22	Teratom	134
2.6.23	Yolk sac tumor	134
2.6.24	Kaposiho sarkom	134
2.6.25	Karcinoid	135
2.6.26	Primární lymfom	138
2.6.27	Benigní mezenchymální nádory s obsahem tuku (lipom, myelolipom, angiolipom, angiomyelolipom)	138
2.6.28	Solitární fibrózní tumor	140
2.6.29	Cysty	142
2.6.29.1	Prostá cysta	142
2.6.29.2	Echinokoková (hydatická) cysta	142
2.6.30	Endometrióza	148
2.6.31	Absces	148
2.7	Patologicko-anatomické charakteristiky sekundárních ložiskových procesů jater a jejich patologicko-radiologické korelace	154
2.7.1	Vlastní patologicko-anatomický nález	154
2.7.2	Vlastní radiologický nález	154
2.8	Pseudoléze	171
2.8.1	Vaskulární pseudoléze, infarkt, ischemie	171
2.8.1.1	Vaskulární obstrukce	171
2.8.1.2	Arterioportální zkratky	172
2.8.1.3	Tuková infiltrace jater	179
2.8.1.4	Fibrózní tkáň	179
2.8.1.5	Ložiska poradiační hepatitidy	179
2.8.1.6	Artefakty	179
2.8.2	Infarkt	180
2.8.3	Zánětlivý pseudotumor	180
2.8.4	Kongenitální hepatální fibróza	182
2.9	Zásady správného odběru jaterní biopsie a cytologie a jejich správná interpretace	183
2.9.1	Kvalita bioptického vzorku	183
2.9.1.1	Tenkojehlová aspirační cytologie	183
2.9.1.2	Jehlová mikrobiopsie	183
2.9.1.3	Otevřená biopsie	184
2.9.2	Informace o nemocném	184
2.9.3	Kvalita histologického preparátu	184
2.9.4	Kvalita vyhodnocení preparátu	184
2.10	Zobrazovací metody – optimální diagnostický algoritmus při zobrazovacím vyšetřování ložiskových lézí jater	185
2.10.1	Ultrazvuk	185
2.10.2	Výpočetní tomografie	186
2.10.3	Magnetická rezonance	188
2.11	Praktický postup při diagnostice a diferenciální diagnostice ložiskových procesů jater zobrazovacími metodami	188
2.11.1	Pacienti s náhodným nálezem ložiska bez známého primárního tumoru.	189
2.11.2	Pacienti s ložiskem v játrech se známým primárním tumorem.	191
2.11.3	Pacienti s ložiskem v játrech v cirhotickém terénu.	192
2.12	Senzitivita, specificita a denní praxe	194
2.13	Literatura	197
3	Chirurgie jater.	207
3.1	Historie	207
3.2	Náplň jaterní chirurgie	207
3.3	Obecné indikace k jaterní chirurgii	208
3.3.1	Plánované výkony v jaterní chirurgii	208

3.4	Jaterní resekce	209
3.4.1	Obecná problematika jaterních resekcí u maligních onemocnění, indikace, kontraindikace	209
3.4.1.1	Klasifikace resekcí	209
3.4.1.2	Indikace jaterních resekcí	212
3.4.1.3	Primární maligní tumory	215
3.4.1.4	Metastatické nádory	228
3.4.1.5	Méně časté indikace k resekcí jater	237
3.4.2	Realizace jaterní resekce	243
3.4.2.1	Diagnostika	243
3.4.2.2	Příprava k resekcí	247
3.4.2.3	Modifikace jaterního parenchymu před resekcí embolizací portální žíly	248
3.4.2.4	Embolizace portální žíly (obrazová příloha)	252
3.4.2.5	Technika resekcčního výkonu	254
3.4.3	Témata související s jaterními operacemi	271
3.4.3.1	Chirurgické výkony u pacientů s onemocněním jater z pohledu intenzivisty	271
3.4.3.2	Anestezie u chirurgie jater	280
3.4.3.3	Pooperační péče	280
3.4.3.4	Komplikace jaterních resekcí	284
3.4.3.5	Některé okruhy problémů v souvislosti s maligními nádory jater	286
3.4.3.6	Obtížné jaterní resekce	288
3.4.3.7	Co je nového v jaterní chirurgii	294
3.4.3.8	Kontroverzní otázky v jaterní chirurgii	298
3.5	Transplantace jater	304
3.5.1	Historie transplantací jater	304
3.5.2	Indikace transplantace jater	305
3.5.3	Pokročilá chronická onemocnění jater	305
3.5.3.1	Cholestatická onemocnění	305
3.5.3.2	Parenchymová onemocnění	305
3.5.3.3	Venookluzivní choroby, Buddův-Chiariho syndrom	306
3.5.4	Fulminantní jaterní selhání	306
3.5.5	Vrozené vady metabolismu s defektem vázaným na játra	306
3.5.6	Vzácná onemocnění	306
3.5.7	Transplantace jater pro malignity	306
3.5.7.1	Hepatocelulární karcinom	306
3.5.7.2	Cholangiokarcinom	307
3.5.7.3	Jiné malignity	307
3.5.8	Kontraindikace transplantace jater	307
3.6	Imunosuprese	308
3.7	Chirurgické techniky transplantace jater	309
3.7.1	Technika transplantace jater	309
3.7.1.1	Typy chirurgických technik transplantace jater	309
3.7.1.2	Operace dárce	309
3.7.1.3	Multiorgánový odběr	310
3.7.1.4	Operace příjemce	311
3.7.2	Chirurgické komplikace	313
3.7.2.1	Trombóza a. hepatica	313
3.7.2.2	Trombóza v. portae	313
3.7.2.3	Stenóza v. cava	313
3.7.2.4	Žlučové komplikace	313
3.7.3	Nechirurgické komplikace	314
3.7.3.1	Primární afunkce štěpu	314
3.7.3.2	Rejekce	314
3.7.3.3	Infekce	314

3.8	Literatura	314
4	Chemoterapie a konzervativní terapie nemocných s maligními ložiskovými procesy jater	321
4.1	Nejčastěji používaná cytostatika	322
4.2	Intraarteriální chemoterapie	322
4.3	Jednotlivá onemocnění – léčebné možnosti chemoterapie, standardy a doporučované postupy	327
4.3.1	Hepatocelulární karcinom (HCC)	327
4.3.2	Cholangiokarcinom	331
4.3.3	Karcinom žlučníku	333
4.3.4	Neuroendokrinní nádory jater	334
4.3.5	Kolorektální karcinom	334
4.3.6	Další nádory zažívacího traktu metastázující do jater	340
4.3.7	Karcinom prsu	340
4.4	Literatura	341
5	Perkutánní léčba a regionální aplikační techniky u nemocných s maligními ložiskovými procesy v játrech.	345
5.1	Teoretické předpoklady perkutánní a regionální léčby	345
5.2	Přehled metod	346
5.3	Perkutánní injekce etanolu, kyseliny octové či horkého fyziologického roztoku	346
5.4	Termální ablační metody	347
5.4.1	Kryoterapie, kryoablace	348
5.4.2	Laser	349
5.4.3	Mikrovlny	350
5.4.4	RFA (radiofrekvenční termoablace, radiofrekvenční termální ablace)	350
5.5	Obecné principy regionálního podání cytostatik	354
5.5.1	Regionální chemoterapie	355
5.5.1.1	Krátkodobá chemoterapie cévkou	357
5.5.1.2	Dlouhodobá aplikace cytostatika port-katétrem	357
5.5.2	Intra-arterial chemotherapy for the treatment of colorectal liver metastases – indications and perspectives	361
5.5.2.1	Rationale for Hepatic Artery Infusion.	362
5.5.2.2	Pharmacological aspects	362
5.5.2.3	Technical aspects of HAI	363
5.5.2.4	Front-line therapy	363
5.5.2.5	Inductive therapy	366
5.5.2.6	Second-line therapy	367
5.5.2.7	Adjuvant therapy	368
5.5.2.8	Final recommendations	369
5.5.3	Jaterní chemoperfuze	370
5.5.4	Chemoembolizace	370
5.5.5	Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in Japan	372
5.5.5.1	Interventional therapy for HCC developed in Japan	372
5.5.5.2	Rationale and technique of subsegmental TACE	373
5.5.5.3	Outcome of subsegmental TACE	374
5.5.5.4	Complications of subsegmental TACE	375
5.5.5.5	TACE for intrahepatically disseminated HCCs	375
5.5.5.6	Indications of TACE.	375
5.5.5.7	Summary	375
5.6	Problémy spojené s regionálním podáním cytostatik a vlastním intervenčním výkonem	379
5.7	Regionální aplikační techniky cytostatik – perspektiva	379

5.8	Literatura	388
6	Multidisciplinary treatment of malignant liver tumours	399
6.1	Primary liver cancers	399
6.1.1	HCC	399
6.1.2	Cholangiocarcinomas	401
6.1.3	Primary liver sarcomas	403
6.1.4	Liver metastases	403
	6.1.4.1 Liver metastases from colorectal cancer	403
	6.1.4.2 Liver metastases from neuroendocrine tumours	405
6.2	Literatura	405
	Seznam zkratek	407
	Rejstřík	411

Předmluva

Ošetření pacienta s ložiskovým procesem jater vyžaduje spolupráci celé řady oborů, a to jak klinických, tak i paraklinických. Na jeho diagnostice a léčbě se podílí celá řada odborníků, kteří teprve ve vzájemné souhře mohou dosáhnout optimálního výsledku. Neopodstatněné upřednostnění jedné léčebné možnosti v lepším případě zmenší šance nemocného na dlouhodobější přežití, v horším případě ho přímo ohrozí na životě. Proto musí být léčebná strategie rozhodnutím kolektivu zainteresovaných lékařů – gastroenterologů, endoskopistů a hepatologů, invazivních radiologů, anesteziologů a intenzivistů, chirurgů a dalších.

Předkládaná monografie tento postup zdůrazňuje, a to především podrobným pohledem na možnosti jednotlivých diagnostických a léčebných možností. Široce, z pera předních našich i zahraničních odborníků, posuzuje diagnostiku a léčebnou strategii, chirurgické i nechirurgické postupy, možnosti kombinované terapie, dává velmi užitečný korelát mezi anatomií jater a patologicko-radiologickým nálezem, probírá otázky indikace a provedení jaterních transplantací, chemoterapie, chemoembolizace a možnosti downstagingu.

Čtenáři se dostává do ruky neobyčejná monografie. Kolektivu autorů se podařilo dílo, které v našem písemnictví doposud chybí. Je určeno všem, kteří se ložiskovým onemocněním jater zabývají, které tato poměrně složitá problematika zajímá a kteří využívají všech současných dostupných technik a postupů v zájmu léčby pacienta. Jako chirurg, který v jaterní chirurgii našel zálibení, jsem přesvědčen, že předkládaná kniha, psaná čtivým českým a anglickým jazykem, je uceleným dílem, které ocení právě tato skupina lékařů. Autorský kolektiv vybraný z předních našich a zahraničních odborníků je toho zárukou.

Čtenáři přeji, aby se pro něj předkládaná monografie stala zdrojem informací a současným přehledem na problematiku maligních ložiskových jaterních lézí.

V Praze dne 4. 8. 2006

Prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.

1 Základy anatomie, histologie a embryologie jater

(I. Sviženská, H. Nechutová, V. Válek)

1.1 Základy anatomie, histologie a embryologie jater

Játra (hepar, jecur) jsou exokrinní žlázou produkující žluč, která je odváděna žlučovými cestami do duodena. V období nitroděložního života jsou játra sídlem krvetvorby. Vedle tvorby žluče a fetální krvetvorby mají játra řadu důležitých metabolických funkcí (syntéza glykogenu, některých bílkovin, inaktivace polypeptidových hormonů, tvorba močoviny, funkce v metabolismu lipidů apod.). Při intenzivních procesech látkové výměny je v játrech spotřebováno asi 12 % kyslíku z krve. Krev odcházející z jater je těmito procesy zahřáta až na teplotu přes 40 °C. Játra mají také významnou funkci detoxikační. V souladu s uvedenými funkcemi se v nich nachází bohaté cévní řečiště, kterým protéká asi 1,5 l krve za minutu (Čihák, 1988).

1.2 Vývoj jater

Na začátku 3. týdne nitroděložního života vzniká z distálního konce předního střeva entodermální jaterní výběžek a roste do mezenchymu septum transversum (mezodermová ploténka oddělující budoucí hrudní a břišní dutinu). Základ jater se záhy rozdělí na dvě části: kraniální pars hepatica, která rychle proliferuje a dává vznik ductus hepaticus a žlázovému parenchymu jater, a kaudální pars cystica, z níž pochází ductus cysticus a vesica biliaris. Společný oddíl, spojující pars hepatica a pars cystica s dutinou primitivního duodena, je základem budoucího ductus choledochus. Vychlípení jaterního základu a jeho proliferace do septum transversum jsou indukovány a udržovány mezenchymem v septum transversum a mezenchymem příští splanchopleury a somatopleury v místě vychlípení. Jaterní výběžek se dělí na mnoho jaterních pruhů, které se střídají se sinusoidami vnikajícími do základu jater ze žloutkových a pupečních žil.

Játra se brzy zvětší natolik, že nejsou obsažena jen v septum transversum, ale prominují kaudálně do ventrálního mezenteria. Množením jaterních trámců se zvětšuje objem jater, takže brzy vyplní téměř celou coelomovou dutinu. Rozrůstání jaterních trámců se děje jednak ventrálně, jednak symetricky napravo i nalevo od duodena, takže oba jaterní laloky mají původně stejné rozměry. Koncem druhého měsíce se růst levého laloku zpomaluje, zatímco pravý lalok pokračuje dále v růstu a játra společně s duodenem rotují doprava. Jak expandují, krytá lesklou vrstvou mezenteria, zůstává mezi nimi a ventrální břišní stěnou pouze úzký srpek ventrálního mezenteria – lig. falciforme – a mezi játry a žaludkem se ventrální mezenterium mění na omentum minus.

Podle Areye (1965) vznikají extraembryonální žloutkové (vitelinní, vv. omphalomesentericae) a pupeční (umbilikální) žíly jako páry symetrických cév, které se otevírají do srdečního sinus venosus. Vitelinní žíly, které drénují žloutkový váček, vytvářejí systém anastomozujících kanálů uvnitř i vně jater. I když se játra zprvu vyvíjejí jako jeden centrální jaterní pupen, dělí se později na pravou a levou část tak, že obklopují elementy pravé a levé vitelinní žíly, které perzistují jako pravá a levá větev portální žíly. Vitelinní žíly jsou

kromě kraniálních a kaudálních konců játry internalizovány. Kaudální části vitelinních žil tvoří tři příčné spojky kolem střeva, ze kterého vzniká horní část duodena. Uvnitř jater se vitelinní pleteň transformuje na kapilární řečiště, z něhož je krev odváděna do jaterních žil a do sinus venosus. V kontrastu se žloutkovými žilami nejsou umbilikální žíly nikdy obklopeny jaterním parenchymem, pouze levá umbilikální žíla se spojuje s kapilárním řečištěm levého jaterního laloku v blízkosti horní spojky vitelinních žil.

Poté nastává regrese některých žil. Zanikají kaudální části vitelinních žil včetně nejkaudálnější spojky a části levé žíly těsně pod játry. Zbytek pravé vitelinní žíly a střední spojka dávají vznik v. portae a její pravé větvi, levá větev portální žíly derivuje z nejkraniálnější příčné spojky mezi vitelinními žilami. Kraniální konec levé vitelinní žíly také involvuje, takže játra jsou pak spojena s primitivním srdcem jedinou žilou – v. hepatica communis. Ve stejné době dochází k involuci umbilikálních žil, zaniká celá pravá umbilikální žíla a kraniální část levé. Placentární krev tedy teče do srdce přes játra. S pokračujícím vývojem se však tvoří z elementů vitelinního systému nové venózní kanály, jako je ductus venosus, který leží vně jater dorzálně a spojuje levou umbilikální žílu se společnou jaterní žilou. Podobně se menší kanály levého laloku spojují ve střední a levou jaterní žílu, která se otevírá do v. hepatica com. Tato se později stává součástí v. cava inf., takže postnatálně mají játra tři hlavní jaterní žíly, z nichž pravá je perzistující kraniální konec pravé vitelinní žíly a střední a levá vznikají nově konzolidací malých vitelinních žil. Zároveň degeneruje pravá umbilikální žíla, takže levá zůstává jediným kanálem pro přívádění okysličené a očištěné krve z placenty do těla plodu. Ductus venosus, který obchází kapilární řečiště jater, umožňuje přímé zásobení důležitých orgánů (mozek, srdce) okysličenou krví.

Po narození se extrahepatální část umbilikální žíly a ductus venosus uzavírají a přeměňují se v lig. venosum a lig. teres hepatis. Avšak hepatická část umbilikální žíly perzistuje jako pars umbilicalis levé větve v. portae a je pokračováním její pars transversa, vzniklé z kraniální příčné spojky vitelinních žil. V pars umbilicalis se po narození obrací tok krve – ve fetálním období teče krev z umbilikální žíly do ductus venosus, po narození teče od lig. venosum k lig. teres. Tato část levé větve v. portae je uložena ve fissura umbilicalis a představuje jedinečnou a atypickou strukturu v játrech, která nemá ekvivalent v pravém laloku (Strasberg, 1997).

Jaterní tepny a žlučovody se vyvíjejí v závislosti na žílách, ale mnohem později (Couinaud, 1999). Žlučové kapiláry se diferencují koncem 1. měsíce, ductuli biliferi (Heringovy kanálky) a interlobulární žlučovody asi uprostřed 2. měsíce. Vpravo sledují větvení pravé portální žíly, vlevo sledují pars transversa levé žíly, ale další dělení nekoresponduje s pars umbilicalis žíly. Místo toho se žlučovody i arterie dělí na stejně velké větve, zásobující stejně velké okrsy levého laloku jater.

1.3 Povrchová anatomie jater

Játra jsou měkký, pružný a křehký orgán hnědočervené barvy o velikosti $25 \times 15 \times 10$ cm. Jejich hmotnost se pohybuje okolo 1500 g. Horní plocha jater naléhá na bránici (fascies diaphragmatica), je hladká, přední volný úsek je krytý peritoneem, zadní holá plocha (area nuda) srůstá s bránicí a pobřišnice zde chybí. Tato trojúhelníková plocha je lemována jednoduchými přechody nástěnného peritonea v serózu jater, které se označují jako lig. coronarium. Toto ligamentum pokračuje doprava jako duplikatura lig. triangulare dex.

a doleva jako duplikatura lig. triangulare sin., které končí cípem appendix fibrosa hepatis. Vpředu lig. coronarium pokračuje jako sagitálně orientovaná peritoneální duplikatura lig. falciforme k přední stěně břišní, kde přechází v parietální peritoneum. Lig. falciforme dělí přední plochu jater na větší pravý lalok, lobus dex., a menší levý, lobus sin. V kaudálním volném okraji lig. falciforme probíhá od pupku oblý vaz, lig. teres hepatis, který je vazivovým pozůstatkem pupeční žíly a který pokračuje na viscerální plochu jater.

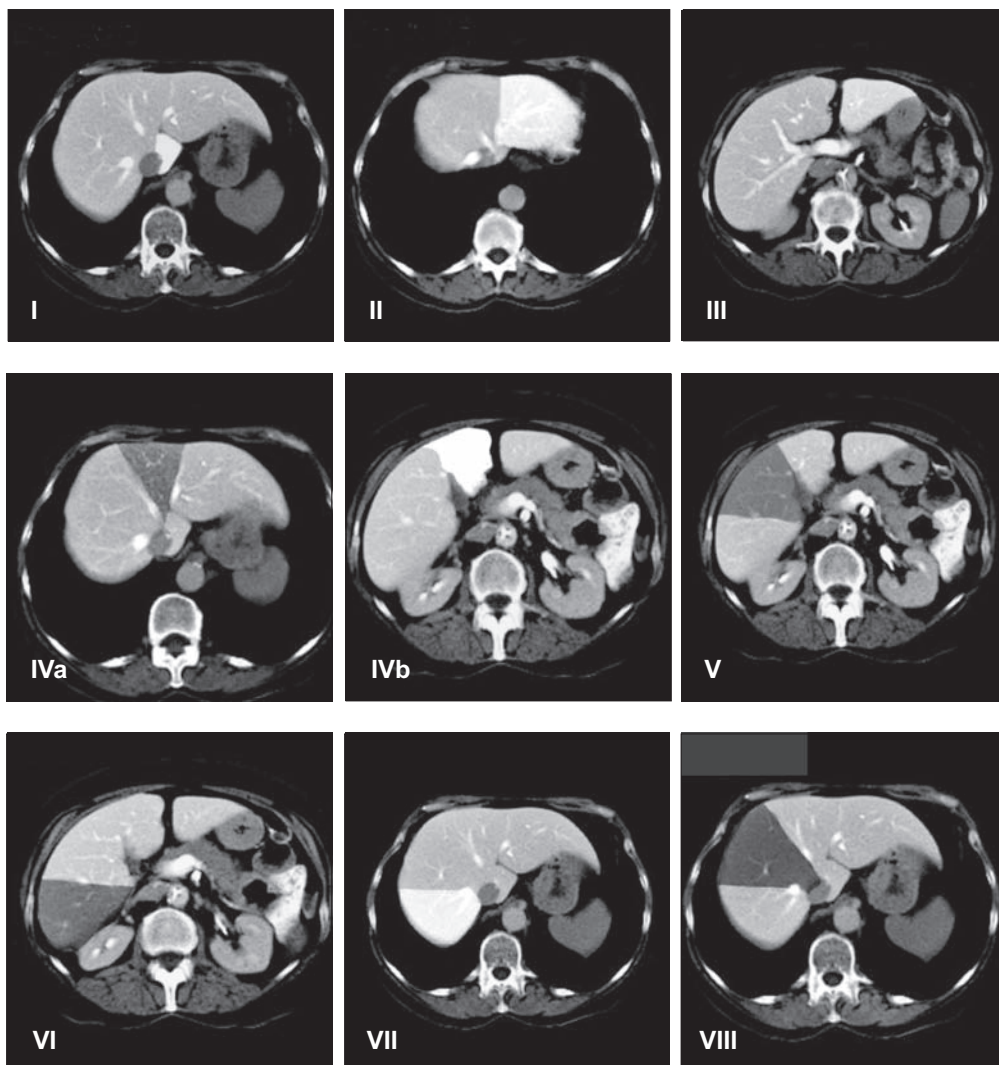
Dolní plocha jater, facies visceralis, je obrácena do dutiny břišní a naléhá na sousední orgány. Celou plochu dělí rýhy ve tvaru písmene H – fissura sagittalis dex. et sin. a příčně orientovaná brázda, porta hepatis. V porta hepatis do jater vstupuje pravá a levá větev vrátnicové žíly a jaterní tepny, v. portae et a. hepatica propria, a z jater vystupuje ductus hepaticus dexter a sinister, spojující se záhy ve společný žlučový vývod, ductus hepaticus communis. Za porta hepatis je mezi oběma sagitálními rýhami lobus caudatus (Spiegelli), před ní čtvercový lobus quadratus. Levá sagitální rýha je na dolní ploše povrchovou hranicí mezi pravým a levým lalokem jaterním. Obsahuje v předním úseku lig. teres hepatis a v zadním lig. venosum (Arantii), který je zbytkem žilní spojky mezi v. umbilicalis a v. cava inf. – ductus venosus Arantii. Vedle levé fisury je na levém laloku vyvýšení, tuber omentale. Pravá sagitální rýha má také dva úseky; přední je prohloubený ve žlučnickovou jámu, fossa vesicae biliaris, zadní tvoří široký žlábek pro v. cava inf., sulcus venae cavae. Dolní dutá žíla může být zanořena do jaterního parenchymu, nebo je v zářezu fixována vazivovým proužkem, lig. venae cavae. Mezi oběma úseky pravé sagitální rýhy je úzký processus caudatus, proužek jaterní tkáně spojující lobus caudatus a lobus dexter.

Peritoneum obalující játra tvoří v porta hepatis duplikaturu, která směřuje k pars superior duodeni a malé kurvatuře žaludku jako omentum minus. Toto se skládá z pravé části – lig. hepatoduodenale, obsahující ductus hepaticus comm., event. ductus choledochus (vpředu vpravo), a. hepatica propria (vpředu vlevo) a v. portae (vzadu), a z levé části – lig. hepatogastricum.

1.4 Segmenty jaterní tkáně

Zevnímu popisu jater neodpovídá vnitřní členění jaterního parenchymu na laloky, segmenty (a event. subsegmenty) podle cévního zásobení a žlučové drenáže. Podle tohoto dělení je hranicí mezi pravým a levým lalokem fissura interlobaris (hlavní portální fisura), která se promítá na povrch jater do tzv. Cantlieho linie (spojnice dolní duté žíly a podélné osy těla žlučniku). Další členění jednotlivých laloků se poněkud liší podle užití klasifikace. Mezi první představitele americké klasifikace patří Healey a Schroy. Této klasifikace rovněž později využili Goldsmith a Woodburne, kteří vyšli jak z větvení biliárního systému, tak i z větvení žil, a rozdělili pravý lalok na přední a zadní „segment“. Hranici mezi nimi tvoří sagitální rovina (pravá portální fisura), ve které leží v. hepatica dex. (Dodd, 1993). Levý lalok se člení na mediální a laterální segment, jejichž oddělení tvoří levá portální fisura (v její zadní části leží v. hepatica sin.), vyznačená na povrchu průběhem lig. teres a lig. venosum. Každý z těchto segmentů je dále rozdělen transversální rovinou procházející pravou a levou větví v. portae na dolní a horní „subsegment“ (termíny „segment“ a „subsegment“ v americké klasifikaci nejsou totožné s těmito termíny v tzv. evropské klasifikaci, viz kapitola 3.4.1.1.). Lobus caudatus představuje samostatný oddíl-segment, protože má samostatné cévní zásobení (Gazelle, 1993; Soyer, 1994).

V Evropě je vžitá klasifikace podle Couinauda, jehož dělení jater je založeno na kombinaci větvení portálních a jaterních žil (Dodd, 1993; Gazelle, 1993; Soyer, 1994). Kromě jiné terminologie preferuje Couinaudova nomenklatura (event. její Bismuthova modifikace) jako kritérium větvení v. portae před větvením arteriálního nebo biliárního systému, čímž dochází k odlišnému rozdělení levého laloku. Couinaud to zdůvodňuje embryologickými argumenty: větve v. portae se vyvinuly jako první, arterie a žlučové vývody je následovaly, a argumenty anatomickými: ve větvení portální žíly se vyskytuje méně variací než v tepenném a biliárním systému (Gazelle, 1994; Maarten, 1994). Pravý lalok se podle této klasifikace dělí na pravý přední (paramediální) a pravý zadní (posterolaterální) sektor, z nichž každý je rozdělen transversální rovinou na horní a dolní segment (Gazelle, 1993). Sektory levého laloku odpovídají sekundárnímu větvení levé větve v. portae. Její pars umbilicalis zásobuje velký mediální sektor. Mediální sektor je tvořen samostatným segmentem IV, který se dělí na dva subsegmenty, z nichž dolní odpovídá lobus quadratus a označuje se IVb. Laterální sektor je podstatně menší a dělí se na dva segmenty – II a III. V konečném důsledku obě klasifikace docházejí k rozdělení jaterního parenchymu na 8 úseků označených číslicemi. Lobus caudatus je samostatný segment I. V levém laloku je segment II–IV (segment IV je dále rozdělen na subsegmenty IVa – horní a IVb – dolní). V pravém laloku jsou segmenty V–VIII uspořádané podle směru pohybu hodinových ručiček (Dodd, 1993; Gazelle, 1993; Soyer, 1994). Každý segment je zásoben vlastní větví a. hepatica a v. portae a drénován vlastním žlučovým vývodem (Soyer, 1993; Maarten, 1994; Gazelle, 1994).



Kazuistika I (segmenty jaterní tkáně)

1.5 Stavba jater

Pod peritoneem pokrývá povrch jater vazivové pouzdro, capsula fibrosa (Glissoni), které je v místě area nuda zesíleno. Pouzdro vysílá do nitra jaterní tkáň vazivo, které vyplňuje především prostory kolem cév a žlučovodů – capsula fibrosa perivascularis. Základní stavební jednotkou jaterního parenchymu je jaterní buňka, hepatocyt. Hepatocyty jsou polyedrické buňky s volnými povrchy pokrytými mikrokilky. Vysoká metabolická aktivita hepatocytů se projevuje množstvím a velikostí organel a inkluzí. Jaterní buňky se řadí do trámců, uspořádaných do jaterních lalůčků. Mezi trámci probíhají žilní sinusoidy, uvnitř trámců se mezi sousedními buňkami formují žlučové kapiláry, jejichž stěny však tvoří přímo jaterní buňky. Hepatocyty jaterních trámců jsou tedy na jedné straně přivráceny ke krevním kapilárám (krevní pól jaterní buňky), na druhé straně ke žlučovým kanálkům (žlučový pól jaterní buňky). Jaterní trámce se paprscitě sbíhají k centrální žíle. Jaterní lalůček (lalůček centrální žíly, lobulus venae centralis), který je asi 1 mm široký a 2 mm dlouhý, je základní morfologickou jednotkou jater.

V místě kontaktu tří sousedních lalůčků, v tzv. portobiliárních prostorech, probíhá interlobulární tepna, interlobulární žíla a interlobulární žlučovod, tzv. trias hepatica (Glissonova trias), obalená vazivem.

1.6 Jaterní hvězdčité buňky

(H. Nechutová)

Hvězdčité buňky představují dnes velmi intenzivně studovaný buněčný typ, neboť znamenají nové naděje pro terapii některých orgánových chorob, především chronické a nádorové povahy.

Hvězdčité buňky jsou buňky mezenchymového původu, které za určitých podmínek (po své aktivaci) produkují nadbytek proteinů extracelulární matrix, především typu kolagenu. Celý proces vede k intenzivní fibrotizaci okolí, která je často velmi progresivní, což vede ke ztrátě vlastního funkčního parenchymu, a to přes veškeré současné možnosti protizánětlivé, imunosupresivní a protivirové terapie. Cílem dnešního vědeckého úsilí je nalézt protifibrotickou terapii s dostatečnou účinností a dobře snášenou pacientem.

O základní morfologickou charakteristiku hvězdčitých buněk se v rozsahu možností světelné mikroskopie pokusil už před více než 100 lety Kupffer. Tyto buňky pozorujeme u člověka, myši, laboratorního potkana, kočky a prasete. Z hlediska orgánového zastoupení se vyskytují v játrech, slinivce břišní, částech trávicí trubice, plicích a ledvinách. Vzhledem k velmi pestrému zastoupení intracelulárních komponent ve hvězdčitých buňkách zůstává jejich embryonální původ stále ne zcela objasněn.

Jaterní hvězdčité buňky (hepatic stellate cells, též Itovy buňky, tuk skladující buňky, vitamin A skladující buňky, výjimečně nazývané perisinusoidální buňky jater) v současnosti představují nejznámější a nejvíce popsanou orgánovou formu hvězdčitých buněk u člověka. Studium pankreatické hvězdčité buňky (pancreatic stellate cell) je záležitostí posledního desetiletí. Mezi oběma orgánovými formami dnes existuje velmi mnoho shod a analogií, a to z hlediska ultrastruktury, imunohistochemie, interakcí a mnoha funkčních parametrů.

Na akutní nebo chronické poškození jaterního parenchymu (alkohol, acetaldehyd, virový infekt, mechanická traumatizace) reagují jaterní hvězdčité buňky svojí aktivací.

Jejím hlavním projevem je nadprodukce proteinů extracelulární matrix, zejména kolagenu typu I a III, který se ukládá do okolí buněk, a způsobuje tak jeho fibrotizaci.

Hvězdicovité jaterní buňky nacházíme v játrech perivaskulárně, interlobárně, interlobulárně a v oblasti Disseho prostor. Disseho prostory představují štěrbinovitý systém vymezený mezi hepatocyty a krevní tok. Jaterní hvězdicovité buňky tvoří 5–8 % všech buněk jaterního parenchymu.

Jaterní hvězdicovité buňky se vyskytují ve dvou základních fenotypových formách. Klidovou formu představují kulaté buňky, v jejichž cytoplazmě se ukládají tukové kapénky s vitamínem A a jeho estery. Mají nízkou mitotickou a fyziologickou proteosyntetickou aktivitu. Buňky nejsou schopny kontrakce.

Pro aktivovanou formu je typický hvězdicovitý tvar buňky (dlouhé cytoplasmatické výběžky běží paralelně s endoteliální stěnou sinusoid a vybíhají i mezi hepatocyty). Tyto buňky se exocytózou zbavují tukových kapének, navyšují proteosyntetickou aktivitu s nadprodukcí kolagenu typu I a III extracelulárně, proliferují a uvolňují prozánětlivé, profibrogenní a promitotické cytokiny. Ve 100 % je přítomen alfa-aktin hladké svaloviny, buňka tedy získala schopnost stažlivosti. Buňky mohou hrát významnou roli v metabolismu lipoproteinů a regulaci cholesterolu. Na zevní podnět reaguje receptor buněčného povrchu a předává aktivaci intracelulárně. Aktivace se stále jeví jako ireverzibilní proces.

1.6.1 Chronické onemocnění jater a hvězdicovité buňky

Při chronickém orgánovém onemocnění dochází k primární aktivaci hvězdicovitých buněk s iniciací jejich fibroprodukce a proliferace. Po vymizení původního stimulu si buňky i nadále udržují aktivovaný stav a potencují fibrózu. Další hvězdicovité buňky migrují k místu poškození a spolupodílí se na objemovém nárůstu vaziva.

Chronický abúzus alkoholu vede k alteracím metabolismu metioninu v hvězdicovitých buňkách, hepatocytech a Kupfferových buňkách a z toho vyplývajícímu poškození antioxidační obrany, změněné genové expresi, iniciaci fibrogenese a dokonce k hepatokarcinogenezi.

Chronická hepatitida C vede asi u 30 % pacientů k cirhóze jater do 20 let průběhu nemoci. Některé proteiny HCV mohou indukovat poruchu metabolismu nebo pozměnit vedení signálů v postižených hepatocytech, což vede k produkci reaktivních oxidativních radikálů a profibrogenních mediátorů (TGF-beta je nejsilnější známý induktor fibroprodukce aktivovaných hvězdicovitých buněk).

Příklady protifibrotické terapie při hepatitidě C: modifikovaný interferon, ribavirin (nákladná léčba s vedlejšími účinky, navíc eradikuje HCV pouze u 50 % pacientů). Interferony gama jsou dobře tolerované, více než alfa a beta. Kombinace cytokinové terapie (inhibitory profibrogenních faktorů) a přídatných látek (silymarin – extrakt z mléka bodláku – aktivní složkou je silybinin). Sho-saiko – halofuginone je japonská bylinná terapie účinkující cestou inhibice oxidativního stresu v hepatocytech a hvězdicovitých buňkách (aktivní komponenty jsou baikalín a baikalein, chemicky velmi podobné silybininu). Inhibitor fosfodiesterázy, endotelin E-receptor, antagonisté angiotenzinu (Shimizu, 2001). Hepatotrofní faktor se u živočichů jeví jako supresor jaterní fibrogenese. Inhibitory prolyl-4-hydroxylázy (enzymu nezbytného pro syntézu kolagenu) jsou HOE 77, Safironil a S4682.

1.6.2 Portální hypertenze a hvězdicovité buňky

Aktivované hvězdicovité buňky disponují intracelulárním mechanismem alfa-aktin hladké svaloviny, který odpovídá kontrakci a relaxaci na různé vazoaktivní substance. Současné studie blíže popisují intracelulární signální cesty a proteiny, které se účastní procesu kontrakce hvězdicovitých buněk. Jaterní sinusoida, která je nejužší cévní intrahepatickou strukturou, je hlavním místem regulace jaterního krevního průtoku.

1.6.3 Nádory v jaterním parenchymu a hvězdicovité buňky

V okolí nádorového procesu se rozvíjí desmoplastická reakce, na jejímž rozvoji se majoritním podílem účastní hvězdicovité buňky. Dochází k proliferaci vlastních nádorových buněk s proliferací pojivové tkáně a degradací extracelulární matrix. Hvězdicovité buňky se aktivují vlivem faktorů uvolněných z monocyto-makrofágového systému, ale i z vlastních dysplastických hepatocytů (Johnson, 1998; Yang, 2004). Jsou producenty kolagenu (hlavně typu I, III, IV) v okolí neopouzdrěného hepatocelulárního karcinomu, stejně tak i v okolí metastáz kolorektálního karcinomu (Ooi, 1997). Hvězdicovité buňky tedy reagují na rozvoj primárního jaterního nádoru i metastáz jiných nádorů stejným způsobem. Z tohoto úhlu pohledu tak mohou mechanicky regulovat – snižovat expanzi nádoru do okolí. Avšak produkcí matrix metaloproteináz a jejich tkáňových inhibitorů, které destrukují kolagenní i nekolagenní komponenty extracelulární matrix, nakonec vykazují efekt přesně opačný. Hvězdicovité buňky tak umožňují lokální expanzi nádorů i šíření vzdálených metastáz nádorů jiných.

Zřejmě největší nadějí pro identifikaci antifibrotické terapie ve vztahu k hvězdicovitým buňkám se zdá nález regulace produkce matrix metaloproteináz a jejich tkáňových inhibitorů. Je stále více pravděpodobné, že výsledkem celého úsilí studia jaterních hvězdicovitých buněk se stane posun v prevenci a terapii steatofibrózy jater, cirhózy jater, portální hypertenze a v neposlední řadě ovlivnění lokální expanzibility nádorů obecně lokalizovaných v jaterním parenchymu (VanMarck, 2000).

1.7 Intrahepatické žlučové cesty

Žluč vytvořená jaterními buňkami odtéká do žlučového kanálku (na žlučovém pólu jaterních buněk), canaliculus bilifer, který pokračuje jako intralobulární žlučovod, jehož stěnu tvoří opět pouze buňky jaterních trámčů. Na intralobulární žlučovody navazují na periférii lalůček ductuli biliferi (Heringovy kanálky), které již mají vlastní stěnu a odvádějí žluč do interlobulárních žlučovodů, ductus biliferi interlobulares, které jsou uloženy v portobiliárních prostorech. Postupným spojováním těchto žlučovodů vznikají stále větší trubice se silnější stěnou, které v porta hepatis opouštějí játra jako pravý a levý vývod, ductus hepaticus dex. a sin.

1.8 Průtok krve játry

Krevní oběh v játrech má dvě složky: funkční oběh je zabezpečován vrátnicovou žilou, v. portae, která přivádí krev z nepárových orgánů dutiny břišní (žaludek, střevo, slezina,

pankreas). V. portae vzniká za hlavou pankreatu soutokem v. mesenterica sup. a v. lienalis, do které většinou ústí v. mesenterica inf. Po průběhu za horní částí duodena a v lig. hepatoduodenale, kde přibírá vv. gastricae a vv. paraumbilicales, se při vstupu do jater dělí na ramus dex. a ramus sin. Ramus dex., který zpravidla přibírá v. cystica ze žlučníku a vysílá větev pro lobus caudatus, se většinou po krátkém průběhu dělí na přední a zadní větev pro oba hlavní segmenty pravého laloku (Gallego, 2002; Cho, 2003). Levá větev v. portae má dvě části: pars transversa probíhá v porta hepatis doleva a vysílá větve pro levou část lobus caudatus, pars umbilicalis se ohýbá do levé sagitální rýhy a je mezi lig. teres a lig. venosum – fissura umbilicalis (Cho, 2003). Z ohybu mezi oběma úseky levé větve vystupuje zpravidla větev pro II. segment (subsegment), pars umbilicalis pak zásobuje III. a IV. segment (subsegment).

Nutritivní oběh zajišťuje a. hepatica propria, která je větví a. hepatica communis. K játrům přichází v lig. hepatoduodenale, ve kterém je uložena před v. portae vlevo. V porta hepatis se dělí na ramus dex. a sin. Ramus dex. vydává větev pro žlučník – a. cystica, která se typicky dělí na povrchovou a hlubokou větev. Povrchová větev běží po peritoneálním povrchu levé strany žlučníku a zásobuje jeho volnou peritoneální plochu. Hluboká větev zásobuje jaterní povrch žlučníku a často vytváří anastomózy s cévami žlučnickové jámy.

Vzhledem k tomu, že a. hepatica vyživuje prakticky pouze žlučové cesty, stěny větších žil a vazivo (v. portae má vysoký obsah kyslíku), je poměrně tenká. V. portae et a. hepatica mají podobné větvení, na jehož konci jsou aa. et vv. interlobulares v portobiliárních prostorech, které pokračují mezi lalůčky jako aa. et vv. circumlobulares (Gallego, 2002). Z těchto větévek odstupují arterioly a venuly, které se otevírají do sinusoid mezi trámce buněk. Jedna interlobulární žíla zásobuje portální lalůček (lobulus venae interlobularis). Základní funkční jednotkou jaterní tkáně je část portálního lalůčku – primární acinus jaterní – útvar zásobený jednou cirkumlobulární žílou. Acinus má tvar dvou trojúhelníků, jejichž základny jsou přiloženy k sobě v průběhu cirkumlobulární žíly a jejichž vrcholy jsou při centrálních žilách sousedních jaterních lalůček.

Na začátku jaterních žil jsou vv. centrales, probíhající středy jaterních lalůček. Vv. centrales se spojují ve vv. sublobulares, jejichž postupným spojováním vznikají tři hlavní vv. hepaticae. V. hepatica dex. leží v pravé portální fisuře a do v. cava inf. odvádí krev z celého zadního sektoru a větší části sektoru předního. Kromě největší pravé jaterní žíly, která bývá označena také jako v. hepatica dex. superior, se přímo do dolní duté žíly otevírají také méně důležité vv. hepaticae dex. med. a inf. V interlobární fisuře probíhá v. hepatica media, sbírající krev z IV. segmentu a levých částí V. a VIII. segmentu (Cho, 2000).

Levá jaterní žíla, v. hepatica sin., má přítoky z II. a III. segmentu, někdy i ze IV. segmentu, kmen leží v zadní části sulcus venosus (levá portální fisura). Levá a střední jaterní žíla se obvykle spojují a vytvářejí před vyústěním do v. cava inf. krátký společný kmen. Lobus caudatus je drénován většinou jednou žílou, která samostatně ústí do v. cava inf. Jaterní žíly probíhají bez návaznosti na větve v. portae, a. hepatica či žlučovody. Jaterní žíly nemají chlopně.

1.9 Variace jaterních cév

Portální žíla je zřídka variabilní (Niwa, 2002; Gallego, 2002). Kromě obvyklých přítoků může přibírat i v. lienalis acces., v. phrenica inf., v. pancreaticoduodenalis nebo v. gastro-

epiploica dex. (Ito, 1997). Velmi zřídka leží portální žíla v lig. hepatoduodenale před žlučovodem a jaterní tepnou (Cho, 2003).

Větvení portální žíly může být také variabilní (Gallego, 2002). Ramus dex. může chybět a přímo z v. portae vystupuje dvě nebo i více větví pro pravý lalok. Každý segment pravého i levého laloku může být zásoben z několika segmentárních větví (Madoff, 2002; Niwa, 2002). Nejvíce konstantní je segment II, který má v 96 % pouze jednu přívodnou větev, naopak největší variabilita v zásobení portální krví byla pozorována u segmentu IV (Ito, 1997).

Variabilní hepatické arterie jsou dvojího typu: náhradní a přídavné (akcesorní). Náhradní tepny nahrazují chybějící normální jaterní tepny, přídavné jsou navíc tam, kde jsou přítomné normální tepny. Variabilní jaterní tepny se v různých formách vyskytují přibližně ve 42 % případů (Guiney, 2003; Lavelle, 2001; Lee, 2003; Sahani, 2004).

A. hepatica communis je obvykle větví truncus coeliacus (83 % případů), ale může se oddělovat také z a. mesenterica sup. (4 % případů), přímo z aorty, dále může být větví a. gastrica sin., a. gastroduodenalis, a. renalis dex. nebo a. lienalis (Lavelle, 2001; Sahani, 2004). A. hepatica communis může být zdvojená, ztrojená nebo může chybět (12 %), v tom případě ji nahradí jedna nebo více variabilních tepen (Henseler, 2001; Lee, 2003).

Variabilní pravá jaterní tepna je nejčastěji větví a. mesenterica sup. (14 %) nebo a. hepatica communis a ve většině případů vydává a. cystica (Lavelle, 2001). V menším procentu případů pak může být i větví dalších tepen – levé jaterní větve, a. gastroduodenalis, truncus coeliacus, aorty (Maarten, 1994).

Akcesorní levá jaterní tepna může vydávat i tepnu pro jícen a je nejčastěji větví a. hepatica propria nebo communis, a. gastrica sinistra, truncus coeliacus nebo přímo abdominální aorty, ale variabilní levá jaterní arterie se může oddělovat z kterékoliv okolní tepny (Guiney, 2003). Výskyt nadpočetných tepen pro levý jaterní lalok se udává asi ve 23 % a může jich být i více než jedna. Akcesorní jaterní tepny je třeba vždy považovat za podstatné pro krevní zásobení jater (Lee, 2003; Guiney, 2003).

A. cystica odstupuje ve většině případů z ramus dex. a. hepaticae propriae, ale může být i větví a. hepatica propria, jejího ramus sin. nebo a. gastroduodenalis. Nejčastěji je jedna, ale může být i zdvojená nebo ztrojená (Lavelle, 2001).

Variace jaterních žil se projevují v odlišném vyústění některých segmentárních žil, např. žíla ze segmentu IV ústí do soutoku v. hepatica med. a sin., nebo se žíly ze segmentů VII a VIII mohou otevírat přímo do v. cava inf. (Cho, 2000; Sahani, 2004). Anastomózy mezi jaterními žilami jsou časté a konstantní, zatímco anastomózy s portálním systémem nejsou běžné (Maarten, 1994).

1.10 Extrahepatické žlučové cesty

Pravý a levý jaterní lalok opouštějí ductus hepaticus dex. a sin., jejichž spojením vzniká společný ductus hepaticus communis. Společný vývod je asi 2–4 cm dlouhý, je uložen v lig. hepatoduodenale před v. portae vpravo a zde se pod ostrým úhlem spojuje s vývodem žlučníku. Od místa spojení vzniká žlučovod, ductus choledochus, který je 6–8 cm dlouhý s průsvitem asi 5 mm (Lee, 2004; Silva, 2004). Sestupuje v omentum minus, za pars superior duodeni a podél vnitřního okraje pars descendens duodeni je vtlačen do hlavy pankreatu. Šikmo prostupuje stěnou duodena a ústí na papilla duodeni major (Vateri),

většinou společně s ductus pancreaticus. Společné ústí vytváří asi v 50 % případů ampulla hepatopancreatica. Církulární svalovina vytváří musculus sphincter ampullae hepatopancreaticae. Spirální svalovina přechází na ústí žlučového jako m. sphincter ductus choledochi (Oddiho svěrač) a na ústí vývodu slinivky jako m. sphincter ductus pancreatici. Tento systém svěračů dovolu je řízený přístup žluči do střeva a spolu s úpravou slizničních řas uvnitř ampuly zabráňuje vnikání žluči do vývodu slinivky. Žlučník, vesica biliaris (vesica fellea), je rezervoár žluči válcovitého tvaru, který leží na viscerální ploše jater. Je dlouhý 8–12 cm, široký 3–4 cm a má objem asi 50 ml. Slepý konec žlučníku, fundus, obvykle mírně přesahuje přes dolní okraj jater a naléhá na přední stěnu břišní v místě, kde medioklavikulární čára protíná pravý žeberní oblouk, kde lze pacienta palpačně vyšetřovat. Tělo, corpus, se vazivem spojuje s lůžkem v pravé sagitální rýze jater a na opačném volném povrchu je kryto pobřišnicí. Krček, collum, je zúžený oddíl, který přechází obloučkem do vývodu, ductus cysticus. Přechod těla v krček se nazývá infundibulum. Ductus cysticus je 2–3 cm dlouhý vývod, který se spojuje s ductus hepaticus comm. v ductus choledochus. Sliznice krčku žlučníku a v ductus cysticus je uspořádána spirálovitě – plica spiralis (Heisteri).

1.11 Variace žlučových cest

Klasické spojení ductus hepaticus dex. a sin. v ductus hepaticus comm. se vyskytuje pouze asi v 60 % případů (Lee, 2004; Silva, 2004). Z ostatních případů spojení žlučových vývodů je nejčastější nepřítomnost ductus hepaticus dex. – sektorové větve z pravého laloku se přímo spojují s ductus hepaticus sin. nebo jedna z pravých sektorových větví ústí kaudálně přímo do ductus hepaticus comm. (Gazelle, 1994; Lee, 2004).

Ductus cysticus se spojuje s ductus hepaticus comm. normálně v ostrém úhlu a jeho terminální část, dlouhá 2 cm, probíhá paralelně se společným jaterním vývodem před spojením v ductus choledochus (Lee, 2004). V některých případech dochází ke spojení kaudálněji až při horním okraji pankreatu nebo až 1 cm nad papilla Vateri. Ductus cysticus se může přetáčet před nebo za ductus hepaticus comm. a vyúsťuje na jeho levé straně (Silva, 2004). Pravý ductus hepaticus se může otevírat do ductus cysticus, nebo naopak ductus cysticus do pravého jaterního vývodu (Taourel, 1996).

1.12 Topografická anatomie jater

Pravá část jater vyplňuje celou pravou brániční klenbu, levá přesahuje do levé brániční klenby, kde sahá až k levé medioklavikulární čáře. Dolní okraj jater sleduje pravý okraj žeberního oblouku až do pravé medioklavikulární čáry. Zde se od pravého žeberního oblouku vzdaluje, kříží střední rovinu uprostřed vzdálenosti mezi processus xiphoideus a pupkem a dosahuje ke konci levé 8. žeberní chrupavky v levé parasternální čáře. Část jater mezi tímto kaudálním okrajem a žebními oblouky naléhá na přední stěnu břišní. Na horní plochu jater naléhá přes bránici pohrudnice, plíce a srdce v osrdečníku (impressio cardiaca). Mezi diafragmatickou plochu jater a bránici vybíhá peritoneální dutina jako recessus subphrenicus. Viscerální plocha pravého laloku jater naléhá na pravou ledvinu, nadledvinu, pars superior duodeni a flexura coli dex. Tyto orgány podmiňují na pravém laloku otisky (impressio renalis, suprarenalis, duodenalis et colica). Štěrbinovitý prostor

mezi parietálním peritoneem pokrytou ledvinou a nadledvinou a viscerální plochou jater se nazývá recessus hepatorenalis. Orgánová plocha levého laloku se stýká s jícnem a žaludkem (impressio oesophagea, gastrica). Lobus caudatus a tuber omentalis levého laloku tvoří horní stěnu bursa omentalis (Čihák, 1988).

1.13 Mízní cévy jater a žlučových cest

Mízní kapiláry začínají v sítích kolem jaterních lalůčků a sbíhají se podél větvení v. portae do porta hepatis, kde vstupují do mízních uzlin, nodi lymphatici hepatici, do nichž vstupují i mízní cévy žlučníku. Odvodné kolektory z těchto uzlin pak pokračují podél a. hepatica propria et communis do nodi lymph. coeliacici. Část mízních cév jde i podél jaterních žil a podél v. cava inf. přes bránici do nodi lymph. mediastinales posteriores. Z horní plochy jater se sbírají mízní cévy, které odcházejí cestou lig. falciforme k bránici a skrze ni do nodi lymph. phrenici, nodi lymph. mediastinales anteriores a nodi lymph. parasternales. Ze zadní části diafragmatické plochy jdou mízní cévy přes area nuda do nodi lymph. phrenici a nodi lymph. mediastinales posteriores.

1.14 Nervy jater a žlučových cest

Parasympatická vlákna přicházejí cestou n. vagus, sympatická z hrudního sympatiku (nn. splanchnici). Obojí typ vláken vstupuje do ganglion coeliacum a odtud tvoří kolem a. hepatica comm. et propria plexus hepaticus. V jaterním hilu se oddělují vlákna pro žlučník, v jehož krčku je bohatá nervová pleteň. V průběhu vláken v játrech jsou vložena drobná ganglia. Nervová vlákna zasahují až k hepatocytům jaterních trámců. Sympatikus podporuje odbourávání glykogenu a bílkovinných rezerv v játrech, parasympatikus odbourávání tlumí. Sympatikus tlumí sekreci žluče, tlumí stahy žlučníku a zvyšuje tonus m. sphincter choledochi; parasympatikus podporuje tvorbu žluči, urychluje stahy žlučníku a uvolňuje svěrač. Zpod serózy jater se sbírají vlákna senzitivní a vstupují do pravostranného nervus phrenicus.

1.15 Literatura

- Arey L. B. Developmental anatomy. A textbook and laboratory manual of embryology. Philadelphia: WB Saunders, 1965
- Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. Dig. Surg. 1999; 16: 459–467
- Čihák R. Anatomie 2 (Splanchnologia). Avicenum, zdravotnické nakladatelství, Praha, 1988
- Dodd G. D. An American's guide to Couinaud's numbering system. Amer J Roentgenol 1993; 161: 574–575
- Gallego C., Velasco M., Marcuello P. Congenital and acquired anomalies of the portal venous system. RadioGraphics 2002; 22: 141–159
- Gazelle S. G., Boland G., Dawson S. L., Mueller P. R. Hepatic segmental anatomy and its relevance to the management of patients with hepatic malignancies. Seminars in Intervent. Radiol. 1993; 10: 162–168

- Gazelle S. G., Lee J. M., Mueller R. P. Cholangiographic segmental anatomy of the liver. *RadioGraphics* 1994; 14: 1005–1013
- Guiney M. J., Kruskal J. B., Sosna J., Hanto D. W., Goldberg S. N., Raptopoulos V. Multi-Detector Row CT of Relevant Vascular Anatomy of the Surgical Plane in Split-Liver Transplantation. *Radiology* 2003; 229: 401–407
- Henseler K. P., Pozniak M. A., Lee F. T., Winter T. C. Three-dimensional CT angiography of Spontaneous Portosystemic Shunts. *RadioGraphics* 2001; 21: 691–704
- Cho A., Okazumi S., Takayama W. Anatomy of the right anterosuperior area (segment 8) of the liver: evaluation with helical CT during arterial portography. *Radiology* 2000; 214: 491–495
- Cho A., Okazumi S., Yoshinaga Y. Relationship between left biliary duct system and left portal vein: evaluation with three-dimensional portocholangiography. *Radiology* 2003; 228: 246–250
- Ito K., Matsunaga N., Mitchell D. G. et al. Imaging of congenital abnormalities of the portal venous system. *Amer J Roentgenol* 1997; 168: 233–237
- Johnson S. J., Burr A. W., Toole K., Dack C. L., Mathew J., Burt A. D. Macrophage and hepatic stellate cell responses during experimental hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 145–151
- Lavelle T. M., Lee V. S., Rofsky N. M., Krinsky G. A., Weinreb J. C. Dynamic contrast-enhanced three-dimensional MR imaging of liver parenchyma: source images and angiographic reconstructions to define hepatic arterial anatomy. *Radiology* 2001; 218: 389–394
- Lee S. S., Kim T. K., Byun J. H. Hepatic arteries in potential donors for living related liver transplantation: evaluation with multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2003; 227: 391–399
- Lee V. S., Krinsky G. A., Nazzaro C. A. Defining intrahepatic biliary anatomy in living liver transplant donor candidates at mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography versus conventional T2-weighted MR cholangiography. *Radiology* 2004; 233: 659–666
- Maarten van Leeuwen S., Fernandez M. A., Wouter van Es H. et al. Variations in venous and segmental anatomy of the liver: two- and three-dimensional MR imaging in healthy volunteers. *Amer J Roentgenol* 1994; 162: 1337–1345
- Madoff D. C., Hicks M. E., Vauthey J. N. et al. Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *RadioGraphics* 2002; 22: 1063–1076
- Niwa T., Aida N., Tachibana K. et al. Congenital absence of the portal vein: clinical and radiological findings. *J Comput Assist Tomograph*, 2002; 26: 681–686.
- Ooi L. P., Crawford D. H., Gotley D. C., Clouston A. D., Strong R. W. Evidence that myofibroblast-like cells are the cellular source of capsular collagen in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997; 26: 798–807
- Sahani D., Mehta A., Blake M. et al. Vascular Evaluation with CT and MR Angiography: Implications for Surgery. *RadioGraphics* 2004; 24: 1367–1380
- Shimizu I. Antifibrotic therapies in chronic HCV infection, *Drug Targets Infect Disord* 2001; 1: 227–240
- Silva A. C., Frieze J. L., Hara A. K., Liu P. T. MR cholangiopancreatography: improved ductal distention with intravenous morphine administration. *RadioGraphics* 2004; 24: 677–687
- Soyer P. Segmental anatomy of the liver: utility of a nomenclature accepted worldwide. *Amer J. Roentgenol* 1993; 161: 572–573
- Soyer P., Bluemke D. A., Bliss D. F. et al. Surgical segmental anatomy of the liver: demonstration with spiral CT during arterial portography and multiplanar reconstruction. *Amer J Roentgenol* 1994; 163: 99–103
- Strasberg S. M. Terminology of liver anatomy and liver resections: Coming to grips with hepatic babel. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 413–434
- Taourel P., Bret P. M., Reinhold C., Barkun A. N., Atri M. Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR cholangiopancreatography. *Radiology* 1996; 199: 521–527
- Van Marck V. L., Bracke M. E. Epithelial-Mesenchymal Transitions in Human Cancer, 2000–2002 Landes Bioscience
- Yang Z. F., Poon R. T., To J., Ho D. W., Fan S. T. The potential role of hypoxia inducible factor 1-alpha in tumour progression after hypoxia and chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2004; 1: 5496–5503

2 Patologicko-radiologické korelace

(V. Válek, J. Klusáková, P. Husa, O. Matsui, M. Mechl, Š. Bohatá, L. Foretová, D. Valík)

Náplní této části knihy jsou maligní ložiskové procesy jaterní z patologicko-anatomického hlediska. Pro přehlednost a úplnost problematiky ložiskových jaterních lézí a hlavně vzhledem k tomu, že v určitých případech nelze jednoznačně předpovědět chování léze, je třeba uvést jejich celkový přehled (tedy i benigní a neurčitě léze). K tomu účelu dobře poslouží níže uvedená nejnovější histologická klasifikace WHO nádorů jater a intrahepatálních žlučvodů.

Tab. 1 Rozdělení ložiskových lézí jater (Hamilton 2002, WHO)

Epiteliální tumory	Benigní	- Hepatocelulární adenom (8170/0) - Fokální nodulární hyperplazie - Adenom intrahepatálních žlučvodů (8160/0) - Cystadenom intrahepatálních žlučvodů (8161/0) - Biliární papilomatóza (8264/0). Tyto tři jednotky se liší pouze histologickým vzhledem (např. tvorbou cystických formací v cystadenomu), a proto mají nomenklaturní rozlišení, ale neliší se původem (z intrahepatálních žlučvodů) ani biologickou povahou.
	Maligní	- Hepatocelulární karcinom (8170/3) - Intrahepatální cholangiokarcinom (8160/3) - Cystadenokarcinom intrahepatálních žlučvodů (8161/3) - Kombinovaný hepatocelulární a cholangiogenní karcinom (8180/3) - Hepatoblastom (8970/3) - Nediferencovaný karcinom (8020/3)
Mezenchymální tumory (non-epiteliální)	Benigní	- Angiomyolipom (8860/0) - Lymfangiom a lymfangiomatóza (9170/0) - Hemangiom (9120/0) - Infantilní hemangioendoteliom (9130/0)
	Maligní	- Epiteloidní hemangioendoteliom (9133/1) - Angiosarkom (9120/3) - Embryonální sarkom (nediferencovaný sarkom) (8991/3) - Rabdomyosarkom (8900/3) - Ostatní (leiomyosarkom, fibrosarkom)
Další různé tumory		- Solitární fibrózní tumor (8815/0) - Teratom (9080/1) - Yolc sac tumor (9071/3) - Karcinosarkom (8980/3) - Kaposiho sarkom (9140/3) - Karcinoid (8240/3)

Hemopoetické a lymfoidní tumory	
Sekundární (metastatické) tumory	
Epiteliální abnormality	• Dysplazie jaterních buněk (velko- a malobuněčný typ) • Adenomatózní hyperplazie (lehkého a těžkého stupně-atypická) • Abnormality žlučových (hyperplazie, dysplazie a intraepiteliální ca in situ – 8500/2)
Další různé léze	• Mezenchymální hamartom (patří mezi pseudotumorní poruchy embryonálního vývoje a je to chybně zapojená, ale místu odpovídající tkáň (Rejthar, 2002). • Nodulární transformace (nodulární regenerativní hyperplazie). • Inflamatorní pseudotumor

Jednotky, které jsou řazeny k pravým nádorům, jsou zde opatřeny i MKN-0 kódem, což usnadní orientaci v neobvyklejším biologickém chování sledované léze (5. pozice uvedeného kódu).

2.1 Etiologie primárních nádorů

(J. Klusáková)

Etiologie jednotlivých konkrétních nádorů je nejasná, ale podle deskriptivních epidemiologických poznatků jsou primární jaterní nádory – spíše zvýšené riziko jejich vzniku – dávány pravidelně do souvislosti s řadou vnějších i vnitřních onkogenních impulzů. Takové vztahy jsou charakterizovány nejčastěji pro jednotlivé nozologické jednotky a pouze vzácně pro celou skupinu jaterních nádorů.

2.1.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

Kromě níže podrobně rozvedených vztahů mezi chronickými hepatitidami, cirhózou a hepatocelulárním karcinomem je nutno v našich geografických poměrech považovat za jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku cirhózy a postupně i HCC chronický abúzus alkoholu. Další místa zaujímají potravou přijímaný aflatoxin (zase geograficky vázaný hlavně na oblasti jižní Číny a subsaharské Afriky), poruchy příjmu železa (ve smyslu zvýšené kumulace), dlouhodobý příjem orálních kontraceptiv a velké dávky anabolických steroidů.

2.1.1.1 HCC a alkohol

Pravidelná konzumace alkoholu v dávce větší než 50 g denně u žen a nad 80 g u mužů se obecně považuje za zcela spolehlivý faktor vedoucí ke vzniku jaterní cirhózy a v další fázi i hepatocelulárního karcinomu, samozřejmě s přihlédnutím k individuální citlivosti jedince. U pacientů, kteří mají kromě pravidelného abúzu ještě jinou poruchu jater (zejména chronickou hepatitidu C) se riziko mnohonásobně (5–10×) zvyšuje (Kolář, 2003).

2.1.1.2 Aflatoxin B1 (AFB1) a HCC

Aflatoxin B1 je velmi výrazný jaterní kancerogen jak u lidí, tak u zvířat. Produkuje jej *Aspergillus parasiticus* a *Aspergillus flavus*, které zejména v horkých a vlhkých tropic-

kých oblastech kontaminují semena ořechů. Riziko se samozřejmě výrazně zvyšuje, je-li současně přítomná i infekce chronickou hepatitidou B.

AFB1 je metabolizován enzymem cytochromem P 450 do reaktivní formy AFB1-5,9 – oxidu s kovalentní vazbou na buněčné makromolekuly. Reakce s DNA způsobuje mutaci tumor supresorového genu (TP53). V oblastech s největší kontaminací aflatoxinem (jižní Čína a subsaharská Afrika) je tato mutace přítomná ve více jak 40 % případů hepatocelulárního karcinomu a opačně v oblastech s velmi nízkou kontaminací je velmi řídká až zcela chybějící.

Z dalších faktorů, které zvyšují riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu, je třeba v přehledu uvést i některé dědičné metabolické poruchy (Hamilton, 2000):

- poruchy metabolismu uhlohydrátů – patří sem zejména poruchy spojené se strádáním glykogenu (GSD);
- poruchy metabolismu bílkovin – u homozygotů s deficitem alfa-1-antitrypsinu (A1ATD) roste riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu dokonce i bez přítomnosti cirhózy;
- poruchy metabolismu porfyrinů – při porfyria cutanea tarda je prevalence hepatocelulárního karcinomu od 7 % do 47 %;
- chronický cholestatický syndrom (v menší míře);
- poruchy metabolismu železa – u pacientů s primární (geneticky podmíněnou) hemochromatózou představují úseky jaterního parenchymu bez železa časná stadia vývoje hepatocelulárního karcinomu;
- hepatální vaskulární anomálie – ojedinělé případy při vrozené hemoragické teleangiektázii a ataxii – teleangiektázii.
- extrahepatální genetické poruchy – ojediněle byly pozorovány souvislosti familiární adenomatózní polypózy (FAP) a neurofibromatózy se vznikem hepatocelulárního karcinomu.

2.1.2 Intrahepatální cholangiokarcinom (ICC)

Přestože bylo v souvislosti s tímto onemocněním nalezeno několik etiologických souvislostí, ve většině případů jeho vzniku můžeme o příčinách pouze spekulovat.

2.1.2.1 ICC a paraziti

Do souvislosti se vznikem ICC se dává parazit žlučových cest milionů lidí z oblastí Číny, Koreje a Dálného Východu *Clonorchis sinensis* (Kim, 2003). Existují studie z Hong Kongu, které prokazují, že víc jak 65 % pacientů s ICC bylo infikováno tímto parazitem. Teoretická karcinogenita parazitů je epidemiologickým významem srovnatelná s působením alimentárních karcinogenů typu nitrosoaminů. Zdá se, že přítomnost parazita indukuje poškození a mutaci DNA bez karcinogenů (volných radikálů) cestou buněčné proliferace epitelii intrahepatálních žlučovodů.

2.1.2.2 Hepatolitiáza a ICC

Hepatolitiáza byla často pozorována u pacientů infikovaných clonorchíázou, ale nikoliv u pacientů s infekcí dalším parazitem intrahepatálních žlučových cest – opisthorchiázou (Mortelé, 2004). Byla prokázána i určitá souvislost mezi přítomností bilirubinkalciových konkrementů a vývojem ICC. V menší míře to platí i pro konkrementy cholesterolové.

2.1.2.3 Zánětlivá onemocnění střev a primární sklerozující cholangitida (PSC)

Pacienti s primární sklerozující cholangitidou a ulcerózní kolitidou mají predispozici ke vzniku kolorektálního karcinomu a karcinomu intrahepatálních žlučvodů.

2.1.2.4 EBV-infekce a ICC

Ojedinelé případy ICC mají nediferencovaný lymfoepiteliomatózní vzhled a jejich vznik se dává do souvislosti s EBV.

2.1.2.5 Další možné poruchy související se vznikem ICC

Vzhledem k tomu, že byly nalezeny v určitých typech nádorových cholangiokarcinomových buněk genotypy virů hepatitidy B a C, nelze vyloučit ani spojitosti mezi hepatitidou a cirhózou na jedné straně a vznikem intrahepatálního cholangiokarcinomu nebo kombinovaného hepatocelulárního a cholangiogenního karcinomu na straně druhé.

Dále je nutno uvést i případy vzniku intrahepatálního cholangiokarcinomu po expozici torotrastu, který se používal zhruba v letech 1930–1955 jako kontrastní látka při rentgenových vyšetřeních, s latentní periodou v rozmezí od 25–48 let.

Do možných příčinných souvislostí se vznikem ICC je možno uvést i multilokulární a unilokulární jaterní cysty (Itai, 1994; Singh, 1997), segmentální nebo mnohočetné dilatace žlučových cest (Caroliho sy.), kongenitální hepatální fibrózu a von Meyenburgův komplex (Maher, 1999).

2.1.3 Hepatoblastom

U tohoto maligního embryonálního nádoru, vázaného hlavně na dětský věk, je třeba se alespoň zmínit o nejznámějších klinických syndromech a kongenitálních malformacích, se kterými byl popsán společný výskyt. Kauzální souvislosti jsou však zcela neprůkazné.

Jsou to například alkoholová embryopatie, Buddův-Chiariho syndrom, cystotioninurie, Downův syndrom, malrotace tlustého střeva, Meckelův divertikl, urether duplex, hydrops fetus cogenitus, Gardnerův syndrom, heterotopie plicní tkáně, heterozygotní deficit alfa-1-antitrypsinu, HIV, orální kontraceptiva u matky, orální kontraceptiva u pacientky, FAP, renální dysplazie, synchronní Wilmsův tumor, trizomie 18, pupeční hernie, velmi nízká porodní váha (Hamilton, 2000).

2.1.4 Primární lymfom jater

Část případů primárního lymfomu jater se vyskytla v souvislosti s infekcí HCV, s anebo bez kryoglobulinemie. Další lymfomy byly popsány v souvislosti s infekcí virem hepatitidy B, HIV infekcí a primární biliární cirhózou.

2.1.5 Angiosarkom

Zhruba v 75 % angiosarkomů jater nelze etiologii jednoznačně vysledovat. Ve zbylých 25 % případů se našly souvislosti s předchozí expozicí torotrastu, dále expozicí monomeru vinylchloridu (VCM) nebo anorganického arzeniku a užívání anabolických steroidů.

U dalších tumorů jater nebyly zatím nalezeny jednoznačné etiologické vazby.

2.2 Aplikace teorií stupňovité karcinogeneze v primárních jaterních nádorech

(J. Klusáková)

Přesná formální karcinogeneze všech uváděných tumorů zdaleka známa není a stejně jako u všech tumorů jiných lokalizací dnes víme, že je to proces multifaktoriální a vždy více-stupňový. Z hlediska obecné karcinogeneze je společným a základním rysem multifaktoriální kancerizace několikastupňová mutace v nejméně dvou, ale spíše ve čtyřech soustavách genů stěžejních pro život buňky. Jsou to v čase postupně proběhlé mutace v celulárních protoonkogenech a antionkogenech (nádorových supresorech), které obojí ovládají proliferaci (Rejthar, 2002).

U hepatocelulárního karcinomu se předpokládá, že klonální expanze hepatocytů je iniciována během regenerace chronickou aktivní hepatitidou. Tomu nasvědčuje i nález tzv. nodulu v nodulu, což znamená nález velmi pokročilého, nízcce diferencovaného HCC v dobře diferencovaném nádorovém okolí (Hamilton, 2000). Jako stupeň karcinogeneze hepatocelulárního karcinomu byla již uváděna mutace tumor-supresorového genu (TP 53) v souvislosti s požíváním aflatoxinu. Oproti jiným lokalizacím se při vzniku HCC velmi málo uplatňuje aktivace mutace obecně známými onkogeny (Rejthar, 2002).

Z obecného hlediska se dále při karcinogenezi uplatňují vícestupňové změny v genech, které ovládají programovanou buněčnou smrt (v genech apoptotické kaskády), a v genech opravy poškození DNA. Na každé specifické maligní transformaci buňky se ovšem spolu se zevními mutageny a jimi navozenými změnami podílí současně vždy konstituční vlastnosti genomu somatické buňky a obojí navíc působí na konkrétním pozadí vnitřního metabolického ladění organismu, které odráží stálou adaptaci obranyschopnosti jedince na různé měnící se životní situace.

V zevním prostředí existují obecně tři typy karcinogenních látek, které jsou schopny vyvolat iniciační genetické změny – mutace dané odchýlným pořadím nukleotidů v příslušných genech somatických buněk (Rejthar, 2002). Jsou to:

- chemické karcinogeny,
- fyzikální karcinogeny,
- biologické karcinogeny.

Změny v pořadí nukleotidů mohou být na cytogenetické úrovni studia chromozomů a jejich částí představovány záměnami částí, odchýlnou inzercí, delecí a translokací.

V zatím zčásti objasněné karcinogenezi maligních jaterních procesů (zejména pak hepatocelulárního karcinomu) se výrazně uplatňují karcinogeny chemické a biologické.

2.2.1 Chemické karcinogeny

Z obecného hlediska jde o velkou skupinu látek nejrozumnější chemické struktury, ale vždy s afinitou k buněčné DNK. Některé z těchto látek mají přímý biologický karcinogenní efekt a samy se bez další chemické přeměny dokáží vázat na buněčnou DNK. Jedná se většinou o slabé karcinogeny ze skupiny alkylačních a acylačních látek. Jejich finální produkt po projití organismem nazýváme terminálním karcinogenem.

Další chemické látky, původně neškodné, získávají svou karcinogenitu až po metabolickém zpracování v organismu. Výsledný metabolický karcinogenně účinný produkt se zde nazývá ultimátní karcinogen a jeho neúčinný prekursor se nazývá proximální karcinogen

nebo prokarcinogen. Ultimátní karcinogen je v tomto procesu nepřímé karcinogeneze zároveň i terminálním karcinogenem.

Principem reakce na molekulární úrovni je vazba vysoce elektrofilních karcinogenů (s chybějícími elektrony) s na elektrony bohatými místy buňky (DNA, RNA a řady proteinů). Buňka poté zanikne nebo (relativně vzácně) vznikne vstupem poškozeného úseku do mitózy buňka iniciovaná.

Na chemické karcinogenezi se v mnoha případech kromě přímého iniciačního poškození podílejí i chemické látky typu kokarcinogenu (promotoru), většinou s intenzivním proliferačním účinkem.

Tab. 2 *Příklady účinků chemických látek typu prokarcinogenů v jaterní onkogenezi*

Skupina	Látka (příklad)	Postižený orgán, typ nádoru	Latence (roky)	Výskyt
aromatické aminy, amidy, azo-barviva	auramin, benzidin, alfa-,beta-naftylamin, 4-aminodifenyl, 4-nitrodifenyl, dimetylaminoazobenzen; terminální karcinogen: 2-amino-1-naftol	močový měchýř, ureter, ledvina, játra (Ca)	13–30	anilinové a potravinářské barvy (máslová žluť), gumy
nitrozo-aminy	ultimátní karcinogen: dimetyl-nitrozoamin N-metyl-nitrozoamin N-metyl-nitrozourea N-metyl-nitrozouretan N-metyl-nitrozoguanidin. Terminální karcinogen je zde totožný s ultimátním.	játra, hrtan, plíce, žaludek, jícen (Ca)	10–20	Vznik v organismu z prokarcinogenu; nitráty, nitrity (umělá hnojiva), rychlené uzeniny, rybí maso atd.
produkty rostlin a mykotoxiny	aflatoxin (<i>Aspergillus flavus</i>), islandotoxin (<i>Penicillium Islandicum</i>). Terminální karcinogen: 2,3-dihydroxy-aflatoxin (2,3-epoxid)	játra (Ca)	2–5	Plíseň na zvlhlém obilí, luštěninách, arašídech, siláži atd.
Jiné	arzén vinylchlorid	kůže, plíce, játra, paranazální dutiny, močový měchýř (Ca), játra	10 a více 20–30	hutnictví, svářečství, dřevařský průmysl výroba plastů

2.2.2 Biologické karcinogeny

Na tomto místě je třeba se zmínit zejména o vztahu mezi HBV a hepatocelulárním karcinomem (podrobnější rozbor je náplní další kapitoly) a KSHV s Kaposiho sarkomem.

Onkogenní působení HBV je nepřímé, iniciačního charakteru, a na ně teprve navazují další součásti multifaktoriální karcinogeneze. Účinek HBV na jaterní buňku nemá vždy stejný charakter a je z velké části podmíněn virovým regulačním proteinem HBx, který narušuje normální růstovou kontrolu infikovaných buněk transkripční aktivací růstově promočních genů růstových faktorů a genů pro receptory dalších růstových faktorů. Dalším účinkem HBx proteinu je vazba na p53 a blokáda jeho supresorické aktivity. Součástí onkogenního účinku HBV může však být i působení čistě promočního charakteru, vysvětlované tak, že virus indukovaným chronickým onemocněním jater navozuje stav chronické intenzivní regenerativní hyperplazie spojené se zvýšeným rizikem mutací „spontánního“, nebo zevním karcinogenem indukovaného charakteru.

KSHV, jiným názvem „lidský herpesvirus typu 8“, se přenáší převážně sexuální cestou. Pro jeho kauzální vztah ke KS a některým vzácným B-lymfomům serózních dutin svědčí nepřímo jak epidemiologické, tak molekulárně biologické studie těchto nádorů. Současně je nápadná úzká, ale ne nezbytná vazba jeho podílu na transformaci primitivní mezenchymální buňky, prekursorové pro cévní endotel a hladký sval, i B-lymfocyty s CD4 infekcí HIV. Genomové sekvence KSHV byly prokázány v DNA prakticky všech nádorových buněk KS obou typů, jak spojeného s AIDS, tak sporadického, a v buňkách lymfomu serózních dutin, stejně jako v 50 % kolujících B-lymfocytů pacientů s KS (Rejthar, 2002).

2.3 Vztahy mezi infekční hepatitidou, cirhózou a HCC

(P. Husa, V. Válek)

Vzhledem k významné etiopatogenetické souvislosti mezi onemocněním chronickou hepatitidou, vznikem jaterní cirhózy a posléze i HCC je třeba se o těchto závažných onemocněních a jejich vzájemných vazbách zmínit poněkud podrobněji.

Příčinná souvislost mezi chronickou infekcí těmito viry a HCC se považuje za prokázanou, i když přesný mechanismus, kterým tyto viry vyvolávají nádorové bujení, není znám. Předpokládá se ale, že to souvisí s procesy jaterního poškození a regenerace typickými pro jaterní cirhózu. Navíc vzhledem k tomu, že je HBV virem DNA, může být genom tohoto viru integrován do genomu hepatocytů a zde může interferovat s geny onkogenními i geny suprimujícími nádorové bujení. Nejčastěji se v této souvislosti hovoří o proteinu X, který působí jako transaktivátor a může pravděpodobně aktivovat růstové faktory nebo onkogeny. HCV je RNA-virus, proto nedochází k integraci genomu tohoto viru do genomu hostitelských buněk. Téměř všechny případy HCC spojeného s chronickou infekcí HCV vznikají v terénu jaterní cirhózy, přičemž velmi důležitým kofaktorem pro vznik HCC je abúzus alkoholu.

2.3.1 Chronická hepatitida

2.3.1.1 Chronická hepatitida B

Je to zánětlivé onemocnění jater, způsobené virem hepatitidy B (HBV), trvající nejméně šest měsíců, s možností přechodu do cirhózy nebo již s cirhózou (Horák, 1999).

Podle kvalifikovaných odhadů se během svého života infikují HBV zhruba 2 miliardy osob a na světě žije 350–400 milionů lidí chronicky infikovaných HBV. Ročně umírají na důsledky infekce HBV, zejména na dekompenzovanou jaterní cirhózu a HCC, 1–2 miliony lidí. Z tohoto pohledu se v celosvětovém měřítku jedná o devátou nejčastější příčinu úmrtí.

Podle výsledků longitudinálních prospektivních studií jsou osoby chronicky infikované HBV jednoznačně vystaveny zvýšenému riziku vzniku HCC. Roční incidence vzniku HCC je u osob chronicky infikovaných HBV udávána mezi 0,2 % a 0,6 %, ale pokud se vyvine jaterní cirhóza, narůstá incidence až na 2 %. Rizikovými faktory pro vznik HCC u pacientů chronicky infikovaných HBV jsou mužské pohlaví, rodinný výskyt HCC, vyšší věk, přítomnost jaterní cirhózy a koinfekce s HCV nebo virem hepatitidy D (HDV). Ačkoliv se HCC obecně častěji vyskytuje u osob s jaterní cirhózou, v případě chronické infekce HBV není tato vazba tak těsná, protože u 30–50 % nemocných s HCC a infekcí HBV není jaterní cirhóza přítomna. Vymizení HBsAg, spontánní nebo navozené protivirovou léčbou, snižuje riziko jaterní dekompenzace a pravděpodobně i vzniku HCC, ale přesto se tento nádor může vyskytnout i u osob, u kterých HBsAg vymizel a objevily se protilátky anti-HBs.

Virus hepatitidy B je DNA-virus. Diagnosticky (imunohistochemie) je charakterizován HBsAg (hepatitis B surface antigen), což je povrchový antigen, a HBcAg (hepatitis B core antigen), což je antigen další vrstvy (Horák, 1999). Z hlediska prognózy onemocnění má velký význam i průkaz tzv. e-antigenu, který je kódovaný C-genem virového genomu a prokazuje se v krvi pacientů. Rovněž má pro prognózu (a možný přechod v HCC) velký význam stanovení cirkulujících imunokomplexů. U akutní i chronické hepatitidy lze ve fázi replikace v séru pacientů prokázat imunokomplexy HBeAg/anti-HBe a HBsAg/anti-HBs. Koncentrace imunokomplexů je mnohem vyšší u chronické hepatitidy než u akutní a umožňuje to jejich rozlišení. Pacienti s pozitivitou HBeAg mají obvykle aktivní formu chronické hepatitidy, vyšší aktivitu sérových aminotransferáz a HBV DNA v plazmě, a mají zároveň i vyšší tendenci k progresi onemocnění s přechodem do cirhózy, event. do HCC. Opačně u nemocných s pozitivitou HBsAg a trvalou HBeAg negativitou/anti-HBe pozitivitou je prognóza příznivá a stačí jen dispenzarizace pacienta bez antivirové terapie.

Stavy podmíněné infekcí virem hepatitidy B – zejména chronické – jsou zcela nepochybnou prekancerózou HCC. Celková incidence hepatocelulárního karcinomu je u nemocných s chronickou B hepatitidou 8–9 % a v podskupině s těžkou hepatitidou nebo cirhózou je to již 25 %. Ze studií ovšem vyplývá i to, že v incidenci jsou značné geografické rozdíly. V oblastech s nízkou incidencí hepatitidy B je její úloha v kancerogenezi omezená.

Zároveň se i prokázalo, že pacienti s chronickou hepatitidou B a rozvojem HCC mají významně častěji antigen HLA-B 15 než nemocní s chronickou B hepatitidou bez karcinomu.

Z hlediska prevence HCC je zřejmě zásadně důležité, aby protivirová terapie proběhla dříve, než dojde k zabudování HBV DNA do genomu významné části hepatocytů. Z téhož důvodu se u zvláště rizikových nemocných s chronickou hepatitidou B doporučuje screening (sonografie, stanovení alfa-fetoproteinu) každé 3 měsíce.

2.3.1.2 Chronická hepatitida C

Je to zánětlivé onemocnění jater, způsobené virem hepatitidy C (HCV), trvající nejméně šest měsíců, s možností přechodu do cirhózy nebo již s cirhózou. Je způsobeno RNA-virem, patřícím k flavivirům (Horák, 1999).

Infekce HCV přechází v drtivě většině případů do chronicity (75–90 %). V současnosti se odhaduje, že zhruba 3 % světové populace jsou chronicky infikovány HCV. Na rozdíl od infekce HBV je infekce HCV závažným problémem nejen rozvojových, ale i rozvinutých zemí světa. Udává se, že ve Spojených státech žijí více než 4 miliony chroniků, v západní Evropě je to zhruba 5 milionů lidí a v Japonsku 2 miliony.

Oproti chronické hepatitidě B se vyznačuje mnohem pomalejším průběhem (ten průměrně od počátku onemocnění po případné stanovení diagnózy „jaterní cirhóza“ činí 12,5 až 24 let). Rizikovým faktorem rychlejšího postupu jaterní cirhózy je zde věk na počátku infekce nad 40 let, denní příjem alkoholu nad 50 g a mužské pohlaví. Stejně jako chronická hepatitida B je chronická hepatitida C jasnou prekancerózou s pětiletým rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu v 7 %. Zajímavý byl v tomto směru poznatek jedné studie, že u nemocných s hepatocelulárním karcinomem v důsledku potransfuzní hepatitidy C uběhlo průměrně 31 let od transfuze k vývoji karcinomu. Rovněž je zde ale třeba poznamenat, že se tyto údaje výrazně geograficky liší.

Naprostá většina HCC vzniká u osob chronicky infikovaných HCV v terénu jaterní cirhózy. Po 20 letech infekce HCV je riziko vzniku HCC udáváno 1–5 %, pokud se vyvine jaterní cirhóza. Ročně vzniká HCC u 1–4 % cirhotiků chronicky infikovaných HCV. Protože je známo, že velký počet osob v rozvinutých zemích světa se infikoval HCV v 70. a 80. letech 20. století prostřednictvím transfuzí krve a krevních derivátů, lze na základě znalostí pravděpodobné rychlosti progresu procesu odhadnout, že v roce 2008 bude u osob chronicky infikovaných HCV hepatocelulární karcinom více než pětikrát častější, než tomu bylo v roce 1998. Přitom se odhaduje, že maximální výskyt všech klinických manifestací chronické infekce HCV včetně jaterní cirhózy a HCC nastane až v roce 2018. Jaké budou důsledky tohoto vrcholného stadia pandemie infekce HCV, nelze zatím ani odhadnout. Protože se HCV a virus lidského imunodeficitu (HIV) přenášejí stejnou cestou, je koinfekce oběma viry v některých zemích světa velmi častá (30–50 %), zejména mezi injekčními uživateli drog. V České republice je vzhledem k velmi nízké prevalenci infekce HIV relativně velmi málo osob současně infikovaných HCV a HIV. Koinfekce HCV a HIV urychluje průběh chronické hepatitidy C a přechod do jaterní cirhózy. Vznikem cirhózy se potom zvyšuje i riziko vzniku HCC. Stejně nepříznivá je i současná infekce HBV a HCV.

Přestože průběh kancerizace je, jak bylo uvedeno výše, u chronické hepatitidy C pomalejší, je základnější v tom, že se při ní může karcinom vyvinout i bez předchozí jaterní cirhózy.

2.3.1.3 Chronická hepatitida D

Je definována jako zánětlivé onemocnění jater vyvolané virem hepatitidy D (HDV) v přítomnosti HBV-infekce, trvající nejméně šest měsíců, a s možností přechodu do cirhózy nebo již s cirhózou. Původcem je defektní RNA-virus hepatitidy D (HDV).

Chronická hepatitida D má zpravidla velmi těžký průběh s rychlým přechodem do cirhózy a lze ji rovněž prokázat u řady nemocných s hepatocelulárním karcinomem vzniklým na podkladě chronické hepatitidy B.

2.3.2 Autoimunitní hepatitida

Jedná se o zánětlivé onemocnění jater neznámé etiologie s typickými imunitními a autoimunitními fenomény. Ženy bývají postiženy častěji než muži, významná role se připisuje genetickým faktorům. Klinický průběh je variabilní, od mírného asymptomatického průběhu až po fulminantní průběh.

Na rozdíl od chronických hepatitid virové etiologie je vznik hepatocelulárního karcinomu u této hepatitidy vzácností. U většiny nemocných, kde se karcinom vyvinul, šlo navíc prokázat současnou infekci virem hepatitidy C (Horák, 1999).

2.3.3 Jaterní cirhóza

Je terminálním ireverzibilním stadiem mnoha jaterních chorob. Na rozdíl od ložiskové nodulární hyperplazie se jedná o difuzní proces s kompletní přestavbou původní architektiky prostřednictvím rozsáhlé fibrózy a nepravidelné nodulární regenerační hypertrofie hepatocytů.

V cirhózu mohou vyústit kromě výše uvedených chronických aktivních hepatitid toxická poškození jater (zvláště alkoholem), autoimunitní choroby (vedle autoimunitní hepatitidy i primární biliární cirhóza – PBC), metabolické defekty (hemochromatóza aj.), chronická obstrukce žlučových cest spojená se zánětem intrahepatálních žlučodů (sekundární biliární cirhóza, sklerozující cholangitida, cystická fibróza). V mnoha případech se však příčinu ani nepodaří odhalit. Podílí se na tom i skutečnost, že histologický obraz cirhózy je v závěrečných fázích mnoha chorob téměř identický. Jindy můžeme již z makroskopického vzhledu postižených jater nepřímou usuzovat na příčinu (klasická alkoholická cirhóza a cirhóza při hemochromatóze a biliární cirhóze je mikronodulární s uzly do 10 mm a při virových hepatitidách, metabolických poruchách a některých toxických poškozeních je možno zachytit i relativně lépe zachovalé úseky parenchymu – tzv. makronodulární, eventuálně smíšená cirhóza). Do značné míry závisí na vyvolávací příčině i barva parenchymu: u alkoholické cirhózy je žlutá a u biliární spíše zelená.

Kromě selhávání jaterních funkcí s ikterem a kromě možného vzniku hepatocelulárního karcinomu (opět je třeba zdůraznit zejména vazbu na chronickou hepatitidu) v terénu jaterní cirhózy s sebou tato závažná choroba nese celou řadu dalších komplikací (hepatická encefalopatie, hypokoagulační stavy, portální hypertenze s jícnovými a kardiálními varixy s rizikem krvácení a vznikem ascitu a s nedostatečnou metabolizací steroidů s následnými hormonálními změnami).

2.3.4 Hepatitida – radiologický náález

V CT-obrazu jsou patrné četné nespecifické změny jako hepatomegalie, zesílení stěny žlučníku, periportální projasnění (při ortográdně zachycené portě cirkulární), difuzní změna denzity jako u cirhózy, steatózy nebo fibrózy (Limanond, 2004). Periportální projasnění je podmíněné přítomností tekutiny a lymfédemem kolem porty. Tento obraz ale není specifický pro hepatitidu a můžeme ho zachytit i u nemocných s kongescí, rejekcí jater po transplantaci, AIDS, při poranění jater a u nádorů (Dodd, 1999; Ernst, 1998; Limanond, 2004; Mortelé, 2004). Přítomné mohou být i regenerativní uzly, které se při postupující nekróze jaterního parenchymu zvětšují. Mohou být hypodenzní a pak simulují jaterní metastázy (Brown, 1997; Hayashi, 1999; Hussain, 2002; Kim, 2000). U chronické aktivní hepatitidy můžeme pozorovat v 65 % lymfadenopatii (v oblasti porty, gastrohepatálním ligamentu a v retroperitoneu), která může být při CT-vyšetření jediným patologickým nálezem (Limanond, 2004; Mortelé, 2004; Laghi, 2003). Hlavní úkol CT je ale vyloučit tumor, především HCC.

Při ultrazvukovém vyšetření jsou játra zvětšená, echogenita parenchymu je nízká a stěna větviček portální žíly je naopak výrazně echogenní (rozdíl echogenit mezi jaterním parenchymem a periportální kolagenní tkání je podmíněný nejspíše otokem a infiltráty zánětlivých buněk). Zesílená může být stěna žlučníku a patrná je hepatomegalie. U těžké chronické hepatitidy vidíme zvýšenou echogenitu parenchymu a stěny portální žíly jsou špatně definovatelné (Mortelé, 2004; Laghi, 2003; Blachar, 2001). Tento obraz je podmíněný fibrózou

a zánětlivými změnami lobulů v okolí portální žíly (Blachar, 2001; Boloni, 1991). Obraz je nespecifický a nalezneme ho i u tukové přestavby a cirhózy. U aktivní hepatitidy ale přitom vidíme zvětšené uzliny na lig. gastrohepaticum (Dodd, 1999). Hlavní úloha ultrazvuku u nemocných s podezřením na hepatitidu je vyloučit obstrukci či dilataci žlučových cest.

Obdobně nespecifický nález lze nalézt na MR, kde můžeme zvláště postkontrastně sledovat nehomogenitu syčení (Hussain, 2002; Shimizu, 2003). MR však bývá u hepatitid indikováno jen zcela výjimečně, a to především při podezření na HCC (Krinsky, 2000; Kim 2000).

Hlavní úlohou zobrazovacích metod při vyšetření nemocných s hepatitidou je vyloučit možný HCC a obstrukci žlučových cest.

2.3.5 Jaterní cirhóza – radiologický nález

Velká část změn jater v CT obraze u nemocných cirhózou se týká jejich objemu a tvaru. Typicky je zmenšený pravý lalok s hypertrofií l. caudatus a zvětšeným levým lalokem (segmenty II a III). Jev je znám jako „kissing liver“, tj. játra se dotýkají sleziny (Gabata, 1999). Poměr velikosti l. caudatus/pravý lalok je 0,65 a více; podle některých autorů má až 90% specificitu pro jaterní cirhózu.

Játra mají „mramorovaný“ vzhled (střídají se hyperdenzní i hypodenzní oblasti). Patrný je ascites a polycyklické kontury jater. Postkontrastně může být jaterní parenchym homogenní a pozorujeme četné varixy – vnitřní kolaterály a rekanalizované portosystémové spojky (Dodd, 1999). Portální žíla je rozšířená. Při 13 mm a více je vysoká pravděpodobnost cirhózy (Boloni, 1991).

V játrech vidíme fibrózní septa (hypodenzní pruhy). Rozvoj fibrózy vede k rozšíření fissura interlobaris a interponování hepatální flexury mezi játra a bránici (Dodd, 1999; Blachar, 2001; Brown, 1997). Stěna tlustého střeva může být zesílená především u nemocných s těžkou cirhózou, zesílená je pak zejména stěna pravé poloviny tlustého střeva. Toto zesílení je zřejmě podmíněné poruchami krevního toku a hydrostatického tlaku. Podobně ale můžeme vidět i zesílení stěny tenkého střeva (edém stěny tenkého střeva). Zvýšená je denzita mezenterálního tuku – „edém tuku“ (Brown, 1997; Dodd, 1999).

Z ložiskových změn můžeme zobrazit:

- regenerativní uzly – nativně mají denzitu jako játra, tedy jsou patrné jen při nodulárních konturách jater. Obsahují-li ale hodně železa, mohou být nativně hyperdenzní. V arteriální fázi jsou izodenzní s jaterním parenchymem, při CTA jsou kolem nich patrná hyperdenzní „septa“ (ohraničení). V portální fázi jsou relativně hyperdenzní, ohraničené hypodenzními septy (Kim, 2002). Ve venózní fázi je pak jaterní parenchym homogenní. Vazivová septa mezi uzly se tedy sytí odlišně a pak mají uzly nižší denzitu než septa (v časně arteriální, ale i portální). V uzlech můžeme zachytit nekrotické okrsky, které jsou většinou nativně i postkontrastně hypodenzní (Hayashi, 1999; Hussain, 2002; Kim, 2000);
- adenomatózní hyperplastické uzly jsou při CT-vyšetření nativně hypodenzní. Sytí se většinou stejně jako okolní játra (nejméně 50% krve do nich přitéká cestou portální žíly) (Dodd, 1999; Hussain, 2002; Lee, 1997);
- HCC je nativně hypodenzní, postkontrastně se sytí především v časně arteriální fázi. I hypovaskulární HCC se sytí více než AH (Laghi, 2003);

- splývavou fibrózu, která je nativně pruhovitá, hypodenzní. Postkontrastně se sytí a kontrast přetrvává v pozdní fázi vyšetření (Ernst, 1998; Dodd, 1999; Yoshikawa, 1992);
- segmentální nebo lobární ztrátu objemu – zmenšené úseky jater mají nízkou denzitu nativně. Postkontrastně se sytí různě (Gabata, 1999);
- fokální tukové změny, které mají obecně nižší denzitu než jejich okolí (Limanond, 2004; Murakami, 1999; Van Hoe, 1994).

Nodulární charakter jater, ložiskové změny (hypo- a hyperechogenní), vaskulární změny – toky v portální žíle a jaterních žilách, velikost jater, ascites, přítomnost kolaterál a zesílení stěny tenkého i tlustého střeva jsou známky jaterní cirhózy a jejich komplikací v ultrazvukovém obraze.

Při MR-vyšetření platí (Kim, 2000; Krinski, 2000; Yu, 1998):

- regenerativní uzly – MR má vyšší senzitivitu oproti CT, noduly jsou hypointenzní a septa hyperintenzní v T_2 obraze a po podání gadolinia se sytí (Hussain, 2002);
- adenomatózní hyperplastické uzly mají specificky vysoký signál při T_1 a jsou hypointenzní při T_2 /gradient-echo obraze. Je to podmíněné akumulací hemosiderinu a železa v těchto uzlech (Hussain, 2002). V ultrazvukovém obraze jsou hypoechogenní, při použití vyšetření „power doppler“ v nich nezachytíme arteriální toky (Gonzáles, 1999). Při angiografii se nesytí;
- HCC má vyšší intenzitu signálu v T_2 váženém obraze (Kang, 2003). Přesto tento obraz není charakteristický a ani s použitím specifických kontrastních látek nelze v MR-obraze jednoznačně vyloučit nebo potvrdit přítomnost tumorózního ložiska v cirhotickém terénu (Hussain, 2002; Sahani, 2004). Při angiografii je hypervaskularizovaný, v ultrazvukovém obraze hypoechogenní, ale i hyperechogenní, a při použití vyšetření „power doppler“ v něm zachytíme arteriální toky (Choi, 1996; Isozaki, 2003; Sahani, 2004);
- splývavá fibróza má heterogenní, pruhovité intezity v T_1/T_2 obraze;
- periferně lokalizovaný pruh tkáně, který se nešíří do porty;
- segmentální nebo lobární ztráta objemu;
- fokální tukové změny.

Při vyšetřování nemocných s jaterní cirhózou se musíme především zaměřit na vyloučení nebo prokázání portální hypertenze a přítomnosti HCC (Boloni, 1991; Brown, 1997; Hayashi, 1999). Při hodnocení ložiskových změn v cirhotických játrech je nutné vzít v úvahu i etiologii cirhózy. Jiná je pravděpodobnost výskytu HCC u nemocných s prodělanou hepatitidou C, a jiná u pacientů s alkoholickou cirhózou. Obecně platí, že ložisko, které je v arteriální fázi hypervaskularizované, které „stahuje“ lipidiol nebo které se sytí při angiografii, je nutno považovat za možný HCC (Buetow, 1994; Colagrande, 2000; Hayashi, 1999; Itai, 1997; Lencioni, 1997). Na druhé straně i nesytící se ložisko může být HCC či adenom.

2.4 Genetika primárních nádorů jater

(L. Foretová, D. Valík)

2.4.1 Hepatocelulární karcinom

Mezi nejčastější nádory jater dospělého věku patří hepatocelulární karcinom. Ve většině případů jde o sporadicky vzniklé nádory, jejichž etiologickým faktorem mohou být i he-

patitida B nebo působení aflatoxinů. Předpokládá se, že geografická rozdílnost výskytu tohoto onemocnění je způsobena faktory zevního prostředí.

2.4.1.1 Somatické genetické změny v hepatocelulárním karcinomu

V nádorových buňkách sporadického hepatocelulárního karcinomu bývají často nacházeny specifické mutace v genu p53. Mutace GC → TA v kodonu 249 je považována za důsledek působení aflatoxinu B1 a viru hepatitidy B. U ostatních tumorů je spektrum mutací v p53 genu mnohem širší. Mutace v kodonu 249 je málo častá u hepatocelulárních nádorů v Evropě a USA.

Ztráta heterozygosity (LOH) se nachází často na lokusech chromozomu 1p, 4, 5q, 10q, 11p, 13q, 16q a 17p. Není známá asociace mezi LOH a specifickým integračním místem viru hepatitidy B.

Studie o mutacích onkogenu RAS v primárním karcinomu jater jsou sporé. Vyskytují se v experimentech na myších u chemicky indukovaných nádorů jater. Byla popsána aktivace cyklinu D a A, genů katalyzujících buněčný cyklus.

Somatické mutace se mohou objevovat i v tumor-supresorových genech p53, IGF2R, p16, Rb a v transkripčním aktivátoru beta-kateninu. Gen p16, cyklin-dependentní inhibitor kinázy, je inaktivován především formou post-transkripční regulace a účastní se počátečních fází karcinogeneze. Redukovaná exprese genu p27Kip1 je také součástí procesu vývoje hepatocelulárního karcinomu. Bylo zjištěno, že změna v expresi jednoho nebo více inhibitorů cyklin-dependentních kináz, p16, p21 a p27Kip1, se objevuje u 90 % hepatocelulárních karcinomů. Amplifikace a overexprese cyklinu D1 se nachází také v tumorové tkáni. Porucha G1 fáze buněčného cyklu je tedy v karcinogenezi hepatocelulárního karcinomu významným mechanismem.

Chronická infekce virem hepatitidy B je známým etiologickým agentem ve vzniku hepatocelulárního karcinomu. Virus se může integrovat do genomu hepatálních buněk na mnoha místech různých chromozomů. Může indukovat změny buněčné DNA (delece nebo jiné alterace), změny genů kontrolujících buněčné dělení či aktivovat a zvyšovat expresi buněčných protoonkogenů pomocí virových promotorů. Dlouhá latentní doba mezi infekcí virem hepatitidy B a vznikem nádoru jater je dokladem toho, že se virus může karcinogeneze účastnit různými způsoby (nespecifický zánět a regenerace hepatocytů, akumulace genetických alterací, integrace do genomu buňky). Integrace HBV do genomu je považována za iniciátora nádorového procesu a je díky chemickým a hepatotoxickým karcinogenům následována promoci nádoru. Transkripce integrované virální DNA je často spojena i s transkripcí přilehlých oblastí, které mohou zahrnovat protoonkogeny. Například takto vzniklý protein Hbx interferuje s DNA reparačními mechanismy vazbou na XAP-1/UVDDDB, který se váže na poškozenou DNA, což vede k akumulaci DNA mutací. Hbx může vytvářet komplex s C-koncem p53 proteinu a zabránit jeho vstupu do jádra, čímž poruší p53-mediovanou apoptózu. HBV-pozitivní hepatocelulární karcinomy prokazují zvýšenou expresi různých onkogenů a růstových faktorů, např. v-erbA, steroidního receptorového onkogenu, RAR-beta genu kódujícího beta-receptor pro kyselinu retinovou, cyklin-A genu, který je klíčovým faktorem během růstových regulačních provedů v S fázi, c-myc, c-N-ras a TGF-beta.

U chronické hepatitidy C může působit na vznik nádoru jater konstitutivní aktivace transkripčního faktoru nazývaného nukleární faktor kappa-B (NFkB) a jeho antiapoptotický

efekt. Chronický zánět jater je asociován s hepatocelulárním karcinomem a právě mediátory zánětlivé reakce jsou někdy považovány za hlavní karcinogen. Karcinom jater bývá méně často vidán u pacientů s chronickou hepatitidou C léčených interferonem a vyskytuje se méně i u hepatitidy C s minimální zánětlivou reakcí. Integrace viru do genomické DNA nebyla prokázána.

Jako prognostický marker je někdy používána zvýšená exprese proteinu p53, která je spojena s rychlejším růstem a invazivitou tumoru. I počet a typy p53 mutací v hepatických uzlech mohou sloužit k určení multifokálního nálezu nebo určit metastatický původ. U 25 % pacientů s karcinomem jater je možné detekovat cirkulující protilátky proti p53 v séru.

Familiární nakupení nádorů jater se popisuje pouze zřídka a relativní riziko možného onemocnění u příbuzného prvního stupně nemocného karcinomem jater je odhadováno na 2,4, z čehož vyplývá poměrně malá účast genetického podílu na tomto onemocnění. Nádory jater mohou komplikovat chronické jaterní onemocnění a cirhózu vznikající z různých příčin, i genetických.

Tab. 3 *Genetické příčiny nádorů jater*

Nejčastější genetické příčiny nádorů jater	Méně časté příčiny
• hemochromatóza • deficit alfa-1-antitrypsinu • glykogenózy typu 1 (von Gierke) a 4 (Andersen) • tyrosinémie typ I • Fanconioho anémie • Wilsonova choroba	• galaktosemie • hereditární fruktózová intolerance • nadbytek železa u talasemie a hereditární hemoragické teleangiektázie • akutní intermitentní porfyrie • atrezie žlučových cest • neonatální hepatitida • cystická fibróza • De Toniho-Fanconioho syndrom • Wernerův syndrom • neonatální velkobuněčná hepatitida • familiární cirhóza • neonatální hemochromatóza

U hemochromatózy se vyvíjí karcinom jater v případě cirhózy asi u jedné třetiny případů a relativní riziko může dosahovat 200. Jedná se o autozomálně recesivní chorobu, kdy heterozygoti mohou mít parciální defekt a ženy bývají méně klinicky ovlivněny vzhledem k menstruačnímu krvácení. Frekvence heterozygotů v populaci se odhaduje na 10 %. Nádor jater se může objevit výjimečně i bez průkazu cirhózy. Jeho gen byl objeven a bylo zjištěno, že určité mutace se mohou predilekčně vyskytovat v různých populacích. Pokud je to možné, je vhodné přímé testování mutačních změn u pacienta a prediktivní testování u příbuzných, neboť biochemické testy nemusejí být dostatečně senzitivní. Je známo, že u 38 % homozygotů se vyskytuje HLA haplotyp A3, B7, zatímco v normální populaci jenom u 6 %. Haplotyp A3, B14 se vyskytuje asi v 16 %, v ostatní populaci v 0,2 %. Plánuje-li proto pacient s hemochromatózou rodičovství a má partnera s tímto rizikovým haplotypem, je vhodné genetické vyšetření. Časná detekce onemocnění a včasná léčba může zabránit riziku vzniku hepatocelulárního karcinomu.