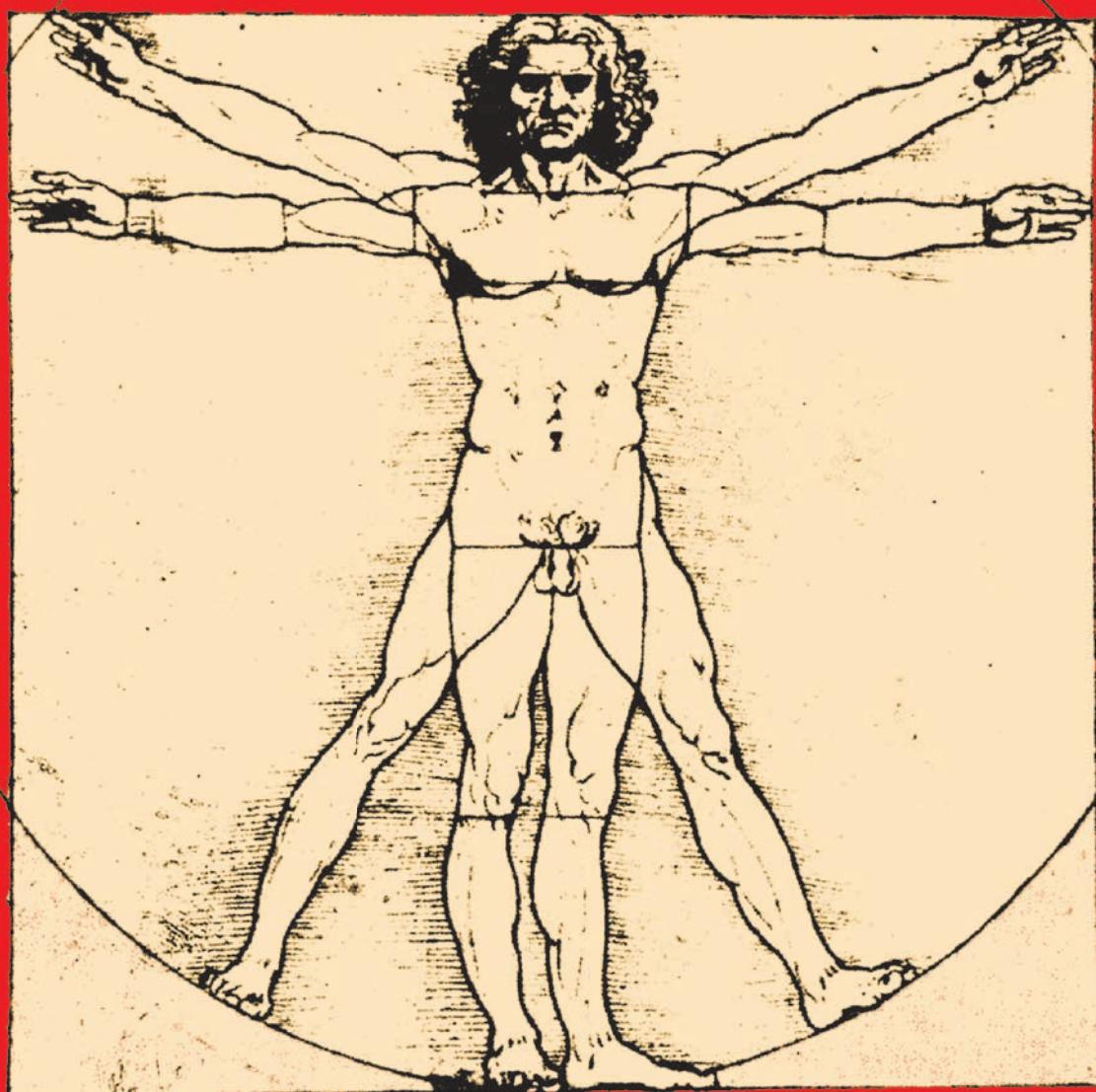
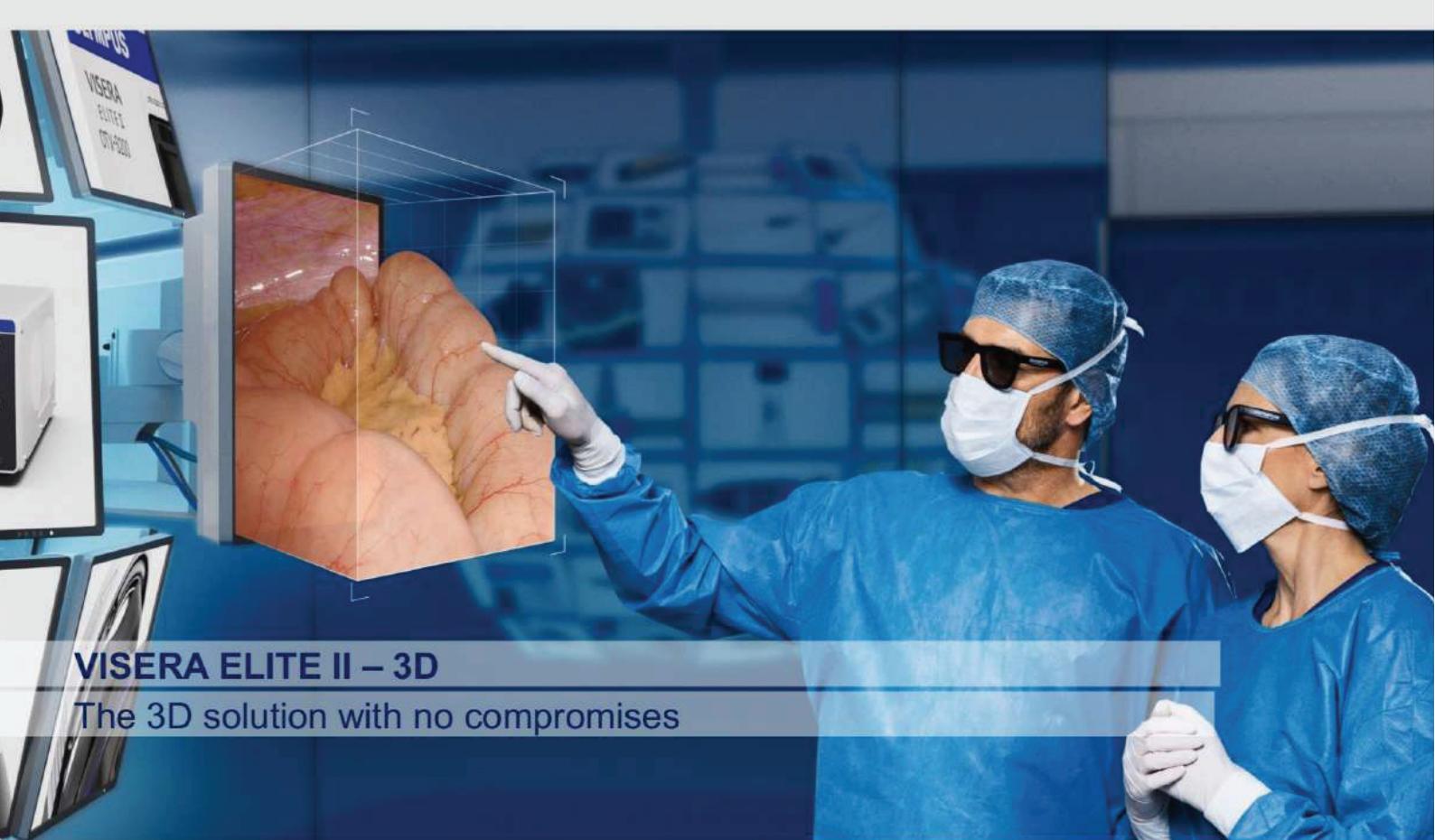


Miniovazívna chirurgia a endoskopia chirurgia súčasnosti



Ročník XXV
2021

3



VISERA ELITE II – 3D

The 3D solution with no compromises

Miniiinvazívna chirurgia a endoskopia chirurgia súčasnosti

časopis

*Sekcie endoskopickej chirurgie
Slovenskej chirurgickej spoločnosti
SECH pri SCHS*

*Sekce endoskopické a miniinvazivní chirurgie
při České chirurgické společnosti J.E. Purkyně
SEMCH pri ČCHS*

3 / 2021

Šéfredaktor : Prof. MUDr. Čestmír Neoral, CSc

Výkonný redaktor : Doc. MUDr. Ľubomír Marko, Ph.D.

Redakčná rada (abecedne):

MUDr. Marián Bakoš, PhD., MPH - Nitra, SR
Roberto Bergamaschi, MD, PhD, FRCS, FASCRS, FACS, New York, USA
 MUDr. Peter Brunčák - Lučenec, SR
 Prof. MUDr. Ivan Čapov, CSc. - Brno, ČR
 Doc. MUDr. Jan Dostálík, CSc. - Ostrava, ČR
Prof. MUDr. Štefan Durdík, Ph.D., MHA, Bratislava, SR
Doc. PhDr. Beáta Frčová, PhD., MPH - SZU, Slovensko
 Prof. MUDr. Alexander Ferko, CSc. - Martin, SR
 Prof. MUDr. Martin Fried, CSc. - Praha, ČR
 Doc. MUDr. Roman Havlík, PhD - Olomouc, ČR
 MUDr. Pavol Holečzy, CSc. - Ostrava, ČR
 MUDr. Martin Huťan, PhD. - Hainburg, Rakúsko
 MUDr. Ján Janík, PhD. - Martin, SR
Doc. MUDr. Ing. Miroslav Janík, Ph.D., Bratislava, SR
Prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc. - Brno - Bohunice, ČR
 Prof. MUDr. Mojmír Kasalický, PhD. - Praha, ČR
 MUDr. Igor Keher - Trnava, SR
Doc. MUDr. Lubomír Martínek, PhD. - Ostrava, ČR
 Prof. Paolo Miccoli, MD - Pisa, Taliansko
 MUDr. Matěj Škrovina, PhD. - Nový Jičín, ČR
 Doc. MUDr. Marek Šoltés, PhD. - Košice, SR
 MUDr. Andrej Vrzgula, PhD. – Košice - Šaca, SR
Doc. MUDr. Pavel Zonča, PhD. - FRCS, Ostrava, ČR
 Prof. Carsten Zornig, MD - Hamburg, Nemecko

ADRESÁR SPONZORUJÚCICH FIRIEM

JOHNSON & JOHNSON SLOVAKIA s. r. o.
Karadžičova 12, 821 08 Bratislava

Pharmeco, s. r. o.,
J. Cikera 5, 974 01 Banská Bystrica

Ultramed, spol. s. r. o.,
Š. Moyzesova 431, 965 01 Žiar nad Hronom

OBSAH

Ston R., Jakeš T., Erhart D.: Aktivní management dekomprezivního transanálního drénu pro snížení insuficience anastomózy po double staplingu.....	4
Lerch ^{1,2} M., Peteja ^{1,2} M., Žatecký ^{1,2} J., Gavel ¹ W., Pelikán ^{2,3} A., Janout ⁴ V.: Nádorové markery kolorektálního karcinomu.....	11
Rejholec, J. ^{1,2} , Moravík, J. ¹ , Tschakert, D. ¹ , Galgoczyová, F. ¹ , Konrád, M. ¹ , Timoshin, P. ¹ , Andrysova, L. ¹ : Control of perfusion of colorectal anastomosis by ICG.....	26
Šoltés M ¹ , Martínek L ² : Kontroverzie pri riešení slabinových prietŕží.....	31

POKYNY PRE PRISPIEVATEĽOV :

- Príspevok je potrebné zaslať v dvoch exemplároch v úprave :
1. Názov článku
 2. Autori - krstné meno skratkou, priezvisko celé (pri autoroch z viacerých pracovísk označiť autorov číslami a potom rozpísat' pracoviská podľa čísel)
 3. Názov pracoviska
 4. Súhrn - maximálne 10 riadkov
 5. Kľúčové slová
 6. Summary - anglický súhrn
 7. Key words - kľúčové slová v angličtine
 8. Úvod - uviesť v krátkosti problematiku, o ktorej bude článok pojednávať
 9. Metodika a súbor pacientov
 10. Výsledky
 11. Diskusia
 12. Záver
 13. Literatúra - v texte číslami v zátvorkách, v zozname literatúry uvádzat' všetkých autorov, názov citácie, názov časopisu, alebo knihy, rok, ročník, strany.

Adresa vydavateľa, distribútora a redaktora :

LuMa BB spol. s r.o.
IČO - 48 265 098
Sládkovičova 58, 974 05 Banská Bystrica
tel. č.: 048 - 441 2156, E-mail:
markolubol@gmail.com

ADRESA REDAKCIE :

LuMa BB, spol. s r.o.
Sládkovičova 58, 974 05 Banská Bystrica

Adresa tlačiarne:

PRESS GROUP, s. r. o.
Sládkovičova 86, , 97405 Banská Bystrica

Registračné číslo ministerstva kultúry SR:
EV 5438/16

Medzinárodné číslo ISSN: ISSN 1336 – 6572
EAN - 9771336657008

Periodicita vydávania: 4x ročne
Dátum vydania: september 2021

Časopis je recenzovaný

Časopis je indexovaný v
Slovenskej národnej bibliografii
Bibliographia medica Slovaca - BMS

Časopis je indexovaný v
Bibliographia medica Čechoslovaca

a zaradený do citačnej databázy
CiBaMeD

Aktivní management dekompresního transanálního drénu pro snížení insuficienze anastomózy po double staplingu

Ston R., Jakeš T., Erhart D.

Chirurgické oddělení Nemocnice Na Františku Praha

Primář chirurgického oddělení: MUDr. David Erhart

Souhrn

Úvod: insuficienze anastomózy (*anastomotický leak, AL*) patří v kolorektální chirurgii k jedné z nejobávanějších komplikací, které významně zhoršují morbiditu a mortalitu pacientů. Pomocí jednoduchého a levného profylaktického opatření lze procento insuficiencí významně redukovat.

Metoda: zavedením měkkého transanálního dekomprezivního drénu přes double stapling anastomózu po nízkých resekčních rektu (s TME), sigmatu (s lymphadenektomii), resp. rektosigmatu (s PME) a jeho aktivním pooperačním managementem lze signifikantně snížit procento závažného anastomotického leaku (Grade C) v porovnání se souborem pacientů bez tohoto opatření. Důraz je kladen na aktivní pooperační management drénu s udržením jeho průchodnosti do 5. pooperačního dne, tj. po celou dobu zavedení, jakožto stěžejního opatření vedoucí k vysoké účinnosti dekomprese založené na mechanistické teorii významu drenáže podpořené teorií průběhu hojení anastomózy.

Výsledky: v naší retrospektivní studii jsme prokázali, že použití aktivně manageovaného dekomprezivního drénu signifikantně snižuje počty insuficiencí (15,7% vs. 2%, Pearsonův Chi-kvadrát test $p = 0,016$) u anastomóz double stapling po nízké přední resekcji rektu, resp. rektosigmatu, sigmatu. Jiné sledované proměnné, jakými byly šíře použitého stapleru, vzdálenost anastomózy od konečníku, vysoký či nízký podvaz arteria mesenterica inferior (AMI), věk pacientů, vliv pohlaví a zkušeností operujícího lékaře, neměly na počet insuficiencí signifikantní vliv.

Klíčová slova: anastomotický leak - transanální dekomprezivní drén - pooperační aktivní management drénu

Ston R., Jakeš T., Erhart D.

Active management of the decompressive transanal drainage tube to reduce anastomotic insufficiency after double stapling

Summary

Introduction: anastomotic insufficiency (anastomotic leak, AL) is one of the most feared complications in colorectal surgery, and one that significantly worsens the morbidity and mortality of patients. With a simple and inexpensive prophylactic measure, the percentage of insufficiencies can be significantly reduced.

Method: by introducing a soft transanal decompressive drainage tube through double stapling, after low anterior resections of the rectum (with TME), sigmoid (with lymphadenectomy) or rectosigmoid (with PME) and its active post-operative management, the percentage of severe anastomotic leakages (Grade C) can be significantly reduced compared to a set of patients without this measure. Emphasis is placed on active post-operative management of the drain with the maintenance of its throughput until the 5th postoperative day, i.e. throughout the entire time of implementation, as a key measure leading to high

decompression efficiency based on the mechanistic theory of the importance of drainage supported by the theory of the course of healing anastomosis. Results: in our retrospective study, we demonstrated that the use of an actively managed decompressive drainage tube significantly reduces the number of insufficiencies (15.7% vs. 2%, Pearson's Chi-square test p = 0,016) for anastomotic double stapling after low anterior resection of rectum or rectosigmoid, sigmoid. Other monitored variables such as the width of the stapler used, the distance of anastomosis from the anus, high-tie or low-tie of the inferior mesenteric artery (IMA), the sex and the age of the patients and the experiences of the operating physician had no significant effect on the number of insufficiencies.

Keywords : *anastomotic leakage – transanal decompressive drainage tube - postoperative active tube management*

Úvod

Insufcienze ve staplerové anastomóze po double staplingu (AL - anastomotic leak) je závažnou komplikací kolorektální chirurgie, definovaná jako patologická komunikace mezi lumen střeva a vnější stěnou střeva (serozou, adventicií) s únikem intraluminálního obsahu [1,2]. Její výskyt kolísá v jednotlivých sděleních mezi 3 a 20%. Hojení anastomózy je komplexní proces závislý na mnoha proměnných, mezi něž patří dostatečné místní prokrvení tkáně v oblasti anastomózy, absence napětí střeva, dále nutriční stav pacienta, neoadjuvantní onkologická terapie, přidružené komorbidity, zejména srdeční, obezita, mužské pohlaví, imunosuprese, ale také počet použitých nábojů stapleru [3,4], složení střevního mikrobiomu [4], v neposlední řadě i neklid v místě anastomózy a zvýšený intraluminální tlak při pooperačním hypertonu vnitřního svěrače v rámci pooperační odpovědi organismu na stres a operační zátěž (aktivace sympatoadrenální osy), fibroskleroza svěrače, popř. operace na nepřipraveném střevě s přítomným velkým množstvím stolice intraluminálně [2-5]. Význam transanálně zavedené drenáže pro prevenci vzniku anastomotického leaku byl v některých studiích zpochybňován, avšak rozsáhlé metaanalyzy zcela jednoznačně prokázaly přínos jednoduché a levné, transanálně zavedené drenáže pomocí měkkého silikonového drénu (na rozdíl od stentu, kde přínos prokázán nebyl [1-6].

Přínos drenáže je spatřován zejména v dekomprezji anastomózy, odvodu plynů a stolice a překonání zvýšeného pooperačního tonu svěrače, a tedy ve snížení intraluminálního tlaku v oblasti kolem anastomózy[3-12]. Otázku, jak dlouho tuto drenáž ponechat a kdy jí extrahovat, zodpoví nejlépe teorie hojení kolorektální anastomózy. Tato teorie vychází ze všeobecné teorie hojení rány, aplikované na oblast střevní rekonstrukce [8,9]. Biologické pochody jsou vesměs univerzální, proto po počáteční fázi koagulace v místě linie svorek začíná proces zánětu, edém tkáně, produkce interleukinů, autolytické pochody odbourávající nekrotickou tkáň, fagocytóza. Tento proces trvá 3-4 dny. Teprve od 4. dne dochází ke zvýšené produkci fibroblastů, k vyzrávání tkáně, produkci kolagenu a přeměně fibrinové matrice na kolagenová vlákna a ke zpevňování jizvy. 3.den je tedy pro anastomozu kritický, neboť pevnost vlastní tkáně je v tu chvíli minimální a anastomóza drží zejména na přítomných titanových svorkách. Od 4. dne dochází při klidném hojení k rychlému nárůstu pevnosti tkáně a tento proces pokračuje maturací jizvy ještě řadu týdnů. Pokud má být transanální drenáž efektivní a bezpečná, je potřeba splnit požadavek na dostatečně dlouhodobé zavedení, tj. minimálně do 5. pooperačního dne [7-11]. A pokud má být drenáž po celou dobu plně funkční, nemělo by být lumen drénu obturováno stolicí.

Metoda

Do retrospektivní studie byli zařazeni pacienti po resekci rekta, rektosigmatu nebo sigmatu od roku 2016 do roku 2020, u kterých byla provedena anastomóza technikou double stapling, end-to-end, mezi 3 a 20 cm od anokutánní linie. Na konci operace byla provedena vzduchová zkouška těsnosti (air-leak test). Negativní air-leak na konci operace byl podmínkou k zařazení do studie. Nebylo podstatné, zda indikací k výkonu byla benigní (divertikulární nemoc, volvulus), nebo maligní diagnóza (adenokarcinom sigmatu nebo rekta). U části pacientů byl proveden high-tie podvaz art. mesenterica inferior (závislé na operatérovi a anatomické situaci). Vždy byla mobilizována lienální flexura. K průkazu dobrého prokrvení orální kličky skrz arkádu byla použita tzv. technika otevřené arteriotomie předcházející jejímu podvazu v mesocolon s intraoperačním sledováním pulsního toku krve z arkády. Do malé pánve na konci operace byl vždy vložen easy-flow-drain. V obou souborech byli pacienti akutně operovaní (mionoritní skupina) i plánovaně operovaní. Všechny insuficience postihly v obou skupinách plánovaně operované pacienty, tuto závislost jsme tedy nesledovali.

Retrospektivní studie byla rozdělena na skupinu A, bez zavedené transanální drenáže z let 2016 až 2018. Celková míra insuficience Grade C (vyžadující operační revizi) byla u této skupiny 15,7%. Dále ze skupiny B se zavedenou transanální drenáží, celková míra insuficience v této skupině byla 2%.

Cílem tohoto opatření zavedeném v roce 2018 bylo snížit výskyt klinicky a popř. i rentgenologicky nebo endoskopicky prokázaného anastomotického leaku (Grade C) s nutností operační revize. K transanální drenáži ve skupině B byl použit měkký, silikonový Foley katétr 30 French, který byl na konci operace po provedení anastomózy a po negativním air-leak testu protažen přes svěrač a přes anastomózu cca 10 cm nad

úroveň anastomózy a fixován ke kůži stehem, bez nafouknutí blokačního balónku. Od prvního pooperačního dne byl kladen důraz na udržení průchodnosti drénu opakovánmi nízkoobjemovými proplachy 3x denně 10 ml fyziologického roztoku. Tento objem odpovídá dle našeho měření vnitřnímu objemu prázdného katétru. Tímto opatřením se vždy podařilo udržet drén průchodný až do extrakce. Drén byl zaveden do 5. pooperačního dne, kdy již dle teorie hojení anastomózy [8,914-17] mizí pooperační edém, a začínají převládat proliferační procesy, replikace enterocytů, fibroblastů, kolagenu atd. Tuto dobu zavedení podporuje i meeting abstract Německé chirurgické společnosti (DGCH) z roku 2013 [9]. Na rozdíl od kolegů z Německa, nebyla v našem souboru provedena před extrakcí drénu irrigografie vodnou kontrastní látkou, ale před samotnou extrakcí byla rektálně do drénu aplikována metylénová modř na lůžku (1 amp. ve 100 ml fyziologického roztoku) a drén následně odstraněn. Nitrobřišní (easy-flow) drén byl ponechán o 24 hodin déle, tj. do 6. pooperačního dne, abychom vyloučili případné pozdní modré zbarvení obsahu drénu, popř. samotného drénu aplikovanou metylénovou modří. Anastomotický leak jsme prokázali v jednom případě (2%), zkouška byla pozitivní a pacient měl odpovídající klinické příznaky (zkalený odpad z břišního drénu, vysoké zánětlivé parametry). Před samotnou aplikací metylénové modři byla kontrolována poloha drénu v malé pánvi sonograficky, k vyloučení falešně negativního výsledku zkoušky při jeho dislokaci z malé pánve a k vyučení patologické kolekce tekutiny v malé pánvi. Při průkazu AL pomocí metylénové modři nebo při podezření na AL z klinického stavu pacienta byla doplněna další zobrazovací metoda (CT- irrigografie, endoskopie) v obou skupinách. Pokud se nevyskytly jiné závažné komplikace, byli pacienti dimitováni 7. pooperační den, délka hospitalizace ale nebyla sledovaným parametrem ve studii, proto ji neuvádíme.

Výsledky

Skupina A – bez drénu.

Ve skupině A bylo 51 pacientů bez zavedeného transanálního drénu. V této skupině jsme zaznamenali 8 insuficiencí z 51 pacientů (15,7%), jeden z těchto pacientů měl založenou protektivní ileostomii již při primární operaci. Výše anastomozy ab ano se pohybovala od 3 do 20 cm, s mediánem 8 cm ab ano, šíře použitého stapleru 25 až 33 mm, s mediánem 29 mm, high – tie ligaturu AMI mělo 9 pacientů, low-tie 42 pacientů, laparoskopicky jsme operovali 23 a klasicky 28 pacientů ve věku 18-77, medián 51 let. Rozložení pohlaví - 20 žen a 31 mužů, insuficienci jsme zaznamenali u 1 ženy a 7 mužů (Tab.1)

Skupina B – s transanálním drénem 30 French

Do této skupiny bylo zařazeno 50 pacientů, zaznamenali jsme 1 insuficienci (2%), anastomoza byla konstruována mezi 4 a 18 cm ab ano, s mediánem 12 cm ab ano, šíře stapleru stejná, tj. 25 – 33 mm, s mediánem 31 mm. Ligaturu AMI high-tie mělo 19 pacientů a low-tie 31. Laparoskopicky jsme operovali 35 pacientů, klasicky 15 pacientů, ve věku 19-67, s mediánem 47 let. Rozložení podle pohlaví bylo - 17 žen a 33 mužů, insuficienci jsme zaznamenali u 1 muže (Tab.1)

Tab .1 - rozdělení a výsledky souboru, závislost na drénu, low-tie vs high-tie AMI, klasicky vs. laparoskopicky

	N	AL	High-Tie	Low-Tie	Laparoskopicky	klasicky
A - bez drénu	51	8 (15,7%)	9/1AL (11,1%)	42/7AL(16,6%)	23/4 AL (17,3%)	28/4AL (14,2%)
B - s drénem	50	1 (2%)	19/0AL(0%)	31/1AL(3,2%)	35/1AL (2,9%)	15/0AL (0%)
Celkem	101	9 (8,9%)	28/1AL(3,5%)	73/8AL (11%)	58/5AL (8,6%)	43/4AL (9,3%)
Hodnota p =		0,016		0,44		1
Typ testu		Pearsonův χ^2	Fisherův přesný 2-stranný (high-tie vs. low-tie pro obě skupiny dohromady, v jednotlivých skupinách je hodnota 1,0)		Fisherův přesný 2-stranný (hodnota je platná pro obě skupiny dohromady, i v jednotlivých skupinách)	

Závislost na osobě operatéra vychází v obou skupinách s použitím Pearsonova χ^2 testu $p=0,59$, separátně pak ve skupině A je $p=0,94$ a ve skupině B je $p=0,62$, tj. vždy statisticky nesignifikantně. Závislost na pohlaví (Tab.2) sice vychází hůře pro muže, nicméně v našem souboru nedosáhlo statistické významnosti ($p=0,15$, Fisherův oboustranný test), stejně tak použití staplerů vychází sice

lépe ve prospěch širších průměrů, nicméně bez statistické významnosti (t-test pro obě skupiny, $p=0,41$). Rovněž jsme statistickou analýzou nezjistili závislost na vzdálenosti anastomózy ab ano (t-test pro obě skupiny, $p=0,24$), aritmetický průměr insuficientních anastomoz v obou skupinách se nacházel v 9,1 cm ab ano, průměr těch zhotovených 11,8 cm.

Tab. 2 – rozdělení souboru dle pohlaví

	N	muži	ženy	hodnota p
A - bez drénu	51	31/7AL (22,6%)	20/1AL(5%)	0,13
B - s drénem	50	33/1AL(3%)	17/0AL(0%)	1
Celkem	101	64/8AL(12,5%)	37/1AL (2,7%)	0,15
Typ testu		Fisherův oboustranný test		

Diskuze

V naší retrospektivní studii jsme prokázali, že použití aktivně manageovaného, tj. opakováně zprůchodňovaného pravidelnými nízkoobjemovými proplachy, dekomprezniho transanálního měkkého drénu do 5. pooperačního dne signifikantně snižuje počty insuficiencí (Chí-kvadrát test, $p = 0,016$) u double stapling anastomóz po resekci sigmatu, rekta, resp. rektosigmatu. Jiné sledované proměnné, jakými byly šíře použitého stapleru, vzdálenost anastomózy od konečníku, vysoký či nízký podvaz arteria mesenterica inferior, věk pacientů, pohlaví a operující lékař, neměly na počet insuficiencí signifikantní vliv.

Závěr

Transanální, dostatečně široký, drén k dekomprezii anastomózy je v kolorektální chirurgii běžně rozšířené opatření, které v meta-analýzách dosahuje statistické

významnosti ke zmenšení počtu AL. Z vlastní zkušenosti autora z našich i ze zahraničních (německých) nemocnic, z dostupné literatury i z diskuzí na kongresech je patrné, že existuje celkem velká variabilita v tom, jak široký má být drén, kam jej umístit (jen přes svěrač, nebo i přes anastomózu), a také v načasování jeho extrakce, vše závislé na zvyklostech pracoviště. Žádný zlatý standard či doporučený postup v jeho používání nejsou z literatury patrné. Zavedení transanálního dekomprezniho měkkého drénu 30 French do 5. pooperačního dne s aktivním pooperačním managementem pravidelnými nízkoobjemovými proplachy k zajištění udržení průchodnosti patří od roku 2018 na našem pracovišti ke standardní proceduře, o které jsme se přesvědčili, že statisticky významně redukuje AL Grade C po levostranných resekčních kolon a rekta, i přesto, že jsme si vědomi malé velikosti našeho souboru.

Literatura

1. Kay T Choy, Tze Wei Wilson Yang · Alexander Heriot, Satish K Warrier, Joseph C Kong. Does rectal tube/transanal stent placement after an anterior resection for rectal cancer reduce anastomotic leak? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Jan 30. doi: 10.1007/s00384-021-03851-8.
2. Nuh N Rahbari, Jürgen Weitz, Werner Hohenberger, Richard J Heald, Brendan Moran, Alexis Ulrich, Torbjörn Holm, W Douglas Wong, Emmanuel Tiret, Yoshihiro Moriya, Søren Laurberg, Marcel den Dulk, Cornelis van de Velde, Markus W Büchler. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*, 2010 Mar;147(3):339-51.doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012. Epub 2009 Dec 11.
3. Braunschmidt T, Hartig N, Baumann L, et al. Influence of multiple stapler firings used for rectal division on colorectal anastomotic leak rate. *Surg Endosc.* 2017;31:5318-5326. doi: 10.1007/s00464-017-5611-0.
4. B. D. Shogan, N. Belogortseva, P. M. Luong, A. Zaborin, S. Lax, Cindy Bethel, M. Ward, J. P. Muldoon, M. Singer, G. An, K. Umanskiy, V. Konda, B. Shaksheer, J. Luo, R. Klabbers, L. E. Hancock, J. Gilbert, O. Zaborina, and J. C. Alverdy. Collagen degradation and MMP9 activation by Enterococcus faecalis contributes to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med.* 2015 May 6; 7(286): 286ra68. doi: 10.1126/scitranslmed.3010658
5. Xishan Wang. Predictive risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer in elderly patients over 80 years old: an analysis of 288 consecutive patients. *World J Surg Oncol.* 2019; 17: 112. Published online 2019 Jun 29. doi: 10.1186/s12957-019-1655-z

6. Shuanhu Wang Zongbing Zhang, Mulin Liu Shiqing Li Congqiao Jiang . Efficacy of transanal tube placement after anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol 2016 Mar 31;14:92. DOI: 10.1186/s12957-016-0854-0
7. Soo Young Lee, Chang Hyun Kim , Young Jin Kim , Hyeong Rok Kim . Impact of anal decompression on anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis. Langenbecks Arch Surg Epub 2015 Aug 29. DOI: 10.1007/s00423-015-1336-5
8. Meyer, G. & Lang, R. & Prodinger, Peter & Stier, Christine. Grundlagen und Biologie der Anastomosenheilung (Basic Principles and Biology of Anastomotic Healing in the Gastrointestinal Tract). Viszeralchirurgie 2007. 42. 134-144. DOI: 10.1055/s-2007-960735.
9. Andreas Brandl, Reinhard Mittermair, Johann Pratschke, Reinhold Kafka-Ritsch. Transanale Drainage nach linksseitiger Kolonresektion und maschineller Anastomose senkt Anastomoseninsuffizienzrate. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 30.04.-03.05.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13dgch508. doi: 10.3205/13dgch508
10. Keitaro Tanaka, Junji Okuda , Seiichiro Yamamoto , Masaaki Ito, Kazuhiro Sakamoto, Yukihito Kokuba , Kenichi Yoshimura , Masahiko Watanabe. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery with the double stapling technique for stage 0/I rectal carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, single-arm phase II trial. Surg Today. 2017 Oct;47(10):1215-1222. doi: 10.1007/s00595-017-1496-8.
11. Sarah K Thompson, Eugene Y Chang, Blair A Jobe. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. Microsurgery. 2006;26(3):131-6. doi: 10.1002/micr.20197.
12. C Dumble, T Morgan , C I Wells , I Bissett . The impact of transanal tube design for preventing anastomotic leak in anterior resection: a systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol 2021 Jan;25(1):59-68. doi: 10.1007/s10151-020-02354-y.
13. Zheng Wang, Jianwei Liang , Jianan Chen , Shiwen Mei , Qian Liu . Effectiveness of a Transanal Drainage Tube for the Prevention of Anastomotic Leakage after Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2020 May 1;21(5):1441-1444. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.5.1441.
14. Mutsuhito Matsuda, Masashi Tsuruta, Hirotoshi Hasegawa, Koji Okabayashi , Takayuki Kondo , Takehiro Shimada , Masashi Yahagi , Yusuke Yoshikawa , Yuko Kitagawa . Transanal drainage tube placement to prevent anastomotic leakage following colorectal cancer surgery with double stapling reconstruction. Surg Today 2016 May;46(5):613-20. doi: 10.1007/s00595-015-1230-3.
15. Yun Yang Ye Shu , Fangyu Su, Lin Xia, Baofeng Duan, Xiaoting Wu . Prophylactic transanal decompression tube versus non-prophylactic transanal decompression tube for anastomotic leakage prevention in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. Surg Endosc 2017 Apr;31(4):1513-1523. doi: 10.1007/s00464-016-5193-2.
16. A.Brandl, S.Czipin, R. Mittermair, Reinhold Kafka-Ritsch . A transanal drainage tube reduces the rate and severity of anastomotic leakage in patients with colorectal anastomosis. January 2016, Annals of Medicine and Surgery 2016, Mar 6: 12-16. DOI: 10.1016/j.amsu.2016.01.003
17. Yun Luo, Chang – Kang , Zhu Ding-Quan Wu, Chong - Shu Wan. Effect comparison of three different types of transanal drainage tubes after anterior resection for rectal cancer ,July 2020,BMC Surgery 20(1),DOI: 10.1186/s12893-020-00811-x

Prohlášení o střetu zájmů

Tento dokument slouží jako prohlášení o možném střetu zájmů vzniklém na podkladě smluvních vztahů autorů s komerčním subjektem, které mohou vést k jejich ovlivnění. Autoři nejsou ve střetu zájmů, pokud vznik a publikace článku nebyly finančně podpořeny žádnou farmaceutickou firmou ani jiným subjektem a nikdo z autorů nebyl při zpracování článku ani jinak ovlivněn.

V opačném případě má 1. autor povinnost oznámit, kdo ze spoluautorů, kým a v jakém rozsahu byl v souvislosti se vznikem a tématem článku finančně podporován v uplynulých 24 měsících.

Tento formulář zároveň slouží k potvrzení, že rukopis nebyl doposud publikován v jiném časopise ani není současně v jiném recenzním řízení. Vedoucí autor potvrzuje svým podpisem toto prohlášení za celý autorský kolektiv.

Autor: R.Ston, T.Jakeš, D.Erhart

Název rukopisu: Aktivní management dekompresního transanálního drénu pro snížení insuficience anastomózy po double staplingu

Datum: 6.7.2021

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů s ohledem na téma rukopisu.

Potvrzuji, že jsem předložil pravdivé a úplné informace a to za všechny zúčastněné autory. Prohlašuji, že tento článek nebyl publikován v žádném jiném časopise. Níže uvedeným podpisem (ručně nebo elektronicky) potvrzuji toto prohlášení.

Nádorové markery kolorektálního karcinomu

Lerch^{1,2} M., Peteja^{1,2} M., Žatecký^{1,2} J., Gavel¹ W., Pelikán^{2,3} A., Janout⁴ V.

1, Chirurgické oddělení Slezská nemocnice v Opavě, Opava

2, LF OU, Ostrava

3, Chirurgická klinika FN Ostrava, Ostrava

Přednosta: doc. et doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D.

4, Centrum vědy a výzkumu, FZV UP v Olomouci, Olomouc

Souhrn

Kolorektální karcinom představuje celosvětově vážný zdravotnický i ekonomický problém. Ve vyspělých zemích je nejčastější malignitou gastrointestinálního traktu a jeho incidence stále stoupá. Diagnostika se opírá především o zobrazovací metody, dominantní roli zaujímá koloskopie s možností histologické verifikace nádoru. Nedílnou součástí jak diagnostiky, tak monitorace úspěšnosti probíhající léčby a následného sledování jsou nádorové markery. Snahou výzkumu je identifikace nádorových markerů nebo kombinací markerů, které poskytnou neinvazivní a zároveň efektivní diagnostiku, dále takových, které mohou pomoci při stanovení prognózy nádoru a při predikci reakce na dostupnou léčbu (a tedy usnadnit výběr nevhodnější léčebné strategie pro individuálního pacienta).

Klíčová slova: nádorové markery, kolorektální karcinom, biomarker, karcinoembryonální antigen, prognostické markery, prediktivní markery

Lerch^{1,2} M., Peteja^{1,2} M., Žatecký^{1,2} J., Gavel¹ W., Pelikán^{2,3} A., Janout⁴ V.

Tumor markers in colorectal cancer

Summary

Colorectal carcinoma is a global problem for healthcare and, in effect, economy. In developed countries, it is the most common malignancy of the gastrointestinal tract and its incidence keeps rising. The key role in diagnosis is played by imaging methods (in particular, colonoscopy that also enables biopsy and subsequent histological verification of the tumour). Tumour markers are an inherent part of diagnostic procedures as well as of monitoring of the treatment success and follow-up. Research focuses on finding markers (or their combinations) that would provide effective non-invasive diagnosis, that could serve for prediction of prognosis and/or that could predict the reaction to individual available treatment options (and, thus, to facilitate the adoption of the best treatment strategy for individual patients).

Keywords: Tumour markers, colorectal cancer, biomarker, carcinoembryonic antigen, prognostic markers, predictive markers

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je civilizační onemocnění, které celosvětově představuje vážný zdravotnický a ekonomický problém. Ve vyspělých zemích je to nejčastější maligní nádor GIT a jeho globální incidence stále stoupá. Tento trend je dáván do souvislosti s moderním stylem

života, způsobem stravování a stresem. Incidence KRK stále narůstá, celosvětově je KRK druhou nejčastější malignitou u žen a třetí nejčastější malignitou u mužů. V roce 2020 bylo diagnostikováno více než 1,9 milionů nových případů KRK a 935 000 pacientů na tuto diagnózu zemřelo (1,2,3). V České republice je KRK nejčastějším

onemocněním trávicí trubice a druhou nejčastější orgánovou lokalizací nádorového bujení u obou pohlaví (hned za karcinomem prostaty u mužů a karcinomem prsu u žen). V ČR bývá ročně diagnostikováno okolo 8 000 pacientů s touto diagnózou a okolo 4 000 na toto onemocnění umírá. V posledních letech je pozorován pokles jak incidence, tak mortality. Konkrétně v roce 2018 bylo diagnostikováno 7437 pacientů s KRK a 3550 pacientů v témže roce zemřelo (4).

Základním kamenem diagnostiky KRK jsou anamnestická data potíží pacientů a kvalitní fyzikální vyšetření včetně vyšetření per rektum. Následuje verifikace pomocí zobrazovacích metod, přičemž zásadní je koloskopické vyšetření umožňující také odběr vzorku tkáně k histologickému potvrzení KRK. Pro stanovení celkového rozsahu postižení KRK je nutné koloskopické vyšetření doplnit dalšími zobrazovacími metodami (UZ, CT, PET/CT, EUS, MR). K dokončení kompletní diagnostiky je nutné provedení základního laboratorního vyšetření (krevní obraz, biochemie) včetně odběru nádorových markerů.

Otázka role nádorových markerů KRK v rámci screeningu, časné detekce recidivy onemocnění nebo jako prognostických či prediktivních faktorů je stále diskutována. Cílem práce je poskytnout určitý přehled o nádorových markerech KRK a jejich možném využití.

Definice

National Institute of Health definuje biomarker jako biologickou molekulu detekovatelnou v krvi nebo v jiných tělesných tekutinách či tkáních, značící normální nebo abnormální proces či stav nebo onemocnění (5). Biomarkery většinou pocházejí ze struktur DNA, RNA, micro RNA, epigenetických změn nebo protílátek.

Termín nádorový (tumor) marker, považovaný některými vědci za synonymum biomarkeru, se týká substancí (většinou

typicky proteinů, glykolipidů), představujících biologickou strukturu, která může být přisouzena vývoji normálních buněk nebo buněčným procesům karcinogeneze různých vývojových stádií. K těm patří například s nádorem spojované antigeny (tumor associated antigens, TAA), které jsou největší skupinou klinicky významných markerů. Koncentrace TAA typicky koreluje s počtem (nebo objemem) specifických neoplastických buněk.

Pro použití v běžné klinické praxi, v procesu diagnostiky a léčby, musí nádorový marker splňovat určité parametry – vysokou sensitivitu, specificitu a pozitivní prediktivní hodnotu. Neustále se hledají nádorové markery, jejichž stanovení by napomohlo v diagnostice časných nádorových forem nebo by byly dokonce použitelné v rámci screeningových testů. Některé současné markery jsou odebírány během léčby pro zhodnocení její účinnosti (účinnosti neo-adjuvantní léčby, chirurgické léčby, adjuvantní terapie či radioterapie), jiné pak pro potřeby dlouhodobého sledování po léčbě, cílcí na časné zachycení recidivy nádoru. Studie také poukazují na fakt, že kromě samotného stanovení koncentrace markerů v jednom časovém bodě je důležité sledovat také jejich vývoj a dynamiku (6).

Genetické a epigenetické markery detekované v krvi a stolici

O využití molekulárních neinvazivních testů k časné detekci KRK se snažila řada autorů. Karcinogeneze KRK je charakterizována genetickými a epigenetickými změnami měnícími normální buňky v buňky nádorové, a mnoho studií se proto soustředilo na výzkum DNA, RNA a dalších molekul nádorového původu ve stolici či v krvi. Většina studií zkoumajících molekulární markery ve stolici se zaměřovala na detekci nádorové DNA, především na detekci mutovaného KRAS, TP53, APC a markerů mikrosatelitové instability (MSI) (7). Byl vyvinut komerčně dostupný fekální DNA test, zaměřený na molekulární

biomarkery, se senzitivitou pro detekci nádoru pohybující se v různých studiích mezi 25% a 92% a specificitou od 94% do 98% (6,8,9,10). Epigenetické změny, v závislosti na hodnocených markerech nebo jejich kombinacích, byly detekovány u pacientů s KRK se senzitivitou 70%-96% a specificitu 72%-96% (6,7,11,12). Studováno bylo mnoho markerů a jejich kombinací, ale závěry těchto studií doposud nepodpořily jejich použití v klinické praxi. Použití krve jako screeningového materiálu místo stolice může poskytnout určité výhody. Několik studií hodnotilo potenciál genetických a epigenetických biomarkerů získaných z plazmy pro detekci KRK. Celková senzitivita se pohybovala v rozmezí od 30% do 87%, specificita dosahovala hodnot až 96%.

Použití RNA biomarkerů ve stolici nebylo zkoumáno tak rozsáhle jako v případě DNA biomarkerů především proto, že v prostředí stolice dochází k degradaci mRNA. Neustále se zlepšující laboratorní metody nicméně tento problém již částečně vyřešily. Pomocí metody kvantitativní real-time RT-PCR se podařilo analyzovat mRNA expresi MMP7, PTGS2, TP53 a MYBL2 v kolonocytech izolovaných ze stolice. Bylo zjištěno, že tyto markery mohou identifikovat pacientky s KRK se senzitivitou 58% a specificitu 88%. Senzitivita byla závislá na velikosti nádoru a jeho lokalitě, ne však na stádiu onemocnění (13). Nejnovější studie zkoumaly expresi takzvaných miRNA, krátkých nekódujících nukleotidů RNA molekul, ve stolici pacientů s KRK. Nejvíce studované miR21, miR106a, miR135 a miR17-92 byly v porovnání se zdravými jedinci vyjádřené u pacientů s KRK více (14,15). Kromě RNA markerů ve stolici hodnotilo ve snaze o nalezení nových screeningových markerů KRK mnoho studií mRNA různých nádorových genů i v krvi, plazmě nebo cirkulujících nádorových buňkách. Většina z nich zkoumala mRNA molekuly CK19, CK20 a karcinoembryonálního antigenu (CEA).

Celková senzitivita těchto markerů dosahovala 72%, obzvláště při použití kombinace těchto markerů. Specificita byla velmi vysoká v porovnání se zdravými kontrolními vzorky, ale daleko nižší v porovnání se vzorky jiných nádorů nebo zánětlivých střevních onemocnění (16). Současné studie naznačují, že s procesem onkogeneze mohou být spjaty i cirkulující miRNA; možnosti jejich použití jako biomarkeru je nyní předmětem dalšího výzkumu. Posuzována byla celá řada molekul miRNA, z nichž konkrétně plazmatická miR29a a miR92a se zdály být diagnosticky významné pro detekci pokročilých nádorových onemocnění, dosahujíc v rozeznávání pacientů s KRK senzitivitu 83% a specificitu 84%. Výsledky těchto studií nicméně musí být dále ověřeny, a to především s ohledem na jejich diagnostickou spolehlivost pro screening KRK (6).

Markery bílkovinné povahy detekované v krvi a stolici

Karcinoembryonální antigen (CEA)

Tento antigen byl objeven již před téměř 60 lety, v roce 1965, a stále zůstává jediným nádorovým markerem s uznávanou efektivitou při monitorování léčby pacientů s KRK (17). CEA byl jako první považován za specifický pro KRK, ale jeho zvýšené hodnoty byly později detekovány u dalších nádorů, jako například u karcinomu žaludku či pankreatu, a navíc také u zánětlivých stavů. Během posledních 30 let byla provedena řada studií zaměřených na prognostický vliv hladiny CEA při prvotním vyšetření u pacientů s KRK. Ačkoliv se tyto studie lišily v metodice zpracování dat, v počtech sledovaných pacientů či v délce sledování, téměř všechny došly k závěru, že zvýšená předoperační hodnota CEA byla spojena s nepříznivými výsledky. Zvýšená koncentrace CEA byla jen zřídka identifikována u pacientů s KRK ve stádiu I. Na základě CEA navíc není možné

rozlišit polypy benigní od maligních. Některé studie naopak poukázaly na CEA jako na nezávislý prognostický faktor významně predikující výsledky u pacientů ve stádiu onemocnění II (18-25). Evropská skupina pro nádorové markery (The European Group on Tumor Markers, EGT), v souladu s dalšími společnostmi (European Society of Medical Oncology a American Society of Clinical Oncology), nedoporučuje použití CEA ke screeningovým testům. EGT však doporučuje stanovení předoperační hodnoty hladiny CEA u nově diagnostikovaných pacientů s KRK. Předoperační hladina CEA poskytuje určitou prognostickou informaci, a navíc slouží jako základní hodnota pro další sledování (18,26,27).

V některých studiích bylo pozorováno, že vysoká koncentrace CEA u pacientů s KRK ve stádiích II a III naznačovala agresivnější typ nádoru (28,29). Některé společnosti navrhovaly zařadit základní, předoperační, hodnotu CEA do tradiční TNM klasifikace jako tak zvané C – stádium, které pak dále navrhovaly rozdělit do podstádií Cx, C0 (CEA < 5 ng/ml) a C1 (CEA > 5 ng/ml). Význam CEA jako nezávislého prognostického faktoru byl také potvrzen nedávnou retrospektivní analýzou 17 910 pacientů s KRK, sledovaných v průměru 27 měsíců. Délka přežívání byla delší u pacientů ve stádiích IIA C0 a IIIA C0 proti stádiu I C1, IIIA C0 proti IIA C1 a ve stádiu IIIB C0 proti stádiu IIB-C C1 (6,20,30). Žádná z dostupných studií, které se snažily prokázat vhodnost použití CEA k selekci pacientů s KRK ve stádiu II, kteří by profitovali z následné adjuvantní chemoterapie, však vhodnost tohoto postupu neprokázala. Z prognostického hlediska se stanovení předoperační hladiny CEA zdá být vhodné především u pacientů s diseminovaným KRK. Několik studií potvrdilo roli CEA ve stanovení průměrné délky života u pacientů s jaterními metastázami KRK (32,33). Poslední studie ukázaly, že kombinované použití CEA a sérového amyloidu A (SAA) je schopno odlišit pacienty s příznivou

prognózou od těch se špatnou prognózou. Poločas rozpadu CEA je udáván přibližně 7 dní. Po R0 resekci by se tak měla hladina CEA normalizovat zhruba do 4 až 6 týdnů; přetrhávající zvýšení hodnoty CEA tak může naznačovat infiltrativní šíření nebo výskyt metastáz. Pomalé zvyšování hodnot CEA po chirurgické léčbě bývá typickou známkou lokální recidivy, zatímco dynamické zvýšení hladiny CEA může svědčit pro výskyt metastáz, nejpravděpodobněji v játrech (34). Testování CEA je považováno za nejvíce efektivní při detekci časných pooperačních recidiv, zvláště pak jaterních metastáz (18). V nedávné velké prospektivní randomizované studii srovnávající laparoskopicky asistovanou kolektomii s otevřenou kolektomií u pacientů s kurabilním KRK byla prognostická výkonnost pravidelného měření CEA u pacientů lepší než další diagnostické možnosti (CT, koloskopie, RTG hrudníku) ve skupině pacientů v obou časných stádiích (I a IIa) a také u pokročilých stádií onemocnění (IIb a III). U 537 pacientů v časných stádiích KRK detekovalo CEA první opětovný výskyt choroby v 29,1 % případů, zatímco CT odhalilo pouze 23,6 %, případů, kolonoskopie 12,7 % a RTG hrudníku 7,3 % případů. U 254 pacientů s pokročilým stádiem onemocnění pak CEA detekovalo první recidivu v 37,4 %, CT v 26,4 %, RTG hrudníku ve 12,1 % a koloskopie v 8,8 % (31).

Stanovování hladiny CEA každé 3 měsíce v prvních 3 letech a následně každých 6 měsíců další 2-3 roky je považováno za zlatý standard při sledování pacientů po kurativní chirurgické léčbě KRK, doporučovaný mnoha vědeckými společnostmi (35). Obzvláště důležitý se tento přístup zdá být u asymptomatických pacientů, u kterých chemoterapie podaná na základě zvýšené hodnoty CEA výrazně prodlouží průměrnou délku života v porovnání s pacienty, kterým je podána až na základě objevení se příznaků recidivy. CEA je markerem volby ve sledování

průběhu systémové léčby pacientů s diseminovaným onemocněním. Konstantní zvyšování hladiny CEA je typicky spojováno s progresí onemocnění, ačkoliv na základě použití zobrazovacích metod tato progrese nemusí být patrná (6,18). Přechodné zvýšení hodnot CEA může nicméně způsobit také chemoterapie, což musí být bráno v úvahu. Z těchto důvodů není doporučováno stanovovat CEA v průběhu 2 týdnů od ukončení chemoterapie, u pacientů léčených oxaliplatinou se doporučuje vyčkat 4 až 6 týdnů.

Nádorový antigen 19-9 (Cancer antigen CA 19-9)

CA 19-9 je glykoprotein, jehož význam v diagnostice KRK zůstává stále sporný. Většina publikovaných studií dospěla k názoru, že senzitivita CA 19-9 je mnohem menší než senzitivita CEA, a zvýšená hladina CA 19-9 je tedy jen slabý prognostický faktor (36,37,38,39,40).

CA 72-4

Přestože specificita tohoto markeru je relativně vysoká (89–95%), jeho senzitivita je velmi nízká (9–31%). Diagnostický význam CA 72-4 u pacientů s recidivou KRK je tedy velmi omezený a tento biomarker poskytuje daleko horší výsledky než CEA. Autoři všech studií zabývajících se tímto biomarkerem pro diagnostiku KRK došli k závěru, že senzitivita CA 72-4 je nedostatečná pro vyšetřování a následné sledování pacientů s KRK. Na druhou stranu, použití tohoto markeru v baterii složené z CEA, CA 19-9, CA 72-4, CA 242, CYFRA 21-1 zlepšuje v porovnání s vyšetřováním markerů samotných diagnostickou přesnost. Zvýšení senzitivity díky určitým kombinacím markerů je však vykoupeno snížením specificity; jinými slovy, použití takovéto baterie testů sice zvýší procento záchytu pacientů s nádorem, ale zároveň zvýší počet falešně pozitivních výsledků (6,41,42,43). Byly zkoumány i další antigeny jako CA 195

nebo CA 50, výsledky však nebyly uspokojivé.

Z dalších proteinů, které byly zkoumány pro screeningové účely, byly intenzivně studovány dva, konkrétně nádorově specifická M2 izoforma pyruvátkinázy (M2-PK) ve stolici a tkáňový inhibitor matrix metaloproteinázy 1 (TIMP1). M2-PK měřený ve stolici ukázal relativně vysokou senzitivitu pro KRK (až k 91%), senzitivita pro adenomy byla mnohem nižší (44,45). U pacientů s KRK byla nalezena zvýšená plazmatická hladina TIMP1, a proto byly provedeny prospektivní studie k posouzení jeho užitečnosti jako biomarkeru. Závěry studie, která zahrnovala více než 4500 pacientů koloskopicky vyšetřených pro KRK, však ukázaly, že TIMP1 není v rámci screeningu KRK signifikantně lepším markerem než CEA a navíc není vhodný k detekci premaligních lézí (6,46). Tkáňový polypeptidový specifický antigen (TPS) a tkáňový polypeptidový antigen (TPA), které detekují fragmenty cytokeratinů 8, 18 a 19, nemohou být pro jejich nedostatečnou senzitivitu i specificitu pro screening KRK doporučeny. Většina vědců však zjistila, že u metastatického stádia KRK byly zvýšené hladiny TPA a TPS pozorovány. Další studie naznačují, že kombinace TPA a CEA zvyšuje citlivost těchto biomarkerů při identifikaci pacientů s recidivou KRK (47,48).

Prognostické a prediktivní biomarkery

S ohledem na pokrok v porozumění molekulárním mechanismům vývoje nádorů, jejich šíření a rezistence k chemoterapii a radioterapii je nyní snadnější vybrat nejvhodnější strategii léčby pacientů s KRK. Klinické prospektivní a retrospektivní studie otevírají dveře k použití biomarkerů v klinické praxi jako „výpomoc“ k vybrání nejlepšího léčiva, ať již ze standardních chemoterapeutik jako 5-fluorouracil, oxaliplatinu či irinotekan, nebo cílených léčiv nové generace typu cetuximabu, panitumumabu nebo bevacizumabu.

Identifikace biomarkerů je zvláště důležitá u pacientů s KRK ve stádiu II. Přestože riziko recidivy je v této skupině pacientů pouze 20%, je vhodné jejich zajištění adjuvantní terapií. Proto existují snahy o selektování pacientů, kteří by z takového terapie profitovali, na základě genetického testování, případně o personalizaci chemoterapie na základě specifických biomarkerů. Pečlivé zkoumání si zaslouží i další biomarkery, které byly objeveny v posledních letech, jako např. MSI, ztráta heterozygozity chromosomu 18q (18qLOH), KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA mutace, exprese PTEN, genový polymorfismus UGT1A1a ezrin protein (6).

MSI

MSI (Mikro Satelitová Instabilita) vyjadřuje změny v kódujících a nekódujících sekvencích mikrosatelitů chromozómů, tj. v opakujících se DNA sekvencích. Tyto sekvence jsou obzvláště náchylné k chybám v systému pro opravu mutací, které spočívají ve ztrátě nebo znásobení opakujících se nukleotidových sekvencí, což má za následek zkrácení nebo naopak prodloužení mikrosatelitových oblastí v nádorových buňkách. Mutace vznikající těmito procesy jsou eliminovány pomocí chyby opravujících (mismatch repair – MMR) genů jako MSH2, MSH6, PMS2 a MLH1, což vede některé vědce k názoru, že MSI může být způsobena mutacemi v těchto genech (49). Mikrosatelitovou instabilitu můžeme dělit na vysokou (MSI-high, MSI-H) a nízkou (MSI-low, MSI-L) v závislosti na množství míst (udáváno v procentech), které korelují se znaky MSI. Nádorové buňky, které postrádají znaky MSI, označujeme jako MSS (Mikro Satelitová Stabilita).

Retrospektivní studie a metaanalýzy pacientů ve stádiu KRK II a III ukázaly (možná překvapivě) MSI-H jako prediktivní faktor zlepšující celkové přežití (Overall survival, OS) u pacientů, kteří podstoupili pouze chirurgickou léčbu bez adjuvantní chemoterapie. U pacientů klasifikovaných

jako MSI-H byla pozorována také nižší incidence metastázování do lymfatických uzlin a tvorby vzdálených metastáz než u pacientů s MSI-L a MSS. Stanovení MSI je v současnosti doporučováno u mucinósního typu KRK, kdy MSI-H naznačuje dobrou prognózu, zatímco MSI-L nebo MSS naopak špatné výsledky. Na druhou stranu, výsledky studií hodnotících účinnost chemoterapie 5-fluorouracilem (5-FU) ve skupinách pacientů s MSI-H vs MSI-L nebo MSS jsou nejednoznačné. Ve vzorcích nádorové tkáně odebrané 570 pacientům s KRK ve stádiích II a III byla provedena MSI klasifikace a její výsledky byly porovnány s výsledky testů u těchto pacientů po chemoterapii. Byla odhalena tendence ke kratšímu celkovému přežívání pacientů s MSI-H na adjuvantní terapii. U pacientů s MSS nádory bylo pozorováno významné zlepšení přežívání. Nedávná souhrnná analýza randomizovaných klinických studií odhalila signifikantní snížení celkového pětiletého přežívání u pacientů s KRK ve stádiu II podstupujících chemoterapii 5-FU, u nichž byla detekována MSI-H. Chemoterapie na bázi 5-FU zlepšovala terapeutické výsledky pouze u pacientů s KRK ve stádiu III a MSI-L nebo MSS (6,50,51,52,53,54).

Některé studie naznačily u pacientů s MSI-H dokonce potenciálně negativní efekt chemoterapie 5-FU. Rezistence MSI-H nádorů k 5-FU byla potvrzena také in vitro studiemi (55). Některé z dřívějších studií však dospely ke zcela odlišným závěrům, tedy že terapie pomocí 5-FU je u pacientů s KRK ve stádiu III a MSI-H účinná (56,57). Pozdější studie odhalily u pacientů s KRK ve stádiu III a MSI-H léčených kombinací 5-FU a irinotecanu delší pětileté přežívání bez progrese onemocnění než u pacientů léčených pouze monoterapií 5-FU. Celkově lze tedy říci, že závěry studií zabývajících se MSI v souvislosti s klinickými zkušenostmi u pacientů ve stádiu II KRK naznačují, že míra mikrosatelitové nestability může mít určitý význam jako prognostický faktor. Bylo také prokázáno, že adjuvantní chemoterapie

na bázi 5-FU nepřináší u pacientů s MSI-H žádné výhody nebo může být dokonce i potenciálně škodlivá. Pro objasnění toho, zda MSI status může predikovat přínos léčby (u vysoce rizikových pacientů) pomocí dalších chemoterapeutik jako oxaliplatinu či irinotecan, je však zapotřebí dalších výzkumů.

Mutace p53

Mutace tumor supresorového genu p53 (chromozóm 17p13) se vyskytují v 50-70 % všech KRK a jsou spojovány s horšimi výsledky včetně celkového přežití. Výsledky studie na více než 3500 pacientech s KRK potvrdily určitý prognostický význam této mutace, který však do značné míry závisí na primární lokalizaci nádoru.

Pacienti s KRK a nemutovaným, tedy wild-type, p53 dosahovali, pokud postoupili chirurgickou léčbu následovanou adjuvantní chemoterapií, výrazně lepšího přežití oproti pacientům, kteří podstoupili pouze chirurgickou léčbu, bez ohledu na lokalizaci nádoru. U pacientů s mutovaným genem p53 však byl tento efekt pozorován pouze u nádorů lokalizovaných v proximálních částech tlustého střeva. Toto však neplatilo o pacientech s mutací p53, jejichž nádor byl primárně lokalizován v distální části tlustého střeva (58,59).

Ztráta heterozygozity chromozomu 18q (18qLOH)

Tomuto prognostickému faktoru byla věnována řada studií, které se však soustředily pouze na pacienty s KRK ve stádiích II a III. V těchto studiích bylo u pacientů s KRK ve stádiu III a s 18qLOH pozorováno horší pětileté přežívání než u pacientů bez 18qLOH (60). Závěry dalších studií včetně metaanalýz jsou značně nejednoznačné, často i zcela protichůdné. Role 18qLOH nebyla potvrzena ani v predikci odpovědi na standardní chemoterapii. Na základě dostupných dat nemůže být delece chromosomu 18q jediným kritériem pro jakákoliv léčebná rozhodnutí.

Tento marker je však blíže zkoumán v rámci studie ECOG 5202, zabývající se molekulárními markery MSI a 18qLOH. Tato studie má za cíl analyzovat vhodnost těchto markerů pro léčebné rozhodnutí o postchirurgické léčbě u pacientů ve stádiu II KRK. Pacienti s dobrou prognózou (s MSI-H a bez 18qLOH) jsou pouze sledováni, zatímco pacienti se špatnou prognózou (s MSI-L nebo MSS a 18qLOH) jsou randomizováni do dvou skupin dle použitého režimu chemoterapie (FOLFOX samotný a FOLFOX + bevacizumab). Tato studie, jejíž výsledky se dají očekávat v druhé polovině roku 2021, bude zahrnovat také multifaktoriální analýzu biomarkerů, které mohou být nápomocné v terapeutickém rozhodování u jiných skupin pacientů (61).

Biomarkery vhodné pro anti-EGFR léčbu

Mnoho v současnosti zkoumaných markerů bylo objeveno během studií zaměřených na signální dráhy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Má se za to, že mutace genu K-RAS na krátkém raménku chromozómu 12 v kodónu 12 (80% pacientů) nebo (v menší míře) na kodónu 13 může být použitelná jako biomarker predikce úspěšnosti léčby cetuximabem nebo panitumubarem. Tyto mutace bývají běžné u proliferativních onemocnění (37% a 13%) a jejich význam v kancerogenezi KRK je předmětem detailního výzkumu (62,63). Cetuximab a panitumumab jsou monoklonální protilátky, které se váží na extracelulární doménu EGFR, čímž inhibují signalizační tok a výsledně snižují buněčnou proliferaci a migraci (64,65). První studie zabývající se použitím těchto protilátek k léčbě neselektovaných pacientů s pokročilým KRK, buď samostatně, nebo v kombinaci s chemoterapií, udávaly terapeutickou odpověď pouze v 10-15%. Novější metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií ukázala, že z léčby těmito protilátkami téměř nikdy neprofitovali pacienti se specifickými mutacemi v kodónu

12 K-RAS genu (66,67,68,69). Protože tyto mutace jsou součástí signálních drah EGFR, mohou být použity jako prediktivní faktor léčby pomocí anti-EGFR protilátek. V doposud provedených studiích bylo prokázáno, že K-RAS mutace koreluje s nevýhodností k léčbě cetuximabem a panitumumabem (70,71). Bylo také zjištěno, že účinky K-RAS mutace v kodónu 12 a 13 jsou odlišné. Zatímco téměř všechny známé mutace K-RAS v kodónu 12 jsou spojovány s nedostatečným benefitem cetuximabu nebo panitumumabu, specifická mutace v kodónu 13 (G13D) může být výjimkou. Ve dvou studiích byly po podání cetuximabu pacientům s touto mutací pozorovány výrazně lepší výsledky než u podání tohoto léčiva pacientům s jinými typy K-RAS mutací (72,73). Dle současných doporučení by tak anti-EGFR léčba u pacientů s K-RAS mutací v kodónu 12 neměla být indikována. K-RAS mutace nicméně není použitelným prediktivním faktorem pro bevacizumab (74). Vzhledem k určitému klinickému a ekonomickému přínosu proto doporučuje EGTM před podáním cetuximabu nebo panitumumabu pacientům s pokročilým KRK provést mutační testování K-RAS. Pacienti se specifickými aktivačními mutacemi (obzvlášť) na kodónu 12 by neměli být léčeni anti-EGFR protilátkami. Pacienti s mutací G13D by mohli profitovat z kombinace cetuximabu a chemoterapie, toto však musí být ještě potvrzeno.

Totéž platí pro BRAF mutace nacházející se u 8-13 % pacientů s KRK, které jsou vzájemně neslučitelné s K-RAS mutacemi. Nejčastěji pozorovaná BRAF mutace je mutace V600E. BRAF mutace dělá nádor do určité míry rezistentní k anti-EGFR monoklonálním protilátkám a významně zhoršuje prognózu, obzvlášť u pacientů s MSI-L a MSS (75,76,77). Na základě dostupných dat tak National Comprehensive Cancer Network (NCCN) navrhuje v případě negativní K-RAS mutace testování BRAF mutací. Zajímavostí je, že prognóza u pacientů se současným výskytem MSI-H a

BRAF mutací je dobrá. Jedna ze studií prokázala o něco delší celkovou dobu přežití u pacientů léčených cetuximabem i v případě přítomnosti BRAF mutace (78).

N-RAS je další ze členů RAS proto-onkogenů, které však bývají zřídka postiženy mutacemi. Protože N-RAS mutace může predikovat rezistenci k anti-EGFR léčbě, NCCN doporučuje zvážit testování N-RAS mutací, pokud je K-RAS mutace negativní. Zatím nicméně nebyla prokázána žádná souvislost mezi přítomností N-RAS mutace a prognózou (79).

Budoucí výzkumy by se měly zaměřit na standardizaci testů hodnotících mutační stav K-RAS u KRK. Dále by se výzkumy měly zabývat identifikací a rozvojem dalších biomarkerů zvyšujících pozitivní prediktivní hodnotu pro odpověď na anti-EGFR protilátky, speciálně pak na validaci předběžných zjištění týkajících se prediktivních či prognostických hodnot mutací v BRAF, PIK3CA a N-RAS, ztráty PTEN a hladin EGFR ligandů. Dále je potřeba upřesnit, u kterých pacientů s mutací G13D je pravděpodobné, že terapie anti-EGFR protilátkami bude prospěšná (18).

Genový polymorfismus UGT1A1 - Biomarker potenciální toxicity irinotekanu

Irinotekan je chemoterapeutikum inhibující topoisomerázu I, čímž inhibuje replikaci a stimuluje buněčnou apoptózu. Nejčastějšími nežádoucími účinky irinotekanu, které významně omezují jeho použití, jsou rozvinutí neutropenie a intenzivní průjmy způsobené poškozením střevního epitelu. Genový polymorfismus UGT1A1 je velmi užitečným biomarkerem potenciální toxicity irinotekanu. V úvahu tedy připadá použití genetického testování před zahájením léčby irinotekanem pro zabránění výskytu závažných nežádoucích účinků, obzvlášť pak neutropenie u žen. Genotypizace UGT1A1 může vyselektovat skupinu citlivých pacientů s alelou UGT1A1*28, u kterých by mělo být doporučeno podání nižší iniciální dávky.

To by mělo umožnit podání vyšší akumulované dávky léčiva rozdělené do menších dávek tak, aby byla snížena jeho toxicita. Podle nedávné metaanalýzy však genotypizace UGT1A1 nemá z hlediska odpovědi na různé dávky irinotekanu u pacientů s KRK žádnou prediktivní hodnotu. Tato genotypizace je doporučována ESMO u pacientů, u kterých již došlo k několika toxickým reakcím a u kterých by měl být irinotekan podáván ve vysokých dávkách (80,81,82).

Ezrin

Ezrin je protein, který může hrát v procesu nádorové invaze významnou roli. Nedávné studie odhalily, že nadměrná exprese ezrinu koreluje s agresivitou KRK, jeho metastatickým potenciálem a horší prognózou. Vysoká exprese ezrinu byla také identifikována jako marker časné lokální recidivy karcinomu rekta. Přestože budou nutné ještě další studie, ezrin by mohl představovat důležitý biomarker pro cílenou personalizovanou anti-metastatickou léčbu (83,84).

Potenciální biomarkery cílené terapie vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem

Poté, co byla cílená terapie vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem začleněna mezi léčebné protokoly KRK, byla do praxe zavedena i některá antiangiogenní léčiva jako bevacizumab, regorafenib nebo aflibercept. Strategie výběru pacientů, kteří by z této léčby nejvíce profitovali, však zatím nebyla vytvořena. Stejně tak zatím nebyl identifikován prediktivní biomarker pro bevacizumab – nejčastěji používaný antiangiogenní preparát

při léčbě KRK. Několik studií již o nalezení takového markeru usilovalo, ale zatím bez úspěchu (85). Zároveň bylo zjištěno, že K-RAS mutace také není jako prediktivní faktor pro bevacizumab použitelná (6,74).

Závěr

Z představeného přehledu nádorových markerů a biomarkerů je patrné, že přestože je v současnosti studováno velké množství těchto markerů, u velké většiny z nich jsou výsledky zatím bohužel značně nejednoznačné, a často i protichůdné. Ve snaze o nalezení screeningového nádorového markeru pro KRK jsou zatím veškeré studie neúspěšné. Některé markery však vykazují určitou prognostickou hodnotu. Pro monitoraci úspěšnosti léčby a pro poléčebné, zvláště pak pooperační, sledování, se v klinické praxi v současnosti víceméně etabloval pouze karcinoembryonální antigen. Ještě o něco lepších výsledků pak bývá dosaženo za použití určitých kombinací nádorových markerů, nicméně při použití takového kombinací je potřeba uvědomovat si zvýšené riziko falešně pozitivních výsledků. Do jisté míry se začíná stále více používat některých nádorových markerů pro predikci úspěšnosti onkologické léčby, a to především u anti-EGFR preparátů. V neposlední řadě pak biomarkery mohou hrát roli při snaze o předcházení nežádoucím účinkům různých chemoterapeutik. Je nadále nezbytné pokračovat v dalších studiích a výzkumu, jehož cílem by mělo být identifikovat takové nádorové markery, které poskytnou neinvazivní a zároveň efektivní diagnostiku, určí nejlepší prognostický panel nádorových markerů a definují prediktivní markery pro v současnosti dostupnou léčbu.

Konflikt zájmů: Autoři článku prohlašují, že nejsou v souvislosti se vznikem tohoto článku ve střetu zájmů a že tento článek nebyl publikován v žádném jiném časopise.

Literatura

1. Janda, P., Zbořil, P., Stašek, M., Vomáčková, K., Vysloužil, K., Nevoral, Č.: Malignizované polypy tlustého střeva a jejich metastázování. Miniiinvazívna chirurgia a endoskopie, IV/2015: 4-8.
2. Kala, Z.: Kolorektální karcinom. Onkologická péče, 2008, 3.
3. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2021; 1-41
4. Národní onkologický registr ČR. Dostupný z WWW:<http://www.svod.cz>.
5. Langan, RC., Mullinax, JE., Raiji, MT., Upham, T., Summers, T., Stojadinovic, A., Avital, I.: Colorectal cancer biomarkers and the potential role of cancer stem cells. J Cancer 2013; 4:241-250.
6. Lech, G., Slotwinski, R., Slodkowski, M., Krasnodebski, IW.: Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. World J Gastroenterol 2016; 22(5): 1745-1755
7. Bosch LJ, Carvalho B, Fijneman RJ, Jimenez CR, Pinedo HM, van Engeland M, Meijer GA. Molecular tests for colorectal cancer screening. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 8-23
8. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, Knigge K, Lance MP, Burgart LJ, Hamilton SR, Allison JE, Lawson MJ, Devens ME, Harrington JJ, Hillman SL. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 441-50
9. Calistri D, Rengucci C, Molinari C, Ricci E, Cavargini E, Scarpi E, Milandri GL, Fabbri C, Ravaioli A, Russo A, Amadori D, Silvestrini R. Quantitative fluorescence determination of long-fragment DNA in stool as a marker for the early detection of colorectal cancer. *Cell Oncol* 2009; 31: 11-17
10. Diehl F, Schmidt K, Durkee KH, Moore KJ, Goodman SN, Shuber AP, Kinzler KW, Vogelstein B. Analysis of mutations in DNA isolated from plasma and stool of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 2008; 135: 489-498
11. Leung WK, To KF, Man EP, Chan MW, Hui AJ, Ng SS, Lau JY, Sung JJ. Detection of hypermethylated DNA or cyclooxygenase-2 messenger RNA in fecal samples of patients with colorectal cancer or polyps. *Am J Gastroenterol* 2007; 102
12. Nagasaka T, Tanaka N, Cullings HM, Sun DS, Sasamoto H, Uchida T, Koi M, Nishida N, Naomoto Y, Boland CR, Matsubara N, Goel A. Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101
13. Koga Y, Yasunaga M, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Kozu T, Baba H, Matsumura Y. Detection of colorectal cancer cells from feces using quantitative real-time RT-PCR for colorectal cancer diagnosis. *Cancer Sci* 2008; 99
14. Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Boland CR, Goel A. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1766-1774
15. Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Baba H, Matsumura Y. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1435-1442
16. Dandachi N, Balic M, Stanzer S, Halm M, Resel M, Hinterleitner TA, Samonigg H, Bauernhofer T. Critical evaluation of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the quantitative detection of cytokeratin 20 mRNA in colorectal cancer patients. *J Mol Diagn* 2005; 7: 631-637

17. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-462
18. M.J. Duffy, R. Lamerz, C. Haglund, A. Nicolini, M. Kalousova, L. Holubec, C. Sturgeon: Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int. J. Cancer*, 2014 Jun 1;134(11):2513-22
19. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185:55-9
20. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:689-97
21. Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23:721-6
22. Huh JW, Oh BR, Kim HR, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101:396-400
23. Peng Y, Wang L, Gu J. Elevated preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) and Ki67 is predictor of decreased survival in IIA stage colon cancer. *World J Surg* 2013; 37:208-13
24. Sun LC, Chu KS, Cheng SC, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2009; 9:288
25. Park IJ, Choi G-S, Lim KH, et al. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3087-93
26. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39:718-27
27. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumor markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43:1348-60
28. Weissenberger C, Von Plehn G, Otto F, Barke A, Momm F, Geissler M. Adjuvant radiochemotherapy of stage II and III rectal adenocarcinoma: role of CEA and CA 19-9. *Anticancer Res* 2005; 25: 1787-1793
29. Chen CC, Yang SH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chang SC. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res* 2005; 124:169-174
30. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88:1739-1757
31. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3671-6.
32. Mala T, Böhler G, Mathisen Ø, Bergan A, Søreide O. Hepatic resection for colorectal metastases: can preoperative scoring predict patient outcome? *World J Surg* 2002; 26: 1348-1353

33. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000; 231: 59-66
34. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23: 338-351
35. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-2516
36. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: 70-77
37. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-5327
38. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, Alftan H, Järvinen H, Haglund C. CEA, CA 242, CA 19-9, CA 72-4 and hCGbeta in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumour Biol* 2004; 25: 228-234
39. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ, Antonelli A, Rossi G, Metelli MR, Fulceri F, Anselmi L, Conte M, Berti P, Miccoli P. Intensive iskadjusted follow-up with the CEA, TPA, CA19.9, and CA72.4 tumor marker panel and abdominal ultrasonography to diagnose operable colorectal cancer recurrences: effect on survival. *Arch Surg* 2010; 145: 1177-118
40. Lumachi F, Marino F, Orlando R, Chiara GB, Basso SM. Simultaneous multianalyte immunoassay measurement of five serum tumor markers in the detection of colorectal cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 985-988
41. Zhong W, Yu Z, Zhan J, Yu T, Lin Y, Xia ZS, Yuan YH, Chen QK. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 83-95
42. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma* 2008; 55:138-142
43. Marrelli D, Caruso S, Neri A, Pedrazzani C, Capuano L, Mazzei MA, Roviello F. Clinical utility of serum tumor markers in the diagnosis of malignant intestinal occlusion. A prospective observational study. *Int J Biol Markers* 2011; 26: 58-64
44. Mulder SA, van Leerdam ME, van Vuuren AJ, Francke J, van Toorenbergen AW, Kuipers EJ, Ouwendijk RJ. Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 878-882
45. Koss K, Maxton D, Jankowski JA. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention. *Colorectal Dis* 2008; 10: 244-248
46. Nielsen HJ, Brünner N, Jorgensen LN, Olsen J, Rahr HB, Thygesen K, Hoyer U, Laurberg S, Stieber P, Blankenstein MA, Davis G, Dowell BL, Christensen IJ. Plasma TIMP-1 and CEA in detection of primary colorectal cancer: a prospective, population based study of 4509 high-risk individuals. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 60-69

47. Holdenrieder S, Stieber P, Liska V, Treska V, Topolcan O, Dreslerova J, Matejka VM, Finek J, Holubec L. Cytokeratin serum biomarkers in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 1971-1976
48. Byström P, Berglund Å, Nygren P, Wernroth L, Johansson B, Larsson A, Glimelius B. Evaluation of predictive markers for patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 2012; 51:849-859
49. Baba Y, Noshio K, Shima K, Irahara N, Kure S, Toyoda S, Kirkner GJ, Goel A, Fuchs CS, Ogino S. Aurora-A expression is independently associated with chromosomal instability in colorectal cancer. *Neoplasia* 2009; 11: 418-425
50. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257
51. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-618
52. Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, Slattery ML. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 917-923
53. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, Allegra CJ. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 767-772
54. Sinicrope FA, Sargent DJ. Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers. *Curr Opin Oncol* 2009; 21:369-373
55. Meyers M, Wagner MW, Hwang HS, Kinsella TJ, Boothman DA. Role of the hMLH1 DNA mismatch repair protein in fluoropyrimidine-mediated cell death and cell cycle responses. *Cancer Res* 2001; 61: 5193-5201
56. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745-1750
57. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1: 104-109
58. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N; TP53- CRC Collaborative Study Group. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7518-7528
59. Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, Lenz HJ, Garraway L, Waldman F, Warren R, Bild A, Collins-Brennan D, Hahn H, Harkin DP, Kennedy R, Ilyas M, Morreau H, Proutski V, Swanton C, Tomlinson I, Delorenzi M, Fiocca R, Van Cutsem E, Roth A. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *Oncologist* 2010; 15: 390-404
60. Sarli L, Bottarelli L, Bader G, Iusco D, Pizzi S, Costi R, D'Adda T, Bertolani M, Roncoroni L, Bordi C. Association between recurrence of sporadic colorectal cancer, high level of microsatellite instability, and loss of heterozygosity at chromosome 18q. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1467-1482

61. Oxaliplatin, Leucovorin Calcium, and Fluorouracil With or Without Bevacizumab in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Stage II Colon Cancer. Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00217737?Term=ecog%205202&rank=1>
62. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:2449-2460
63. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, Arena S, Frattini M, Piessevaux H, Van Cutsem E, O'Callaghan CJ, Khambata-Ford S, Zalcberg JR, Simes J, Karapetis CS, Bardelli A, Tejpar S. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010; 304: 1812-1820
64. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1254-61
65. Brand TM, Iida M, Wheeler DL. Molecular mechanisms of resistance to the EGFR monoclonal antibody cetuximab. *Cancer Biol Ther* 2011;71:777-92
66. Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong? *J Clin Oncol* 2010;28: 4668-70
67. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: metaanalytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer* 2012;118:1523-32
68. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, et al. Systematic review: anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Int Med* 2011;154:37-49
69. Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors: impact on future treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:493-507
70. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, Bastit L, Killian A, Sesboüé R, Tuech JJ, Queuniet AM, Paillot B, Sabourin JC, Michot F, Michel P, Frebourg T. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 96: 1166-1169
71. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouché O, Landi B, Louvet C, André T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374-379
72. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-20
73. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-7
74. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, Chua A, Shivasami A, Cummins MM, Murone C, Tebbutt NC. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2675-2682
75. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:5705-5712

76. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J, Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1308-1324
77. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Van Cutsem E, Bosman F. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466-474
78. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-2019
79. Irahara N, Baba Y, Noshio K, Shima K, Yan L, Dias-Santagata D, Iafrate AJ, Fuchs CS, Haigis KM, Ogino S. NRAS mutations are rare in colorectal cancer. *Diagn Mol Pathol* 2010; 19: 157-163
80. Rouits E, Charasson V, Pétain A, Boisdrón-Celle M, Delord JP, Fonck M, Laurand A, Poirier AL, Morel A, Chatelut E, Robert J, Gamelin E. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2008; 99: 1239-1245
81. Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, Kuten A, Gruber SB, Lejbkowicz F, Rennert G. Clinical implications of UGT1A1*28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer* 2011; 117:3156-3162
82. Dias MM, McKinnon RA, Sorich MJ. Impact of the UGT1A1*28 allele on response to irinotecan: a systematic review and metaanalysis. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 889-899
83. Patara M, Santos EM, Coudry Rde A, Soares FA, Ferreira FO, Rossi BM. Ezrin expression as a prognostic marker in colorectal adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 827-833
84. Jörgren F, Nilbert M, Rambech E, Bendahl PO, Lindmark G. Ezrin expression in rectal cancer predicts time to development of local recurrence. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 893-899
85. Jürgensmeier JM, Schmoll HJ, Robertson JD, Brooks L, Taboada M, Morgan SR, Wilson D, Hoff PM. Prognostic and predictive value of VEGF, sVEGFR-2 and CEA in mCRC studies comparing cediranib, bevacizumab and chemotherapy. *Br J Cancer* 2013; 108:1316-1323

MUDr. Milan Lerch, MBA, Chirurgické oddělení Slezská nemocnice v Opavě, Olomoucká 470/86, 746 01 Opava, e-mail: milan.lerch@snopava.cz

Control of perfusion of colorectal anastomosis by ICG

Rejholec, J.^{1,2}, Moravík, J.¹, Tschakert, D.¹, Galgoczyová, F.¹, Konrád, M.¹, Timoshin, P.¹, Andrysova, L.¹

¹Chirurgické oddělení KZ as. Nemocnice Děčín o.z.

²KURCH KZ as. - Masarykova nemocnice o.z.

Abstract

Aims: Most of the trials evaluated tissue perfusion using fluorescence angiography focused on rectal surgery and up to the sigmoid colon. No stronger data was found concerning efficiency of indocyanine green (ICG) angiography to assess anastomosis perfusion in the colon. Therefore, we decided to evaluate this option in our own prospective trial.

Method: This paper presents the results of our prospective, unicentric clinical trial. Patients indicated for colon resection and primary anastomosis with intraoperative fluorescence angiography using indocyanine green were enrolled. Procedures included ileocecal resection, right and left colectomy and sigmoid resection. Patients with rectal resection, emergency surgeries and colectomies without anastomosis were excluded. The group was evaluated over 12 months, between March 1, 2018 and February 28, 2019.

Results: A total of 57 patients indicated for colon resection were enrolled in the study, 32 (56%) men and 25 (44%) women. 30 patients (53%) had undergone a right colectomy, three (5%) an ileocecal resection, eight (14%) a left colectomy and 16 (28%) a sigmoid resection. 56 procedures (98%) were performed laparoscopically. 52 (91%) totally intracorporeal anastomosis were performed. Intraoperative visualization of perfusion by ICG was achieved in all patients (mean time necessary for ICG perfusion imaging was 23 seconds) without any side effects. There were no cases where the selected oral resection line had to be changed. Accordingly, there was no need to correct anastomosis due to poor perfusion. An ICG fluorescence angiography of anastomosis was in all cases adequate.

Conclusion: Thorough preparation and monitoring of the blood supply, verified by ICG fluorescence angiography intraoperatively, can provide valuable information on well-perfused anastomoses. The use of ICG fluorescent angiography in colon surgery will be likely indicated in selected cases. Considering there were no procedure changes in our group due to ICG angiography, the routine use in elective colectomies is questionable.

Key words: colorectal cancer - laparoscopic surgery - ICG

Rejholec, J.^{1,2}, Moravík, J.¹, Tschakert, D.¹, Galgoczyová, F.¹, Konrád, M.¹, Timoshin, P.¹, Andrysova, L.¹

Control of perfusion of colorectal anastomosis by ICG

Introduction

A key, decisive factor in colorectal cancer surgery is the healing of intestinal anastomoses. A dreaded complication is anastomotic dehiscence, which is often followed by other complications. Conservative treatment is usually inadequate, additional surgical reinterventions are often required, making the postoperative period

more difficult and prolonging hospital stays. Obviously, a severe complication such as anastomotic insufficiency can lead to severe perioperative morbidity and mortality and affect the long-term oncological results. Complicated healing will postpone the start of necessary adjuvant systemic treatment and in extreme cases patients may get no oncological treatment at all.

Therefore, all surgeons endeavor to minimize the risk of anastomotic complications. Some risk factors for anastomotic healing cannot be controlled (1), others factors can be affected by surgeon. These are mainly technical aspects for tension-free, well-perfused and mechanically sufficient anastomosis to be constructed. The techniques of sewing anastomoses were discussed, including single-layer or double-layer anastomoses, interrupted or continuous suture and monofilament or woven fiber. The advent of intestinal staplers solved similar issues such as the number of stapler clamps to use, where and how they are fastened. However, in addition to these purely technical aspects, per primam healing of anastomoses also depends on vitality and perfusion of the tissue. In recent years, the growing interest has been noted for intraoperative assessment of tissue perfusion and vitality. The most useful method seems to be the fluorescent angiography with indocyanine green (ICG) in near infrared (NIR) light. However, most of the trials are focused on colorectal anastomoses. No stronger data was found to evaluate the efficiency of using ICG angiography to assess intestinal anastomoses after colectomies. Therefore, we decided to evaluate this option in our own prospective trial.

Method

ICG - indocyanine green is a cyanine dye developed at Kodak laboratories in 1955 for NIR photography. ICG fluorescence starts after excitation with special NIR light at a wavelength of 800 nm. This fluorescence can then be detected with a special camera. ICG began in 1956 to be used medically in clinical practice, first in retinal angiography, where it was enhanced further in the early 1970s, and then in liver function testing. Due to its properties, ICG also reached other medical fields. It is relatively inexpensive, non-toxic, attaches to plasma proteins, has almost no metabolites, does not leak extraluminally and is excreted into bile

almost 100% unchanged. In surgery, ICG is most utilized in various forms of fluorescent angiography. It has found use in cardiac surgery and neurosurgery, as well as to assess blood circulation in the plastic and reconstructive surgery and in traumatology. ICG clearance was earlier employed in liver surgery for functional examination and then ICG mapped liver resections, while in oncological surgery it can detect lymph nodes. In colorectal surgery, an ICG fluorescence angiography can evaluate perfusion intraoperatively. (2,3,4)

This paper presents the results of our prospective, unicentric clinical trial. Independent ethics committee has approved our study. Patients indicated for planned colon resection were enrolled. All patients were informed and signed written Informed Consent Form. Procedures ranged from ileocecal resection, right and left colectomy to sigmoid resection. Patients with resection, without primary anastomosis and emergency surgeries were excluded. The group was evaluated over 12 months, between March 1, 2018 and February 28, 2019. Demographic and clinical patient data (gender, age, BMI), data regarding the diagnosis (tumor localization), characteristics of the surgical procedure (surgical technique, anastomosis technique), parameters of intraoperative fluorescence angiography (time necessary to achieve visualization, correction of the resection line based on visualized perfusion, side effects of ICG) and data regarding postoperative course (anastomotic leak) were studied prospectively.

A dose of 12.5 milligrams of ICG was administered through a peripheral venous catheter, where the recommended dosage is 0.1 - 0.5 mg/ml per kilogram of bodyweight and the maximum dose should not exceed 2 mg/kg. ICG fluorescence was used twice during surgery, first to assess the perfusion of the resection line and again to assess perfusion of already completed anastomosis (Fig.1 and Fig.2)

Descriptive statistical methods were used for data interpretation.

Results

A total of 57 patients indicated for elective colon resection were enrolled in the group and assessed over 12 months.

Basic demographic data of patients are shown in Table 1. ASA I were 6 patients

(11%), ASA II 35 (68%), ASA III 9 (17%) and ASA IV 1 (2%) patients. Concerning diagnosis adenocarcinoma 35 (61%), metastatic adenocarcinoma 2 (3%), diverticulosis 8 (14%), inflammatory bowel disease 3 (5%), adenoma 5 (8%) and others 4 (7%).

	Mean	Std Dev.	Min.	Median	Max.
BMI	29	8.19	18	28	76
Age	63	11.56	24	65	82

Table 1: Basic demographic data

56 (98%) patients had undergone laparoscopies. Conversion was necessary in two patients (3.5%) and one patient

underwent primarily open procedure. Characteristics of the surgical procedure are presented in Tab 2.

Procedure	Frequency	Percent
Ileocecal resection	3	5%
Right colectomy	30	53%
Left colectomy	8	14%
Sigmoid resection	16	28%
TOTAL	57	100.00%

Table 2: Surgical procedure

52 (91%) anastomoses were performed total incorporeally. Hand sewn anastomosis were performed only in four cases (7%). The mean time to achieve perfusion visualization after intravenous ICG administration was 23.0

seconds, ranging between a maximum of 45 seconds and a minimum of 10 seconds. Valid visualization of resection lines and anastomosis was achieved in all patients (Fig. 1).

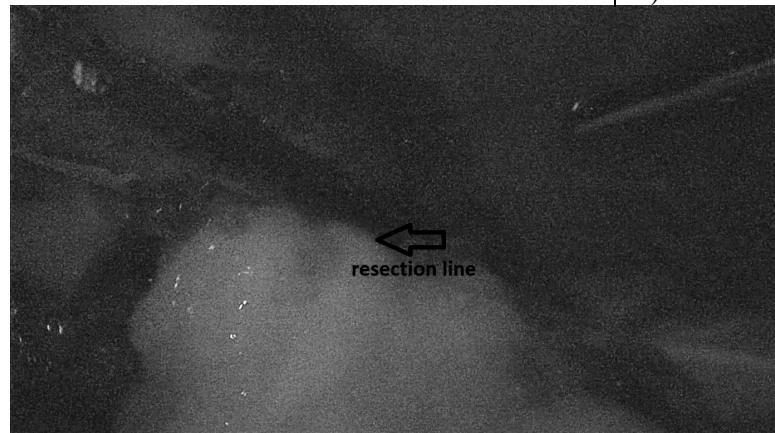


Figure 1: Fluorescent image of a transverse perfusion after stapling and ICG administration

We did not observe any side effects associated with intraoperative administration of indocyanine green. There were no cases where the prepared oral resection line had to be changed. In all cases, the surgeon correctly assessed adequate afferent loop

blood flow. Accordingly, there was no need to correct anastomosis due to poor perfusion. An ICG fluorescence angiography assessed the circulatory anastomosis in all cases to be adequate (Fig. 2).

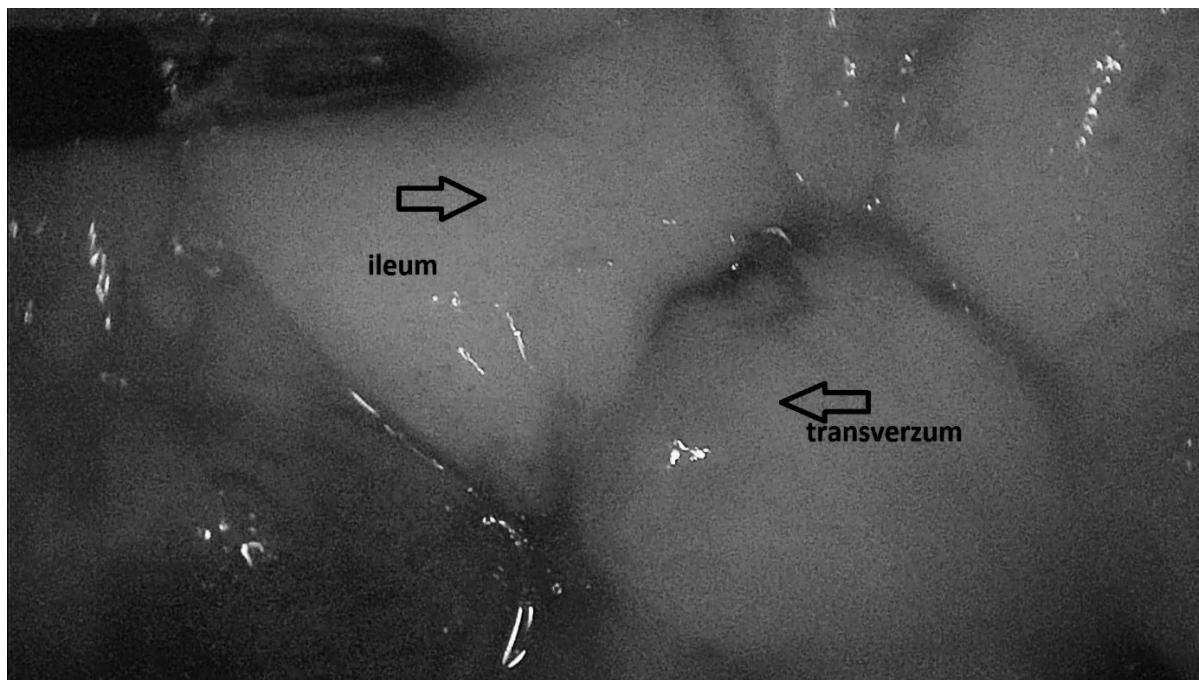


Figure 2: Fluorescent ileo-transverse anastomosis image after ICG administration

Anastomosis leaks were reported only in two patients, or 3.5% of the group. In one case, there was a laparoscopic resection of the sigmoid colon and in another a sigmoid resection where a conversion to open surgery was necessary.

Discussion

Recently there have been numerous publications evaluating the use of ICG perfusion in left colon or rectal resections. However, many of these trials are unicentric, retrospective and do not evaluate the right colon as well. In Czech literature, Martínek discussed intraoperative verification of the integrity of colorectal anastomoses. (5) The first results concerning fluorescent angiography and anastomosis perfusion quality in sigmoid and rectal resections were presented in 2016 by Skrovina et al. Correction of the resection line was noted in

five patients (10%) and anastomosis dehiscence was found in four patients (8%). (6) In recent years, more articles have evaluated the use of ICG fluorescence angiography to assess anastomoses after rectal and rectal-sigmoid resections. Most of the trials reported a reduction in the incidence of anastomotic leakage. Systematic review and meta-analysis published by Ruth Blanco Colino included five non-randomized trials with 1302 patients. Four of them were retrospective and all were unicentric, using their historical data for comparison. They evaluated only rectal and sigmoid resections. The authors concluded that ICG imaging seems to reduce anastomotic leak rates following colorectal surgery for cancer. There was no significant decrease in anastomotic leak rate when colorectal procedures for benign and malignant disease are combined. (7)

In 2019, the Italian authors presented the results of their multicenter randomized controlled trial. It covered 252 patients who had undergone either a left hemicolectomy or rectal resection. Half of the patients had intraoperative assessment of perfusions with ICG while the other half had blood flow assessed only subjectively, by sight. There were 118 patients in the ICG group and in 13 cases (11%), inadequate perfusion was assessed and the resection line had to be changed. Anastomotic leakage was found in 11 patients (9%) in the ICG group and six patients (5%) in the control group, without significant difference. The authors concluded that the use of ICG will help effectively assess blood flow of the colic stump and anastomoses, however there was no

significant decrease of anastomotic leak rate in the ICG group. (8)

Currently, large prospective studies have been registered as clinical trials. They will hopefully provide further answers.

Conclusion

Thorough preparation and sufficient blood supply, verified by ICG fluorescence angiography intraoperatively, can provide valuable information on well-perfused anastomoses. The use of ICG fluorescent angiography in colon surgery will be likely indicated in selected cases. There were no resection line changes or anastomotic corrections in our group due to ICG angiography. Therefore, the routine use of fluorescence angiography in elective colonic resections is questionable.

Author Disclosures

Drs. Jan Rejholec, Jan Moravík, Daniel Tschakert, Fatima Galgoczyova, Michal Konrad, Pavel Timoshin and Lenka Andrysova have no conflicts of interest or financial ties to disclose

References

- 1) Park JS, Choi GS, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery trial group. *Ann Surg.* 2013; 257(4):665–71
- 2) Boni L, David G, Mangano A, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2015; 29(7): 2046-55
- 3) van Manen L, Handgraaf H, Diana M. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2018; 118(2): 283-300
- 4) Mangano A, Masrur MA, Bustos R, et al. Near-Infrared Indocyanine Green-Enhanced Fluorescence and Minimally Invasive Colorectal Surgery: Review of Literature. *Surg Technol Inter.* 2018; 11(33): 77-83
- 5) Martínek L, Bergamaschi R, Hoch J. Peroperační verifikace integrity kolorektální anastomózy. *Rozhl. Chir.* 2015; 94(5): 185-188
- 6) Škrovina M, Benčurík V, Holášková E, et al. Fluorescenční angiografie v detekci kvality perfuze anastomózy u resekce sigmoidea a rekta – zhodnocení průběžných výsledků. *Rozhl. Chir.* 2016; 95(10): 354-3587
- 7) Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2018; 22(1): 15-23
- 8) De Nardi P, Elmore U, Maggi G, et al. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2019 Mar 21. doi: 10.1007

Kontroverzie při riešení slabinových prietŕží

Šoltés M¹, Martínek L²

¹I. chirurgická klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice

²Chirurgická klinika LF OU a FN Ostrava

V dňoch 3.-4.6.2021 sa na Táloch uskutočnil X. Kongres miniiinvazívnej chirurgie s medzinárodnou účasťou, ktorého súčasťou boli aj XXXVI. Stredoslovenské chirurgické dni. Jednou zo sekcií programu bol aj kombinovaný blok prednášok a videoprenosu z operačných sál II. chirurgickj kliniky SZU FN F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici zameraný na miniiinvazívne riešenie slabinových prietŕží. V rámci tohto programu prebehlo aj hlasovanie účastníkov monitorujúce aktuálny stav uvedenej problematiky na Slovensku a názory na vybrané kontroverzné otázky v tejto oblasti. Výsledky hlasovania uvádzame bez komentára. Číslo v pravom hornom rohu grafického zobrazenia výsledkov hlasovania uvádza počet hlasujúcich.

Prvá skupina otázok bola zameraná na porovnanie TAPP a TEP hernioplastiky:

Osobná preferencia?

1. robím iba TAPP
2. robím iba TEP
3. ovládam a používam obe techniky

Hlasujte prosím

72

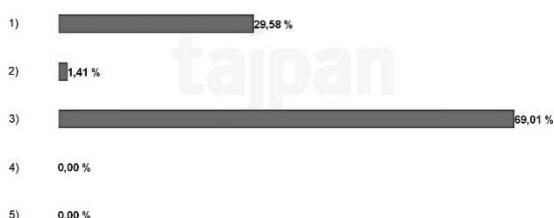


Výsledky liečby?

1. TAPP má celkovo lepšie výsledky ako TEP
2. TEP má celkovo lepšie výsledky ako TAPP
3. výsledky TAPP a TEP nie sú štatisticky významne odlišné

Hlasujte prosím

71



Druhá skupina otázok sa venovala indikáciám miniinvazívnych hernioplastík v liečbe slabinových prietŕží:

Primárna jednostranná slabinová prietŕž je dobrou indikáciou na TAPP hernioplastiku.

1. áno
2. nie

Hlasujte prosím

75



Inkarcerovaná slabinová prietŕž je dobrou indikáciou na TAPP hernioplastiku.

1. áno
2. nie

Hlasujte prosím

75

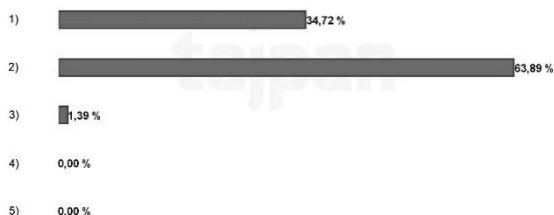


Benefit TAPP/TEP hernioplastiky je u žien zanedbateľný.

1. áno
2. nie

Hlasujte prosím

72

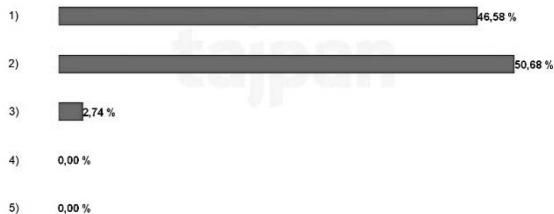


Pri náleze asymptomatickej kontralaterálnej slabinovej prietrže počas TAPP hernioplastiky je správny postup vykonať obojstrannú TAPP.

1. áno
2. nie

Hlasujte prosím

73



Pri recidíve prietrže po TAPP/TEP hernioplastike je najlepšou možnosťou plastika podľa Lichtensteina.

1. áno
2. nie

Hlasujte prosím

73



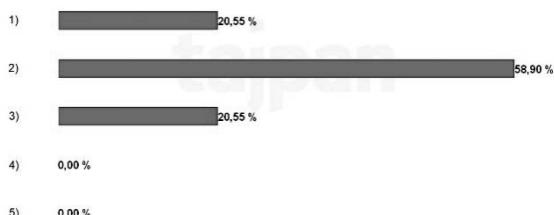
Tretím okruhom otázok bola operačná taktika a technika pri TAPP/TEP hernioplastike:

Minimálna veľkosť implantovanej sietky je 10x15 cm.

1. áno
2. nie

Hlasujte prosím

73



Jedným z najdôležitejších parametrov sietky je jej porozita - má byť makroporózna.

1. áno
2. nie

Hlasujte prosím

72

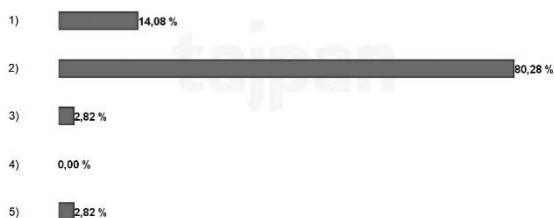


Implantovanú sietku je možné horizontálne alebo vertikálne nastrihnúť.

1. áno
2. nie

Hlasujte prosím

71

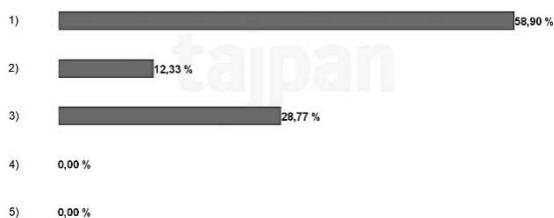


Individuálna preferencia sietok – v súčasnosti používam:

1. klasické sietky (nesamofixačné)
2. samofixačné sietky
3. používam obe skupiny sietok

Hlasujte prosím

73

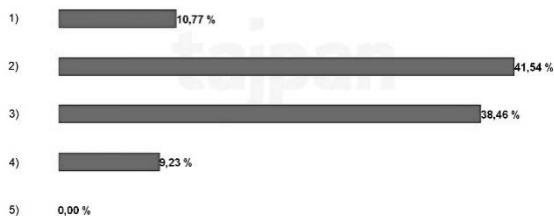


Samofixačné sietky sú z hľadiska výskytu recidív rovnako efektívne ako fixované klasické sietky.

1. áno
2. nie
3. neviem

Hlasujte prosím

65

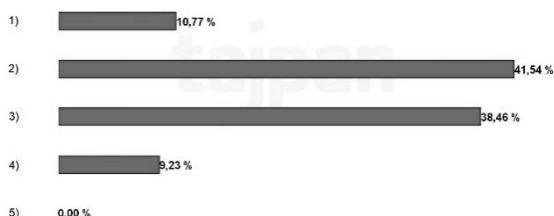


V prípade TAPP hernioplastiky, pri použití nesamofixačných sietok, je fixácia potrebná.

1. áno, vždy
2. iba selektívne
3. nie, nikdy

Hlasujte prosím

65

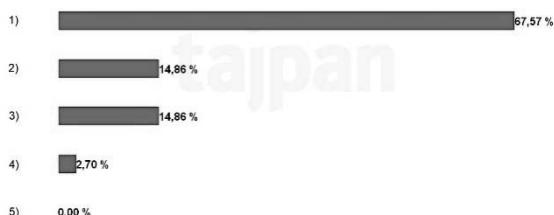


Za najvhodnejší spôsob fixácie sietky je možné považovať:

1. mechanickú fixáciu
2. fixáciu lepidlom
3. neviem

Hlasujte prosím

74



STAPLE LINE SECURITY.

TIMES THREE.



The proven performance of
Tri-Staple™ technology, now
on the EEA™ circular stapler

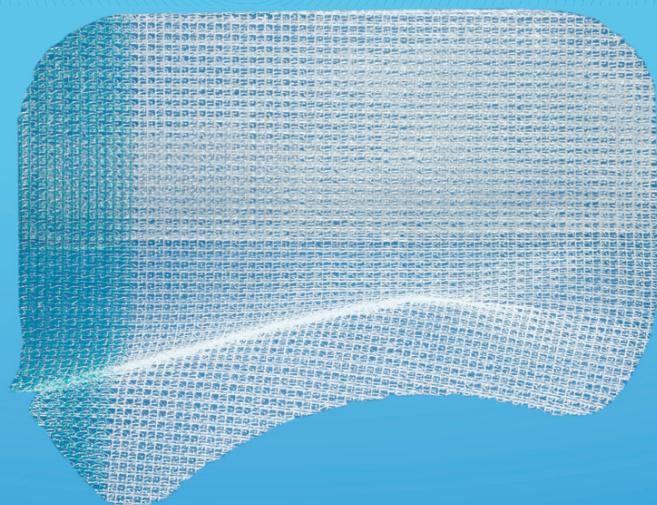
Pharmeco

Medtronic
Further, Together

Medtronic

THE FUTURE OF FIXATION IN LAPAROSCOPIC INGUINAL REPAIR

ProGrip™ Laparoscopic Self-Fixating Mesh



HERNIA CARE Mesh. Fixation. Biologics. Dissection.

Our comprehensive product portfolio can enhance your hernia repair procedures.

- Increases the security of the laparoscopic inguinal hernia repair ^{†,Ω, 1, 2, 3}
- Eliminates the pain associated with traditional tack fixation ^{Ω, 4, 5}
- Is easy to use ^{†, 2}
- Potentially lowers the cost of the laparoscopic inguinal procedure by combining mesh and fixation into one device and reducing the pain management costs ^{6, 7}

1. Kolbe, T, Hollinsky, C, Walter, I, Joachim, A, and Rülicke, T. Influence of a new self-gripping hernia mesh on male fertility in a rat model. *Surgical Endoscopy* 2010; 24: 455-461.
2. Covidien Internal Test Report 0902CR123 (June 2012).
3. Covidien Internal Test Report 0902CR114 - In vivo pre-clinical pig study at 4 and 8 weeks: comparing ProGrip™ laparoscopic self-fixating mesh fixation strength to Bard™ soft mesh with SorbaFix™ fixation system and Baxter Tisseel™ fibrin sealant (October 2011). Bard™ soft mesh and Bard 3DMax™ light mesh have the same textile base.
4. Laxa, B and Jacob, B. An ongoing prospective study evaluating self-gripping mesh (Parietex ProGrip™) without additional fixation during laparoscopic total extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair: initial analysis. IHS 2012 P-1620.
5. Birk, D. Self-gripping mesh in laparoscopic inguinal hernia repair. Technique and clinical outcome of 96 operations. IHS 2012 P-1654.
6. Edwards, C. Self-fixating mesh is safe and feasible for laparoscopic inguinal hernia repair. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. Conference: 2011 Scientific Session of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, SAGES San Antonio, TX United States. Conference Start: 20110330 Conference End: 20110402. 25: S324.
7. Jacob, B, Morseon, M. Post Inguinal Hernia Repair Pain Management Costs: Survey of physicians regarding costs of pain management strategies. IHS 2012.
Ω ProGrip™ laparoscopic self-fixating mesh and ProGrip™ self-gripping mesh have equivalent gripping and mechanical properties. † Based on preclinical animal and/or benchtop studies.

IMPORTANT: Please refer to the package insert for complete instructions, contraindications, warnings and precautions.

© 2016 Medtronic. All rights reserved. Medtronic, Medtronic logo and Further, Together are trademarks of Medtronic. All other brands are trademarks of a Medtronic company.
16-eu-lpg-advert- 918078

Pharmeco

ŠTYRI VEĽKOSTI. NULA KÁBLOV. **MNOHO APLIKÁCIÍ.**



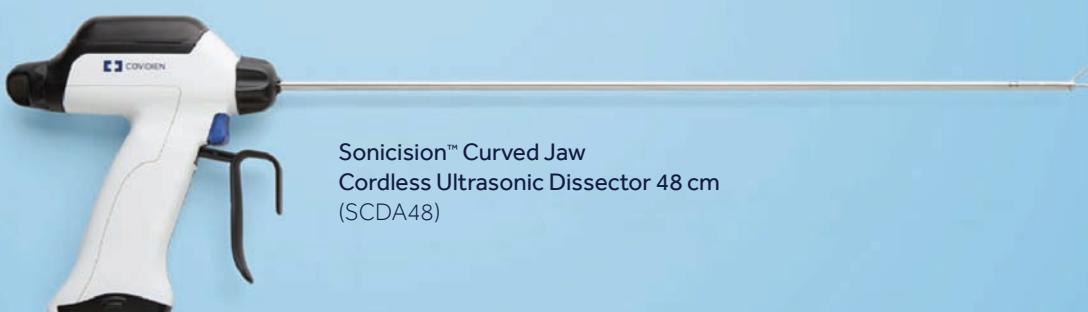
Sonicision™ Curved Jaw
Ultrasonic Dissector 13 cm
(SCDA13)



Sonicision™ Curved Jaw
Cordless Ultrasonic Dissector 26 cm
(SCDA26)



Sonicision™ Curved Jaw
Cordless Ultrasonic Dissector 39 cm
(SCDA39)



Sonicision™ Curved Jaw
Cordless Ultrasonic Dissector 48 cm
(SCDA48)

Medtronic

Ultrazvukový,
bezdrôtový Disektor
Sonicision™ teraz aj so
zahnutými čel'ustami
splňa väčšinu vašich
nárokov pre použitie pri
rozličných
procedúrach.



Pharmeco

Účinnejšie^{1,2*}

Zariadenie na uzatváranie tkanív so zakrivenými čeľustami ENSEAL™ X1 Curved Jaw Tissue Sealer



ENSEAL™ X1 Curved Jaw vs. LigaSure™ Maryland

Viac tkaniva na jeden záber^{1,2**}	o 16 % dlhšia čeľusť a o 9 % širšia šrbina ^{1,2**}	✓	✗
Bezpečnejšie zovretie^{3#}	o 32 % silnejšie zovretie ^{3#}	✓	✗
Schopnosť dosiahnuť silnejšie uzatvorenie^{6‡}	Uzavorené cievky s deštrukčným tlakom vyšším o 22 % než v prípade LigaSure™ Maryland ^{6‡}	✓	✗
Plynulá rotácia	Rotácia hriadeľa nástroja ENSEAL™ X1 Curved Jaw o 360° na umožnenie prístupu k cieľovému tkanivu ⁵	✓	✗
Uzatvára cievky až do 7 mm vrátane a lymfatické cievky¹⁰		✓	✓

*Zariadenie na uzatváranie tkanív so zakrivenými čeľustami ENSEAL™ X1 Curved Jaw Tissue Sealer dokáže zachytiť, vykonať uzavorenie a transekcii väčšej dĺžky tkaniva na jedno aktivovanie vďaka čeľusti dlhšej o 16 % (alebo 3,4 mm) p < 0,001 a dlhšej dĺžke rezu o 19 % (alebo 3,5 mm) (p < 0,001) v porovnaní so zariadením LigaSure™ Maryland (LF1937).

**Na základe metrologických údajov, ENSEAL X1 Curved Jaw Tissue Sealer má o 16 % (alebo 3,4 mm) dlhšiu čeľusť než zariadenie LigaSure™ Maryland (LF1937) (p < 0,001) a ENSEAL X1 Curved Jaw Tissue Sealer má o 9 % (alebo 1,15 mm) širšiu šrbinu medzi čeľustami než zariadenie LigaSure™ Maryland (LF1937) (p < 0,001).

Sila zovretia meraná ako maximálna hodnota sily potrebná na vytiahnutie strednej časti prasacieho tenkého čreva z distálneho hrotu čeľustí zariadenia. Porovnanie zariadenia ENSEAL X1 Curved Jaw so zariadením LigaSure™ Maryland (LF1937) (p < 0,001).

† Porovnanie zariadenia ENSEAL X1 Curved Jaw so zariadením LigaSure™ Maryland (LF1937). Laboratórne testovanie na prasacích artériach (1055 mmHg versus 862 mmHg, p < 0,001).

ENSEAL™ X1 Curved Jaw

Viac tkaniva na jeden
záber^{1,2**}



ENSEAL™ X1 Curved Jaw dokáže zachytiť viac tkaniva na záber pomocou čelustí, ktorá je o 16 % dlhšia a má o 9 % širšiu štrbinu medzi čelusťami v porovnaní so zariadením LigaSure™ Maryland.^{1,2**}

Jednoduché používanie^{8,9†}



Zariadenia na uzaváranie tkanív ENSEAL™ X1

Tissue Sealers:

- Má rotáciu hriadeľa v rozsahu 360° na umožnenie prístupu k cieľovému tkanivu.^{4,5}

LigaSure™ Maryland

Bezpečnejšie zovretie^{3‡}

ENSEAL™ X1
Curved

LigaSure™ Maryland



Dĺžka čeluste 24.0 mm

Dĺžka rezu 21.8 mm

Štrbina 13.4 mm

20.6 mm

18.2 mm

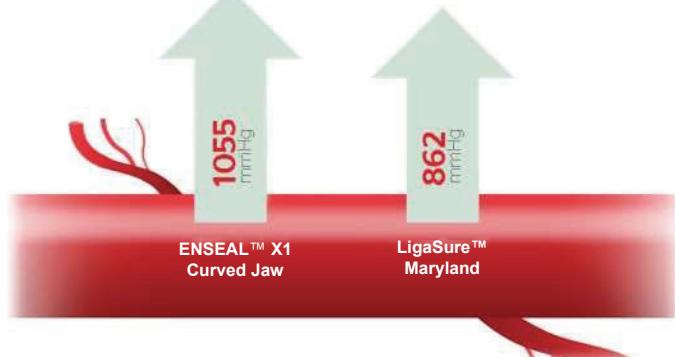
12.2 mm

ENSEAL™ X1 Curved Jaw preukázalo o 32 % silnejšie zovretie distálnym hrotom v porovnaní so zariadením LigaSure™ Maryland.^{3‡}

Grafika len na ilustračné účely; zobrazuje, ako zariadenie ENSEAL™

X1 Curved Jaw umožňuje väčšiu efektívnosť prostredníctvom zachytenia väčšieho množstva tkaniva na jeden úchop v porovnaní so zariadením LigaSure™ Maryland^{1,2*}

Schopnosť dosiahnut' silnejšie uzatvorenie^{6‡}



Zariadenie ENSEAL™ X1 Curved Jaw malo o 22 %

vyšší priemerný destrukčný tlak než zariadenie

LigaSure™ Maryland^{6‡}

Pre viac informácií sa skontaktujte s lokálnym profesionálom alebo navštívte stránku www.jnjmedicaldevices.com.

* Metrologická správa porovnávajúca štrbinu medzi čelusťami zariadenia ENSEAL X1 Curved Jaw so zariadením LigaSure™ Maryland (LF1937) ($p < 0.001$) ** Zariadenie ENSEAL™ X1 Curved Jaw Tissue Sealer dokáže zachytiť, vykonáť uzavorenie a transekciu väčšej dĺžky tkaniva na jedno aktivovanie vďaka tomu, že má o 16 % (alebo 3,4 mm) dlhšiu čelusť ($p < 0.001$) a o 19 % (alebo 3,5 mm) väčšiu dĺžku rezu ($p < 0.001$) v porovnaní so zariadením LigaSure™ Maryland (LF1937). # Metrologická správa porovnávajúca zariadenie ENSEAL™ X1 Curved Articulating Jaw so zariadením LigaSure™ Maryland (LF1937) ($p < 0.001$) ‡ Síla zovretia meraná ako maximálna hodnota sily potrebná na vytiahnutie strednej časti prasacieho tenkého čreva z distálneho konca čelustí zariadenia. Porovnanie zariadenia ENSEAL X1 Curved Jaw so zariadením LigaSure™ Maryland (LF1937) ($p < 0.001$) ¥68,9 % chirurgov, ktorí sme položili otázkky (n = 27), posúdilo zariadenie ENSEAL™ CURVED ako lepšie alebo také isté z hľadiska jednoduchosti použitia v porovnaní s ich aktuálnym zariadením LigaSure™ pri simulovanom laboratórnom použití na živom prasati †Porovnanie zariadenia ENSEAL X1 Curved Jaw so zariadením LigaSure™ Maryland (LF1937). Laboratórne testovanie na prasacích artériach (1055 mmHg versus 862 mmHg, $p < 0.001$).

Literatúra: 1. Ethicon, Project Floyd: Claims Metrology Report, jún 2018, PRC079564B (145163-200630, 145041-200629) 2. Ethicon, Floyd Relaunch Claims Metrology, jún 2020, PRC095763A (145163-200630, 145041-200629, 145034-200629) 3. Ethicon, Floyd Relaunch Claims Grasping Force, jún 2020, PRC096063A (145160-200630, 149828-200813) 4. Podľa návodu na použitie (152441-200909, 152981-200915) 5. Ethicon, DOC023555A, A Floyd Claims Memo - Industrial Design, júl 2018, Údaje v zložke (152441-200909) 6. Ethicon, Floyd Relaunch Claims Ex-Vivo Sealing, jún 2020, PRC094697A (145069-200629) 7. Ethicon, PRC079564B, Project Floyd Claims Metrology Report, jún 2018, Údaje v zložke (152466-200909) 8. Ethicon, DOC023555A, A Floyd Claims Memo - Industrial Design, júl 2018, Údaje v zložke (152982200915, 152441-200909, 116498-190612) 9. Ethicon, PSP007612A, Evaluation of ENSEAL™ X1 Tissue Sealer NSLX137C, Curved Jaw, in an Acute Porcine Model, február 2020, Údaje v zložke (145165-200630) 10. Podľa návodu na použitie (-200102-200915)

Vždy si prečítajte návod na použitie/príbalový leták zariadenia , kde nájdete najaktuálnejšie a úplné pokyny.

Ochranné známky tretích strán, ktoré sú tu použité, sú ochrannými známkami ich príslušných vlastníkov

Ethicon Endo-Surgery (Europe) GmbH
Hummelsbütteler Steindamm 71
22851 Norderstedt, Nemecko

© Ethicon Endo-Surgery (Europe) GmbH 2020, 100651-200928 EMEA

SURGICEL™ Powder
Absorbovateľné hemostatikum

Predstavujeme **SURGICEL™ Powder**

Vyrobený na zastavenie
kontinuálneho, rozsiahleho
presakovania* - rýchlo**, #, 1-4



*Kontinuálne presakovanie definované ako krvácanie,
ktoré nezastaví kompresia/jednoduchý obväz

**TTH štúdia chirurgického prášku ukázala priemerný
čas hemostázy 30 sekúnd

možno ho bez prípravy použiť rovno z balenia

► **ETHICON**

System allows image export
to a tablet (not included)



Endoscopic Iridium



MORE THAN VISUALIZATION. **SEE PERFUSION IN REAL TIME.**

Visionsense™ VS3 Iridium System

Empowers surgeons, supports better patient outcomes¹

The Visionsense™ VS3 Iridium system combines high-definition visualization with real-time infrared fluorescence imaging. That:

- Enables surgeons to visualize and assess tissue perfusion in real time
- May result in decreased rates of certain postoperative complications and lower healthcare costs¹

For more information, contact your local Medtronic representative.

Iridium for Open Surgery



1. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015;220(1):82–92.e1.