

**UNIVERZITA KARLOVA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

**Hodnocení účinků léčby jaterních nádorů
pomocí zobrazovacích metod**

MUDr. Jaroslav Ludvík

Dizertační práce

Klinika zobrazovacích metod

Plzeň, 2018

**UNIVERZITA KARLOVA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
FAKULTNÍ NEMOCNICE V PLZNI**

Doktorský studijní program
Radiologie a zobrazovací metody

Hodnocení účinků léčby jaterních nádorů pomocí zobrazovacích metod

MUDr. Jaroslav Ludvík

Téma studia: Význam zobrazovacích metod u nádorů jater

Školitel: prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.

MUDr. Jaroslav Ludvík

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80 304 60 Plzeň

Tel.: +420-377 102 525

E-mail: ludvikj@fnplzen.cz

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto dizertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité literární prameny a informační zdroje. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Ferdovi, Ph.D. za odborné vedení a podporu v průběhu studia, doc. MUDr. Janu Baxovi, Ph.D. za cenné rady a týmu pracovníků Kliniky zobrazovacích metod FN a LF v Plzni pod vedením přednosta prof. MUDr. Borise Kreuzberga, CSc. za příjemné, přátelské a podněcující pracovní a tvůrčí prostředí. V neposlední řadě vyjadřuji vděčnost a vřelé díky celé své rodině za všestrannou podporu a trpělivost.

Obsah

SOUHRN	7
SUMMARY	9
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	11
1 ÚVOD	14
2 PŘEHLED PROBLEMATIKY	16
2.1 Embryonální vývoj jater	16
2.2 Cévní zásobení jako základ segmentární anatomie jater	17
2.2.1 Cévní zásobení jater.....	17
2.2.2 Koncepty segmentárního členění jater	21
2.3 Funkce jater	28
2.4 Problematika regenerace jaterní tkáně	29
2.5 Nádory jater a jejich klasifikace	31
2.5.1 Primární nádory jater a jejich klinicko-patologické charakteristiky	31
2.5.2 Sekundární nádory jater	35
2.5.3 Pseudotumorózní léze jater.....	36
2.6 Diagnostika a zobrazování jaterních lézí	37
2.6.1 Nezobrazovací diagnostika jaterních nádorů.....	37
2.6.2 Zobrazovací diagnostika jaterních lézí	39
2.6.3 Důležité aspekty zobrazovací diferenciální diagnostiky jaterních nádorů	40
2.7 Možnosti léčby jaterních nádorů	48
2.7.1 Konzervativní onkologická léčba	48
2.7.2 Chirurgická léčba.....	49

2.7.3	Metody intervenční radiologie.....	51
2.8	Hodnocení účinků léčby jaterních nádorů pomocí zobrazovacích metod	52
2.8.1	Hodnocení odpovědi na léčbu	52
2.8.2	Využití softwaru při hodnocení jater	55
3	VLASTNÍ STUDIE	60
3.1	STUDIE I	60
3.1.1	Cíl studie I	61
3.1.2	Materiál a metodika	61
3.1.3	Výsledky.....	65
3.2	STUDIE II.....	73
3.2.1	Cíl studie II.....	73
3.2.2	Materiál a metodika	73
3.2.3	Výsledky.....	76
4	DISKUZE	82
5	ZÁVĚRY	97
6	LITERATURA	98

SOUHRN

Úvod. Resekce části jater při nádorovém postižení se dosud pokládá za jedinou potenciálně kurativní léčbu. Limitací je často malý předpokládaný zbytek jater (angl. zkratka FLRV) po resekci s rizikem jaterního selhání. Portální embolizace jater (PVE) často nevede k dostatečnému nárůstu FLRV. PVE spolu s následným podáním hematopoetických kmenových buněk (HSC) do kontralaterálního laloku jater může způsobit rychlejší a větší nárůst FLRV. CT volumetrie jater umožňuje posouzení růstu FLRV a bezpečnosti resekce. Pomocí automatické CT volumetrie lze také zjistit rozsah jaterních segmentů, objem nádorů a modelovat cévní řečiště. Cílem 1. prospektivní studie bylo ověření účinku podaných HSC na růst jaterní tkáně. Byl také porovnán účinek HSC ze dvou odlišných zdrojů – z periferní krve a kostní dřeně. Ve 2. retrospektivní studii byla testována automatická CT volumetrie se srovnáním trvání a přesnosti měření oproti doposud více používané manuální metodě.

Materiál a metody. V 1. studii podstoupili pacienti ve skupině I (n = 20) PVE pravého laloku jater a aplikaci HSC do kontralaterálního laloku. V kontrolní skupině II (n = 20) byla provedena pouze PVE. Pomocí manuální CT volumetrie (Syngo Volume, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) byl srovnáván nárůst FLRV po 3 týdnech u obou skupin. U skupiny I byla také studován účinek HSC z periferní krve (n = 10) a z kostní dřeně (n = 10). Ve 2. studii byl rozšířen soubor z 1. studie (n = 66) o další pacienty po PVE pravého laloku jater. Byla provedena analýza objemu celých jater a FLRV pomocí manuální a automatické (Syngo.via, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) CT volumetrie se zaznamenáním získaných objemů a časů měření. Měření prováděl jeden radiolog s dlouholetou zkušeností v oboru a druhý méně zkušený v předatestační přípravě. Byla hodnocena interpersonální shoda.

Výsledky. V 1. studii byl prokázán statisticky významně vyšší (p = 0,015) nárůst FLRV u skupiny I (PVE + HSC) oproti skupině II (PVE). Statisticky signifikantně vyšší byl ve skupině I (PVE + HSC) zjištěn nárůst FLRV při podání HSC z periferní krve oproti HSC z kostní dřeně (p = 0,009). Ve 2. studii byl prokázán statisticky významně kratší čas analýzy pomocí automatické CT volumetrie oproti manuální metodě (p = 0,0001). Získané jaterní objemy se při obou způsobech měření významně nelišily (p = 0,909 pro

celkový objem jater a $p = 0,175$ pro FLRV). Mezi oběma radiology byla zjištěna vysoká míra shody v délce trvání měření i v hodnotě získaných objemů jater.

Závěry. Aplikace PVE s HSC způsobuje větší nárůst FLRV oproti samotné PVE. To umožňuje snížení rizika jaterního selhání po resekci. Výhodnější je použití HSC z periferní krve, které vyvolávají větší nárůst FLRV oproti HSC z kostní dřeně. Automatická CT volumetrie dovoluje stejně přesné, ale rychlejší měření oproti manuální CT volumetrii bez významné závislosti na zkušenosti vyšetřujícího.

SUMMARY

Objectives. Liver resection is the only potential curative therapy of liver tumours today. Small future liver remnant volume (FLRV) after the resection is a limitation with the risk of hepatic failure. The growth of FLRV after portal vein embolization (PVE) is often inadequate. PVE with contralateral application of hematopoietic stem cells (HSC) can facilitate the growth of FLRV. CT liver volumetry enables to evaluate the increase of FLRV and the safety of liver resection. By automatic CT liver volumetry is possible to determine the size of liver segments, the volume of the tumour and reconstruction of liver vessels. The aim of the 1st prospective study was to verify the effect of HSC on the liver growth. The impact of both HSC derived from peripheral blood and from bone marrow was compared. The next retrospective study aimed to evaluate the accuracy and the speed of the automatic CT liver volumetry in comparison to manual CT volumetry.

Material and methods. 20 patients (the group I) underwent PVE with the contralateral application of HSC in the 1st study. In the control group II (n = 20) was performed PVE only. By the manual CT volumetry (Syngo Volume, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) was assessed the growth of FLRV. The analysis of the effect of HSC derived from peripheral blood (n = 10) and from bone marrow (n = 10) was compared in the group I. The aggregate from 1st study was extended by 26 patients, who underwent PVE only. The analysis of the total liver volume and FLRV was performed by both the manual and the automatic (Syngo.via, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) CT volumetry. Times of the measurements and liver volumes were evaluated. Both automatic and manual volumetry was performed by two different experienced radiologist. The interpersonal agreement was studied.

Results. Statistically significant higher increase of FLRV was found after the application PVE with HSC (the group I) in comparison to PVE only (the group II) in the 1st study (p = 0,015). Significantly higher increase of FLRV was observed by using HSC from peripheral blood compared to HSC from bone marrow in the group I (p = 0,009). Statistically significant faster analysis by the automatic CT volumetry compared to the manual volumetry was discovered in the 2nd study (p = 0,0001). No statistically significant different value of detected liver volumes were found by manual and automatic method (p =

0,909 for total liver volume and $p = 0,175$ for FLRV). High inter - rater agreement was found in aquired times and volumes.

Conclusion. PVE with HSC facilitates higher increase of FLRV in comparison to PVE only. This is a promise for reducing the danger of hepatic failure after the resection. Using HSC from peripheral blood is the advantage. The automatic CT volumetry is faster with the same accuracy compared to the manual method. No impact of the duration of radiologist's experience was found.

Seznam použitých zkratek

- **AFP** α -fetoprotein
- **AK** aminokyseliny
- **ALPPS** Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy
- **APC** Adenomatosis Polyposis Coli
- **BMSCs** bone marrow stem cells
- **CA-125** carbohydrate antigen 125
- **CA-19** carbohydrate antigen 19-9 (cancer antigen 19-9^l)
- **CCC** cholangiocelulární karcinom
- **CD133** antigen, biomarker kmenových buněk
- **CEA** karcinoembryonální antigen
- **CEUS** contrast enhancement ultrasonography
- **CSC** nádorové kmenové buňky (angl. Cancer Stem Cells)
- **CT** computed tomography
- **CTNNB1** gen kódující Catenin beta-1 (β -catenin)
- **DCC** deleted in colorectal cancer
- **DNA** deoxyribonukleová kyselina
- **EGF** epidermální růstový faktor (angl. Epidermal Growth Factor)
- **EORTC** European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- **FDG** fludeoxyglukóza
- **FDOPA** fluorodopa
- **FLRV** future liver remnant volume
- **FNH** fokální nodulární hyperplázie
- **G-CSF** granulocyte-colony stimulating factor
- **HBV** virus hepatitidy B
- **HCA** hepatocelulární adenom
- **HCC** hepatocelulární karcinom
- **HCV** virus hepatitidy C

- **HG** high-grade
- **HGF** růstový faktor hepatocytů (angl. Hepatocyte Growth Factor)
- **HIF-1** protein Hypoxia Inducible Factor
- **HSC** hematopoetické kmenové buňky
- **HSPCs** hepatální kmenové a progenitorové buňky
- **IGF** Insulin-like Growth Factor
- **IL-6** interleukin 6
- **INR** mezinárodní normalizovaný poměr (international normalize ratio)-vyjádření hodnoty Quickova testu
- **KRCa** kolorektální karcinom
- **LG** low-grade
- **MCN** mucinózní cystické nádory
- **mikroRNA (miR)** krátké nekódující úseky RNA
- **MK** mastné kyseliny
- **MR** magnetická rezonance
- **mRNA** ribonukleová kyselina
- **NASH** nealkoholická steatohepatitida
- **p53** tumor supresorový protein-transkripční faktor
- **PERCIST** PET response criteria in solid tumors
- **PET** pozitronová emisní tomografie
- **PI3K/Akt/mTOR** phosphatidylinositide 3-kinases/ Protein kinase B/ mammalian target of rapamycin
- **PTEN** phosphatase and tensin homolog
- **PVE** portal vein embolization
- **PVL** portal vein ligation
- **RECIST** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
- **RFA** radiofrekvenční ablace
- **SPECT** jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT, někdy také tomografická scintigrafie)

- **TACE DEB** transarteriální chemoembolizace - drug eluting beads
- **TACE** transarteriální chemoembolizace
- **TARE** transarteriální radioembolizace
- **TERT** gen kódující protein Telomerase Reverse Transcriptase
- **THAD** transient hepatic attenuation difference
- **TNM** klasifikace maligních tumorů (Tumor, Node, Metastasis)
- **TP53** tumor supresorový gen pro Tumor protein 53
- **TSTC** too small to characterize
- **USG** ultrasonografie
- **VEGF** vaskulární endoteliální růstový (angl. Vascular Endothelial Growth Factor)
- **WHO** World Health Organization

1 Úvod

Maligní nádory jater patří mezi nejčastější typ zhoubných onemocnění u člověka. Z primárních tumorů se jedná především o hepatocelulární karcinom (HCC), jehož incidence a příčiny vzniku jsou velmi variabilní v závislosti na demografii a zeměpisné lokalitě. Celosvětově je karcinom jater 6. nejčastější malignitou. V rozvojových zemích je u mužů dokonce na 3. příčce za rakovinou plic a žaludku. U žen je z neznámých důvodů demografická a geografická závislost HCC méně jednoznačná než u mužů. Nejvyšší výskyt primárních tumorů jater je dlouhodobě pozorován v oblasti subsaharské Afriky a jihovýchodní Asie. V Evropě a USA je incidence primárních tumorů nižší, ale trvale stoupá (Mittal et al., 2013). V rozvinutých zemích jsou častější sekundární jaterní nádory, které do jater metastazují buď systémovou cestou arteriálním řečištěm, nejčastěji z tumorů prsu a plic, nebo portální krví z nádorů nepárových orgánů dutiny břišní, nejvíce z tračníku. Kolorektální karcinom (KRCA) je 3. nejčastějším maligním nádorem ve světě (Ananthakrishnan et al., 2006, Ferlay et al., 2013). Česká populace zaujímá v mezinárodním srovnání dlouhodobě přední pozice se stále narůstající incidencí, která je nejvyšší v Plzeňském kraji (Dušek et al., 2005). Závažným a častým důsledkem KRCA jsou synchronní nebo metachronní metastázy v játrech. Jaterní nádory tak představují velký medicínský, ale i sociální a ekonomický problém, který vyžaduje komplexní přístup, a v jejich léčbě je nutná široká mezioborová spolupráce. Diagnóza zhoubného primárního či sekundárního tumoru jater v minulosti představovala téměř jistou infaustní prognózu. Situace je dnes příznivější. Došlo k rozvoji operační techniky a vzniku nových technologií nejen v chirurgii, ale také na poli intervenční radiologie. Vývoj moderní chemoterapie a cílených biologických přípravků paralelně zlepšuje konzervativní způsob léčby (Liu et al., 2015).

Díky rozvoji výpočetní techniky se současně značně rozšířily možnosti zobrazovacích metod s časnější a spolehlivější diagnostikou již počátečních stádií jaterních nádorů. Výpočetní tomografie a ultrasonografické vyšetření jsou vhodné jako metody prvního kontaktu, nebo se využívají pro rutinní kontroly již léčených pacientů a pro zhodnocení pooperačních komplikací po jaterních resekcích. Pro více cílenou diagnostiku nádorů jater

je k dispozici především magnetická rezonance a hybridní metody SPECT/CT, PET/CT a PET/MR. Hybridní metody v sobě spojují postupy radiologie s nukleární medicínou a jsou dnes stále důležitější součástí celého oboru zobrazovacích metod. Moderní radiologie však umožňuje nejen precizní diagnostiku, ale podílí se také na terapii nádorů pomocí metod intervenční radiologie.

Při plánování chirurgické resekcí léčby se v rámci předoperačního vyšetření již standardně provádí stanovení objemu jater pomocí CT či MR volumetrie. Nyní se hledají další možnosti zdokonalení zobrazovacích a chirurgických přístupů pro zvýšení úspěšnosti léčby jaterních nádorů. Velkou výzvou je zejména otázka dalšího zlepšení metod jaterní volumetrie a posílení regenerace jater z důvodů snížení rizika jaterní insuficience po jaterních resekcích. Předložená dizertační práce by měla alespoň částečně přispět k řešení uvedené problematiky.

2 Přehled problematiky

Zobrazovací a léčebné přístupy ke zhoubným nádorům jater jsou součástí komplexní hepatologické problematiky, která vychází ze širokého spektra poznatků od embryologie jater, přes anatomii, patologii až po klinické příznaky onemocnění. Z tohoto důvodu jsou v této kapitole v rámci teoretického úvodu zmíněny blíže některé vybrané oblasti jater, které mají širší souvislost se studovanou problematikou.

2.1 Embryonální vývoj jater

Játra vznikají ve 3. týdnu nitroděložního vývoje z distální části primitivního předního střeva v podobě ventrální výchlipky, která se vyklenuje do septum transversum. Septum transversum je mezodermální ploténka oddělující dutinu perikardu a stopku žloutkového váčku. Následně se jaterní výchlipka rozčlení na větší horní část – pars hepatica a menší dolní část – pars cystica. Buňky jaterní výchlipky jsou entodermálního původu a pod vlivem faktorů produkovaných okolními embryonálními tkáněmi se mění na hepatoblasty, které dávají vzniknout dvěma buněčným liniím: hepatocytům (exprimujícím alfa-fetoprotein) a cholangiocytům (s expresí biliárních markerů: cytokeratinů 7 a 19) (Van Eyken et al., 1988). Pars cystica je základem pro vznik extrahepatálních žlučových cest. Mezoderm septum transversum je zdrojem jaterního stromatu, křetvorných a Kupfferových buněk (Sadler, 2015).

Současně se vznikem jaterního parenchymu se formují cévy. Rostoucí buňky pars hepatica v oblasti párových vitelinních žil narušují průběh těchto cév a vedou ke vzniku jaterních sinusoid. Z horní části vitelinních žil vznikají jaterní žíly a hepatokardiální část dolní duté žíly, zatímco z jejich dolní části se formuje portální žíla. Z jaterních sinusů je krev odváděna do jaterních žil a srdečního sinus venosus. Krev z placenty přivádějí pupeční žíly, které se zprvu napojují na jaterní sinusoidy. Poté perzistuje pouze levá pupeční žíla, která vede veškerou krev z placenty do jater a později zkratem přes ductus venosus (Arantii) do společné jaterní žíly, čímž umožní přímé zásobení životně důležitých orgánů (srdce, mozku) okysličenou krví. Po narození vzniká obliterací ductus venosus Arantiiův

vaz a z extrahepatální umbilikální žíly ligamentum teres hepatis. Jaterní tepny a žlučovody se tvoří později než žíly, ve 4. - 7. týdnu nitroděložního vývoje (Collardeau-Frachon et Scoazec, 2008).

2.2 Cévní zásobení jako základ segmentární anatomie jater

Klasická „morfologická anatomie“ jater začala od poloviny 20. století pro potřeby chirurgů a radiologů postupně ustupovat tzv. „funkční anatomii“ založené na segmentaci jater podle průběhu cév. Větvení jaterní tepny, portální žíly a žlučových cest probíhají společně a představují vnitřní uspořádání jaterního parenchymu, které nekoresponduje s typickou anatomii jater dělených na pravý a levý lalok. Na rozdíl od výše zmíněných struktur probíhá jaterní žíla odlišně a svými samostatnými větvemi se vmezeňuje mezi tyto (Glissonovy) triády. Cévní dělení jater je základem jaterní segmentace prostřednictvím CT a MRI obrazů, která umožňuje přesnou lokalizaci léze v játrech a přesné plánování radiointervenčních a chirurgických výkonů (Kekis et Kekis, 2006).

Strukturu jater podrobně zkoumali již kněží v dávném starověku. Známe jsou případy z Babylonu ve starověké Mezopotámii, kde probíhaly první studie anatomie a funkce jater u fauny. V některých světových muzeích jsou vystaveny modely ze starověku napodobující játra a jejich lalůčkovitou strukturu. Nejproslulejším exemplářem je hliněný model jater z Babylonu, který se nachází v Britském muzeu v Londýně (Cavalcanti de et Martins, 2013).

2.2.1 Cévní zásobení jater

V jaterní cirkulaci se uplatňují dvě hlavní složky. První je *oběh nutritivní*, který je zajišťován arteriální krví z povodí truncus coeliacus přes společnou a vlastní jaterní tepnu. Arteria hepatica propria je tenká céva šíře okolo 5 mm. Vyživuje stěny žlučových cest, velkých žil a vazivové struktury jater. Na přívodu kyslíku do jaterních buněk se na rozdíl od ostatních orgánů a tkání tepny podílí pouze v malém množství. Většinou je uváděn poměr 1:3, odpovídající 25% podílu tepen na zásobení jaterního parenchymu kyslíkem. V jaterním hilu se jaterní tepna dělí na ramus dexter et sinister. Levá větev zásobuje 2., 3. a 4. segment “chirurgického” levého laloku jater. Z pravé větve nejprve odstupuje arteria cystica pro stěnu žlučníku a poté se dělí na ramus anterior pro 1., 5. a 8. segment a na

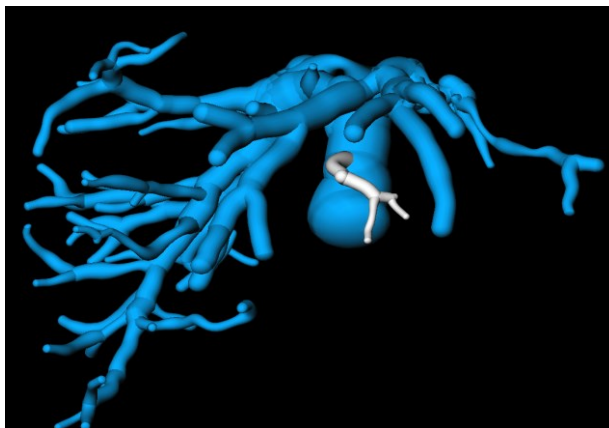
ramus posterior pro 6. a 7. segment pravého laloku jater (segmenty uvedeny dle *Couinaudovy klasifikace* – podrobněji viz kapitola 4.2.2).

Místa odstupu jaterní tepny mohou být různá a vykazují značné variace. V principu jde o dva základní typy odstupů. Jedním z nich jsou *náhradní větve* (anglicky tzv. replaced vessels), které odstupují z atypických míst viscerálního řečiště a nahrazují chybějící standardně odstupující tepny. Mezi statisticky nejčastější typ náhradních větví patří odstup pravé větve, někdy i celé arteria hepatica propria z horní mezenterické tepny nebo ze suprarenálního úseku břišní aorty. Druhý nejčastější případ náhradní tepny je odstup levé jaterní větve z arteria gastrica sinistra. Další kategorií atypických jaterních tepen jsou *přídavné větve* (anglicky tzv. accessory vessels), které jsou přítomné nad rámec přítomných klasicky odstupujících tepen. Jako nejčastější typ přídavné jaterní tepny literatura uvádí akcesorní větev do levého laloku jater z levé gastrické tepny. Podobně častou variantou je také přídavný odstup pravé větve jaterní tepny z a. mezenterica superior. Dobrá znalost rozdílných atypií a variací v tepenném systému jater jsou pro hepatobiliární chirurgy zcela nezbytné při snaze o minimalizaci rizika perioperačního krvácení při resekčních výkonech či transplantacích (Gray, 2000).

Druhou důležitou složkou v jaterní cirkulaci tvoří *funkční oběh*, který je zajišťován portální žílou. Ta je oproti tenké jaterní tepně výrazně široká. Sbírá totiž krev ze všech nepárových orgánů dutiny břišní, včetně dlouhých a dobře prokrvených tenkých kliček. Jedná se o zvláštní úpravu cirkulace, při které se žilní krev sbíhá z kapilár do portálního řečiště, kde vzniká kmen, jenž se posléze opět dělí na tenčí větve a konečně opět na kapiláry. Tento systém se obecně označuje “portální oběh” a kromě jater se vyskytuje také v hypofýze. Portální krev je do jaterního parenchymu přivedena ke zpracování. Stěna tenkých kliček je tenká, a proto se portální krev odkysličuje jen mírně a obsahuje ještě poměrně vysoký parciální tlak kyslíku. Díky tomu jaterní buňky dostávají kyslík asi ze 75 % z portální krve oproti výše uvedeným 25 % z arteriální tepny (L’Herminé, 1985). Vena portae se v jaterním hilu rozděluje podobně jako jaterní tepny. Pozoruhodný je průběh její levé větve. Po odstupu z kmene nejprve pokračuje jako pars transversa a potom směrem ventrálním jako pars umbilicalis, která usnadňuje orientaci při zobrazení levého jaterního laloku. Pupeční segment portální žíly probíhá přes umbilikální fissuru jater. Je pozůstatkem nitrojaterního průběhu pupeční žíly, která po narození obliteruje. V případě

portální hypertenze dochází k rekanalizaci umbilikální žíly a ke vzniku portosystémových spojek do povrchové tzv. caput medusae v podkoží přední břišní stěny. Také ve větvení portální žíly existují různé varianty, nejvíce na úrovni jaterního hilu, kde je častou odchylkou trifurkace, při které se kmen rozděluje na tři hlavní větve - na ramus sinister, na pravou přední a zadní větev (Lautt, 2009).

Další částí *jaterní makrocirkulace* je odvodný žilní oběh, kterým se již odkysličená krev dostává do systémového oběhu. Odvodný žilní systém je společný pro nutritivní i funkční oběh. Začíná centrální žilou v morfologickém jaterním lalůčku, ze které se postupně tvoří větší žilní kmen a nakonec hlavní jaterní žíly, které ústí do dolní duté žíly. Za normálních okolností jsou v játrech 3 hlavní žíly, pravá, střední a levá. Anomálie a varianty v žilním systému jater jsou spíše pravidlem než výjimkou. Nejčastější je společný kmen levé a střední jaterní žíly. Mezi běžné odchylky patří společný kmen střední a pravé jaterní žíly, rozdělení jednotlivých žil nebo různý počet akcesorních žil, které ústí samostatně do dolní duté žíly, nejčastěji ze 6. segmentu pravého laloku jater. Diagnostika akcesorních žil je důležitá před resekcí. Jejich opomenutí během operačního výkonu může vést ke krvácení do dutiny břišní (Obrázek 1).

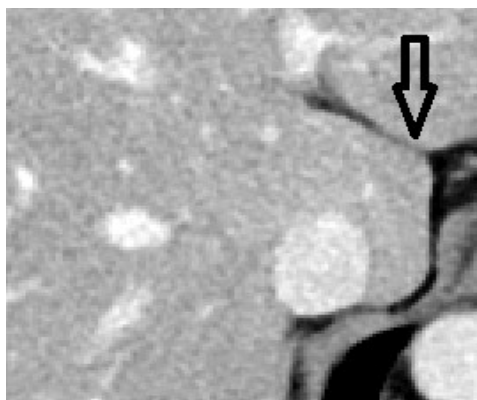


Obrázek 1- Samostatná žilní drenáž lobus caudatus (bílé označení), 3D rekonstrukce

Jaterní mikrocirkulace má těsný vztah k mikrostruktuře parenchymu. Základní morfologickou jednotkou jaterní tkáně jsou jaterní lalůčky, v jejichž středu je centrální žíla. Z jaterního lalůčku lze odvodit dvě funkční jednotky. První je primární acinus, který

připomíná kosodélník s cirkumlobární tepnou a žílou v jeho krátké ose. Ve skutečnosti je tvar této funkční jednotky oválný. V obou polovinách se na každé straně dělí na 3 zóny, přičemž 1. zóna je nejbližší centru a kratší ose lalůčku, naopak 3. zóna je nejvíce vzdálená od středu. Každá z popsaných zón se liší selektivním poškozením při různých patologických stavech, což je dáno mimo jiné odlišným prokrvením v závislosti na vzdálenosti hepatocytů od cirkumlobární žíly a tepny (Petrovický, 2001, Vollmar et Menger, 2009).

Kromě pochopení složité vnitřní makro i mikrostruktury jater je také nutné znát povrchové členění orgánu. To je nezbytné pro operátora ke zvolení správného přístupu při jednotlivých typech resekčních výkonů. Orientaci na játrech usnadňuje několik důležitých povrchových struktur. Na přední ploše jater se nachází *ligamentum falciforme*, vazivový pruh oddělující pravý lalok od anatomického levého laloku jater, který odpovídá laterálním segmentům 2 a 3. Na výrazně členitější kaudální ploše jater přechází *ligamentum falciforme* v *ligamentum teres hepatis*. Za ním je příčná brázda *porta hepatis*, na kterou dorzálně navazuje *ligamentum venosum Arantii*, pozůstatek ductus venosus, který odděluje lobus caudatus od laterálních segmentů levého laloku jater (Obrázek 2).



Obrázek 2 - Lobus caudatus a ligamentum venosum Arantii (šipka) v CT obraze

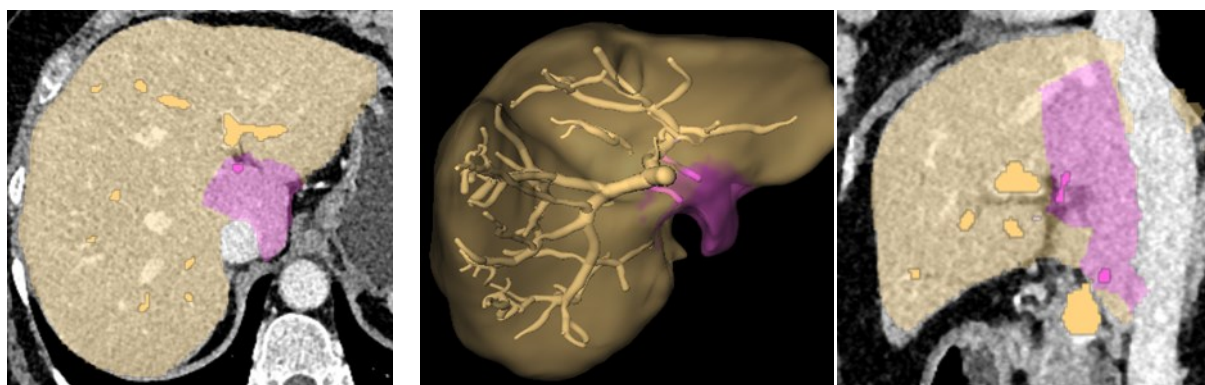
Při kompletním pohledu na dolní a zadní povrch jater tvoří popsané struktury spolu se žlučníkem a dolní dutou žílou tvar písmene “H”. Ventrálně od jaterní porty je 4. segment nazývaný lobus quadratus a dorzálně od ní pak 1. segment (lobus caudatus). Tyto dva segmenty mohou být zásobeny cévami z pravého i levého povodí portální žíly.

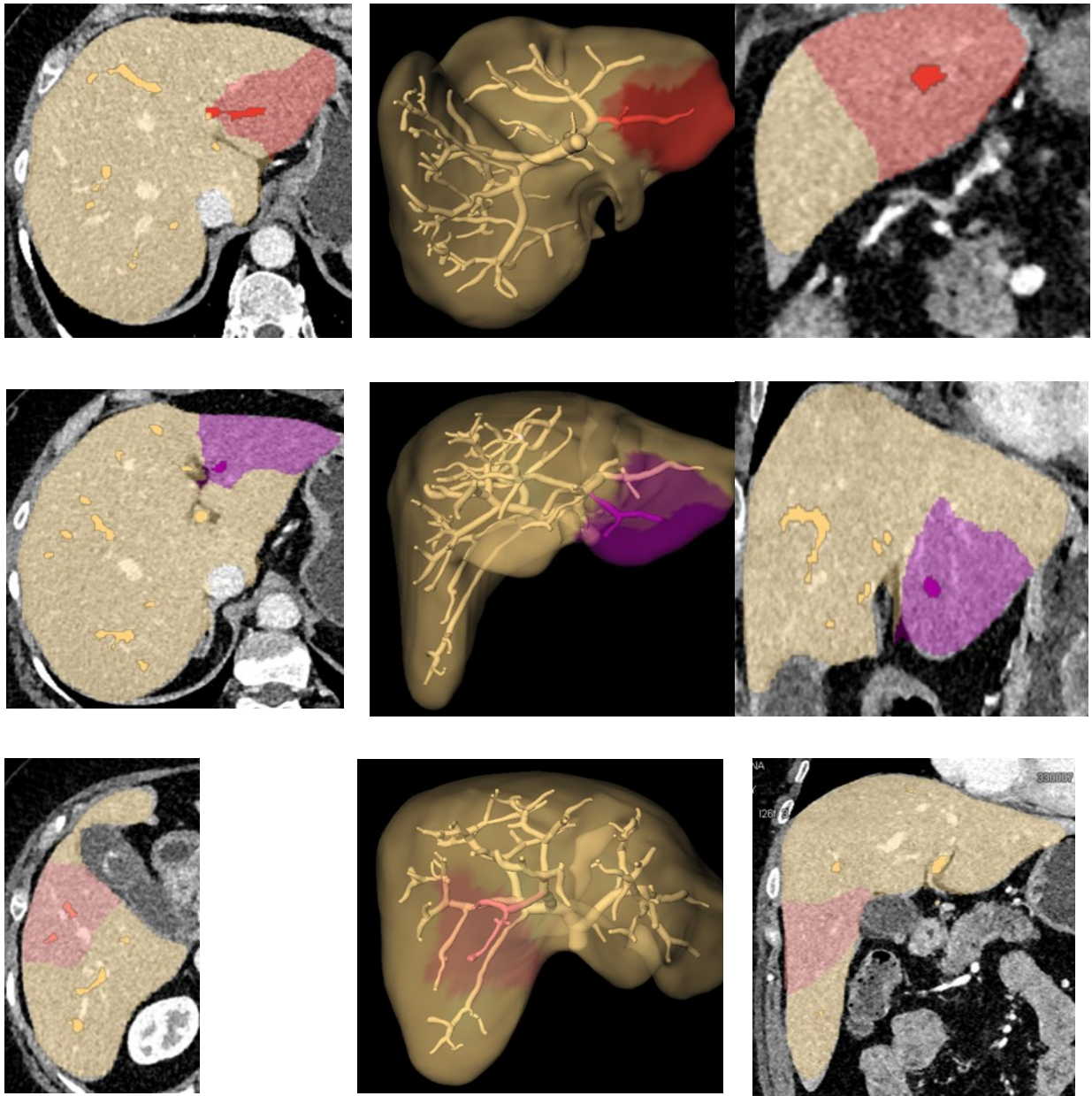
Povrchová anatomie jater zcela neodpovídá vnitřnímu členění podle cévního zásobení a žlučové drenáže. Podle zevního anatomického popisu je levý lalok od pravého oddělen interlobární rýhou a anatomický levý lalok je tedy tvořen pouze laterálními segmenty 2 a 3. Podle vnitřního dělení je arbitrární hranicí mezi pravým a levým lalokem jater tzv. *fissura interlobaris*. Je to hlavní portální fissura, která se na povrch jater pro promítá jako Rex-Cantlieho linie, tedy spojnice podélné osy žlučníku a dolní duté žíly odpovídající průběhu střední jaterní žíly (Čihák, 2002, Dauber, 2007, Sibulesky, 2013).

2.2.2 *Koncepty segmentárního členění jater*

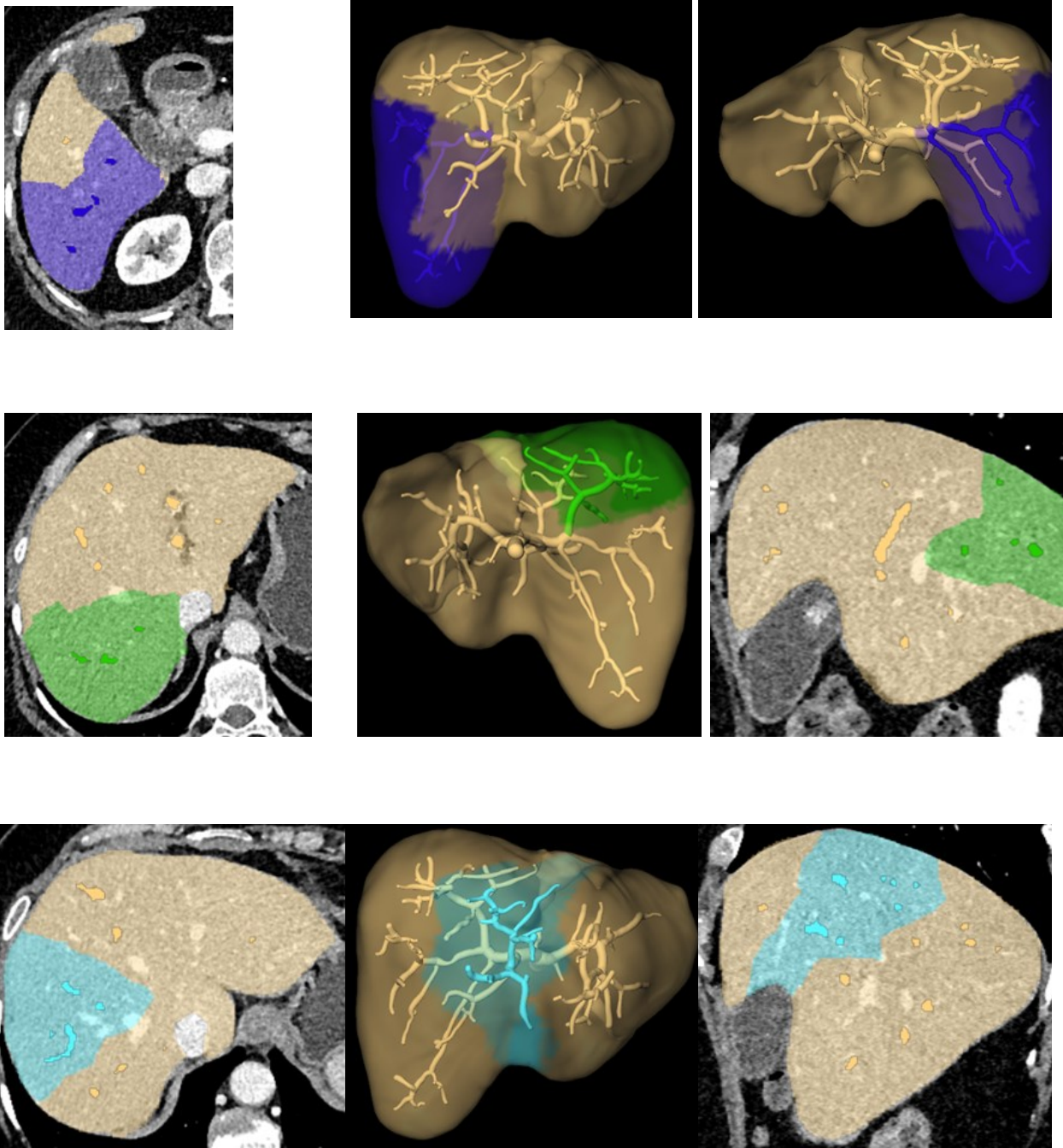
Jaterní segmentace představuje základní makroskopické anatomicko-funkční dělení jater. Pohled na segmentární rozdělení jater dnes není jednotný. Podobně jako u segmentárního rozdělení plic, jeden jaterní segment není tvořen anatomicky ohraničenou strukturou, a proto se postupně vytvářely různé pohledy na jaterní dělení se vznikem různých segmentačních přístupů. Přesto jsou celosvětově aktuálně prováděné chirurgické výkony na játrech podobné a významně se neliší (Akgul et al., 2014).

V České republice i v Evropě se tradičně nejvíce používá klasické *rozdělení jater dle Couinauda na 8 segmentů* (Obrázek 3).





(obrázek 3, pokračování)



Obrázek 3 - Segmentace všech jaterních segmentů v portálu Syngo.Via (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo). Každá řada (sestupně 1 - 8) ukazuje jeden segment barevně označený v 3D i MPR obraze

Ve vertikální rovině se játra dělí podle průběhu 3 hlavních jaterních žil. V horizontální rovině jsou játra rozdělena na dvě poloviny rovinou probíhající bifurkací kmene portální žíly. 1. segment se nazývá ocasatý lalok (latinsky lobus caudatus), ze kterého často ústí samostatná žilní větev do dolní duté žíly, kterou tento segment obklopuje. Nezávislá drenáž 1. segmentu do v. cava inferior se uplatňuje při některých patologických stavech, které způsobují obstrukci odtoku jaterních žil do systémového řečiště. Typickým zástupcem je Buddův Chiariho syndrom při myeloproliferativních onemocněních a cirhotických hepatopatiích s omezením odtoku žilní krve z jater. Při alternativní drenáži krve přes lobus caudatus dochází k jeho zvětšení a díky většímu, ale pomalejšímu průtoku také ke změnám jeho vzhledu v zobrazovacích metodách. Pozornost zaslouží komplexní tvar a relativně složité uspořádání 1. segmentu. Ačkoliv je za normálních okolností nejmenší ze všech segmentů, rozděluje se na 3 další části. Nalevo od dolní duté žíly je tzv. Spiegelův lalok, ventrálně od ní parakavální porce S1 (tzv. 9. segment), která vpravo přechází do třetí části - processus caudatus. Prostřednictvím processus caudatus je zajištěno spojení 1. segmentu s 5. a 8. segmentem pravého laloku jater. Ostatní jaterní segmenty jsou při pohledu na játra zepředu dle Couinaudova členění patrně vzestupně (2 - 8) podle směru hodinových ručiček (Bismuth, 2013).

Dělení jater dle Takasakiho na 4 segmenty přineslo v 90. letech na konci minulého tisíciletí nový koncept jaterní segmentace s rozvojem tzv. hilového přístupu při resekcích jater. Tento způsob segmentace probíhá podél patky tzv. Glissonského stromu, která je přímým pokračováním vazivového a peritoneálního ohraničení ligamentum hepatoduodenale. V této klasifikaci odpovídá levý segment celému levému jaternímu laloku. Hilový přístup při jaterní resekcí využívá tupé disekce parenchymu, při které je za kontroly pravé jaterní žíly vizuálně a hmatem provedena pravostranná hepatektomie se zachováním centrálního (Glissonského) i malého jaterního pediklu pro 1. segment jater. Jak jméno autora napovídá, jsou popsány způsoby segmentace a příslušné techniky jaterní resekce oblíbené hlavně v asijských zemích (Bismuth, 2013).

Další *systém segmentace jater podle Goldsmithe a Woodburna* je nejpoužívanější v Severní Americe a dělí játra na 4 hlavní sektory, přičemž zvláště je vyčleněn lobus caudatus. Tento systém se hodně podobá předchozí "asijské" koncepci, jen levý lalok je navíc rozdělen na polovinu podle umbilikálního úseku levé portální žíly (Bismuth, 2013).

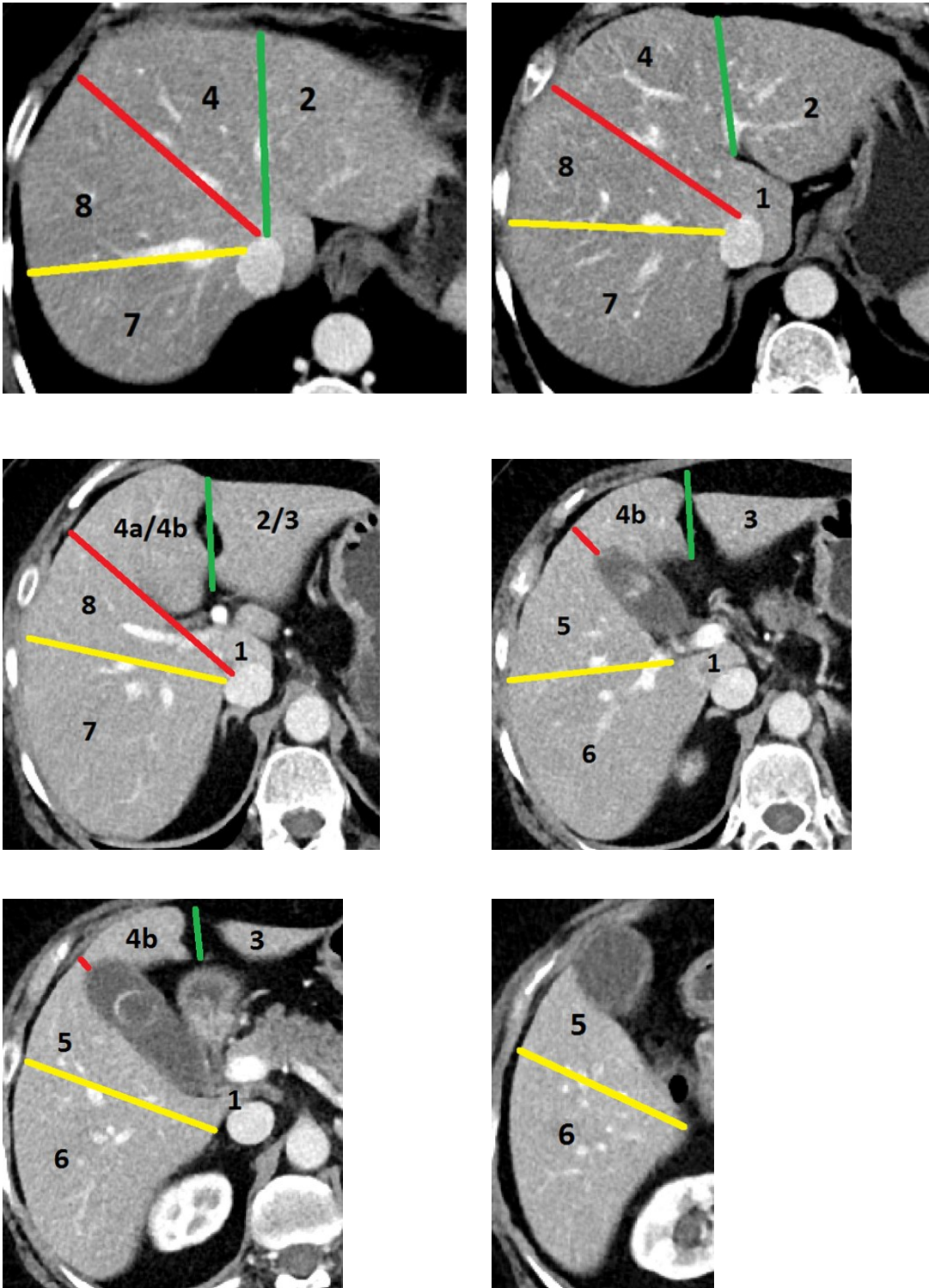
Jiný přístup členění jater, který se považuje za *modifikovanou Couinaudovu klasifikaci*, nabídl francouzský chirurg Henry Bismuth. Od předchozích dvou se liší zejména rozdílným sektorovým uspořádáním levé poloviny jater. Bismuth vymezuje tzv. levý paramediální sektor, který do sebe sdružuje 3. a 4. segment dle Couinauda. Ten je oddělen od samostatného levého laterálního sektoru (odpovídajícího dle Couinauda 2. segmentu) levou portální fissurou, což je linie určená průběhem laterální segmentární větve portální žíly (Bismuth, 2013).

Při rekapitulaci hlavních směrů zabývajících se segmentací jater lze shrnout, že nejvyšší počet segmentů - 8 (či 9 při zahrnutí parakavální porce 1. segmentu) používá klasická Couinaudova klasifikace. Všechny systémy vyčleňují jako samostatný segment či sektor lobus caudatus (S1) segment. V rozdělení pravého laloku se jednotlivé koncepce prakticky neliší. Nejvýznamnější změny v segmentaci lze pozorovat na úrovni levého laloku, kde každý z autorů uplatňuje jiný pohled na rozdělení laterálních segmentů a lobus quadratus podle průběhu umbilikální žíly a portálních fisur. Nutné je zmínit také diskrepanci v terminologii ve slovech sektor, segment a subsegment. V Severní Americe je používán výraz segment a sektor pro stejnou jednotku jaterní tkáně. Naopak termín subsegment je zde vyhrazen pro členění jater podle Couinauda a odpovídá v Evropě používanému výrazu segment (Bismuth, 2013, Soler et al., 2015), (Tabulka 1).

Tabulka 1 - Schématická tabulka nejznámějších typů segmentace jater, shora dolů - členění dle Takasakiho (žlutě), Goldsmithe a Woodburna (bíle), Bismutha (zeleně) a Couinauda (červeně)

R – pravý segment		M – střední segment		C – kaudální oblast		L – levý segment		
PS – zadní sektor		AS – přední sektor		C – kaudální sektor		MS – mediální sektor		LS – laterální sektor
RL – pravý laterální sektor		RP – pravý paramediální sektor		C – kaudální sektor		LP – levý paramediální sektor		LL – levý laterální sektor
7	6	5	8	9	1	4	3	2
Pravý lalok jater					Levý lalok jater			

Anatomická orientace v játrech je nezbytná pro zobrazovací vyšetření. Námí používaná klasifikace navržená francouzským chirurgem a anatomem Claude Couinaudem poprvé rozdělila játra do 8 funkčně nezávislých celků, z nichž každý má svůj vlastní přítok a odtok krve a žlučovou drenáž. Vytyčení segmentů má významné dopady pro rutinní jaterní zobrazovací techniky, zejména při stanovování lokalizace jaterní léze, při provádění jaterní volumetrie a při plánování a provádění chirurgických i radiologických intervencí (Germain et al., 2014), (Obrázek 4).



Obrázek 4 - Rozdělení segmentů dle Couinauda v CT obraze, axiální rovina

2.3 Funkce jater

Funkce jater jsou rozmanité a jsou zajišťovány nejen hepatocyty, ale i ostatními jaterními buňkami. Celá řada jaterních dějů má zásadní dopady na řízení a průběh dalších procesů v organismu. Klíčovými hepatálními funkcemi jsou funkce metabolická a detoxikační/degradační. Vzhledem k mnohostranným a nezastupitelným funkcím jater je zachování dostatečné funkční kapacity jater zcela nezbytné, neboť spolurozhoduje o dalším osudu pacienta s jaterním postižením. Přehled základních funkcí jater je uveden v Tabulka 2 (Červinková, 2010).

Tabulka 2 - Přehled základních funkcí jater (upraveno dle Červinková, 2010)

TYP FUNKCE	ZÁKLADNÍ FUNKČNÍ PROCESY
Metabolická	
metabolismus cukrů	Regulace hladiny glukózy v krvi prostřednictvím tvorby, ukládání a degradace glykogenu a glukoneogeneze
metabolismus tuků	Regulace a mastných kyselin (MK) a jejich derivátů a cholesterolu v plazmě a jejich konverze na ketolátky, resp. na žlučové kyseliny, tvorba fosfolipidů a lipoproteinů.
metabolismus bílkovin	Kontrola hladin aminokyselin v plazmě; syntéza a degradace neesenciálních aminokyselin (AK), syntéza a degradace většiny proteinů v plazmě (s výjimkou syntézy imunoglobulinů a von Willebrandova faktoru)
Detoxikační/degradační	
degradace hemu	Vychytávání bilirubinu, konjugace a vyloučení do žluče
degradace xenobiotik	Biotransformace látek lipofilní povahy (nemohou být vyloučeny ledvinami nebo žlučí) na polární hydrofilní formu
degradace amoniaku	Detoxikace amoniaku (80 %) na močovinu (ornitinovým cyklem) a přeměna amoniaku (20 %) na glutamin
Syntetická	
syntéza hormonů	Tvorba angiotenzinogenu a erythropoetinu (v játrech se tvoří cca 15 % celkového množství)
Zásobní	Zásobárna mědi a železa
Ostatní	Tvorba žluče, regulace lipofolních vitamínů, imunitní funkce

2.4 Problematika regenerace jaterní tkáně

V poslední době je velká pozornost věnována studiu procesu regenerace jater. Hlavním cílem tohoto výzkumu, prováděného především na zvířecích modelech a na transplantovaných játrech, je získání dostatečných poznatků a jejich implementace do klinické praxe pro možné ovlivňování mechanismu regenerace jater (Liska et al., 2012, Pereyra et Starlinger, 2018, Taki-Eldin et al., 2012).

Játra jsou jediným viscerálním orgánem, který se vyznačuje velkým potenciálem regenerovat. Východiskem pro proces regenerace jater jsou jednak dospělé hepatocyty opětovně vstupující do buněčného cyklu, jednak hepatální kmenové/ progenitorové buňky (HSPCs) (Verhulst et al., 2015). Druhá z uvedených možností převažuje u závažnějších jaterních poškození a u člověka je považována za hlavní mechanismus procesu regenerace jater. Hepatální kmenové a progenitorové buňky se vyskytují v periferních částech biliárního stromu (žlučové kapiláry a Herringovy kanálky), kde se nalézají ve vhodném prostředí tvořeném hvězdicovými (Itovými) buňkami, endoteliemi, Kupfferovými buňkami (jaterními makrofágy) a extracelulární matrix (uvedený kompartment se označuje jako tzv. niche pro intrahepatální kmenové buňky). Hepatální kmenové/progenitorové buňky, nazývané také *oválné buňky*, mají schopnost proliferovat a diferencovat se do hepatocytů i cholangiocytů. Termín *oválné buňky* je užíván k označení jednotlivých buněk i buněčných klastrů tvořících kanálky (duktuly). Proces expanze oválných buněk je nazýván *duktulární reakce*, *reakce oválných buněk* nebo *hyperplázie oválných buněk* (Fausto, 2004, Verhulst et al., 2015). V ojedinělých případech může proliferace oválných buněk vyústit v rozvoj hepatocelulárního nebo cholangiocelulárního karcinomu (Fausto, 2004). Nejjaterní kmenové buňky (embryonální nebo mezenchymální) mohou být rovněž zapojeny v procesu regenerace jater (Best et al., 2015). Zejména se jedná o hematopoetické kmenové buňky (HSC), které se vyskytují v adultních játrech a mají pluripotentní kmenové vlastnosti. Mezi hematopoetickou a hepatální tkání existuje blízké spojení v játrech u savců z fetálního období, kdy v játrech probíhá extramedulární hematopoéza a obě tkáně spolu úzce komunikují (Thorgeirsson et Grisham, 2006) Tyto buňky se podílejí na vzniku hepatocytů buď přímou nebo postupnou transdiferenciací nebo fúzí hematopoetických buněk s hostitelskými hepatocyty (Austin et Lagasse, 2003, Thorgeirsson et Grisham, 2006). První z uvedených mechanismů nebyl dosud experimentálně ověřen a je považován

za málo účinný. Dle některých autorů přispívají hematopoetické buňky k produkci hepatocytů minimálně, jsou ale důležitým zdrojem buněk Kupfferových a endotelových (Fausto, 2004). Aplikace CD133+ hematopoetických kmenových buněk získaných z kostní dřeně byla doporučena a klinicky použita k podpoře regenerace jater před plánovanou rozšířenou pravostrannou hepatektomií (Schulte am Esch et al., 2005, Schulte am Esch et al., 2012).

Proces regenerace jater je regulován vzájemnou součinností mezi různými buňkami jaterního kompartmentu prostřednictvím cytokinů, mitogenů a několika růstových faktorů a různých signálních drah. Z cytokinů se nejčastěji uplatňuje interleukin IL-6, který plní četné funkce v procesu regenerace jater. Nejdůležitějšími růstovými faktory jsou růstový faktor hepatocytů (HGF) a epidermální růstový faktor (EGF), které se vyznačují zejména mitogenní funkcí pro hepatocyty (Mao et al., 2014, Michalopoulos, 2007). Kooperace mezi buňkami, které se podílejí na regeneraci jater, se uplatňuje na podkladě parakrinní signalizace. Epitelové buňky jater (hepatocyty a cholangiocyty) tak prostřednictvím svých produktů (růstových a proangiogenních faktorů) indukují množení stromálních a endotelových buněk a tvorbu pojivové tkáně a krevních cév. Detailní poznání všech faktorů a mechanismů vedoucích k aktivaci, proliferaci a diferenciaci kmenových a progenitorových buněk v játrech je nezbytné pro jejich možné využití v regenerační medicíně (Best et al., 2015, Mao et al., 2014, Michalopoulos, 2007). Velkým příslibem v této oblasti v poslední době je výzkum vybraných regulačních molekul, zejména mikroRNA (miR). MikroRNA jsou krátké, nekódující úseky ribonukleové kyseliny, které slouží jako posttranskripční regulátory. Na principu RNA interference se mikroRNA naváží na cílovou mRNA a zabrání její translaci do proteinu. Tímto způsobem je regulováno až 70 % lidských protein - kódujících genů (Esteller, 2011). Chen a kol. popsali významně zvýšenou produkci miR-21 v průběhu regenerace jater, jejímž důsledkem snížena tvorba proteinu PTEN (phosphatase and tensin homolog), který je inhibítorem mitotické PI3K/Akt/mTOR signální dráhy. Důsledkem je vystupňovaná proliferace hepatocytů (Chen et al., 2016). Podobně byl prokázán pozitivní vliv na regeneraci jater u miR-221 (Yuan et al., 2013). Naopak zvýšená hladina miR-34a vede k potlačení proliferace hepatocytů, a tím ke snížení regenerační schopnosti (Chen et al.,

2011). Vybrané mikroRNA by tak mohly představovat potenciál pro jejich možné terapeutické využití k podpoře regenerace jaterní tkáně.

2.5 Nádory jater a jejich klasifikace

Klasifikační schéma nádorů jater používané v klinicko-patologické praxi vychází z WHO klasifikace nádorů zažívacího traktu. Současně užívaná verze z roku 2010 je výsledkem konsenzu členů pracovní skupiny, která se sešla na konferenci v Lyonu v roce 2009 (Bosman et al., 2010).

V játrech se vyskytují nádory benigní a maligní. Zhoubné nádory jater se dělí na nádory *primární* a *sekundární* (metastázy). Sekundární nádory jsou složeny z buněk zhoubných nádorů jiných orgánů, které se dostávají do jater krevní cestou. V klasifikačním schématu nádorů jater vedle biologického chování nádorů hraje důležitou roli též histogenetické hledisko, tj. třídění nádorů podle embryonálního původu výchozí buňky. Nejčastějšími nádory dle tohoto kritéria jsou nádory epitelové a mezenchymové, méně frekventované jsou nádory germinální, neuroektodermové nebo smíšené.

2.5.1 Primární nádory jater a jejich klinicko-patologické charakteristiky

Primární nádory jater nejčastěji vyrůstají z epitelových buněk – hepatocytů a cholangiocytů. **Benigní epitelové nádory** se nazývají adenomy, přičemž **cholangiocelulární adenom** (bile duct adenoma) je vzácný. **Hepatoceleulární adenom** (HCA) se vyskytuje zejména u mladých žen užívajících orální kontraceptiva. Je solitární nebo mnohočetný (adenomatóza), opouzdřený. V HCA je poměrně častá nekróza, krvácení nebo fibróza.

Maligní epitelové nádory jsou v játrech reprezentovány dvěma typy: hepatocelulárním a cholangiocelulárním karcinomem.

Cholangiocelulární karcinom (intrahepatální CCC) je adenokarcinom, který vyrůstá z epitelu intrahepatálních žlučovodů a představuje druhý nejčastější primární zhoubný nádor jater. Jedná o vzácný nádor, který představuje asi 2 % ze všech zhoubných nádorů (Oliverius, 2010). Může se vyskytovat v každé části biliárního stromu. Jeho hilová forma

se označuje jako Klatskinův tumor. Makroskopicky vykazuje solidní masy nebo periduktální či intraduktární růst a častou lymfogenní propagaci. Cholangiocelulární karcinomy mají mikroskopicky většinou charakter tubulárního adenokarcinomu s desmoplastickým stromatem. Rizikovými faktory pro vznik cholangiocelulárního karcinomu jsou chronické biliární záněty, např. primární sklerozující cholangitis, parazitární biliární infekce (zejména *Clonorchis sinensis* v Asii), infekce asociovaná s hepatolithiázou apod., s následným vznikem dysplazie a s neoplastickou transformací. Prognóza CCC je vzhledem k chemoradiorezistenci velmi nepříznivá (Zender et Malek, 2016).

Hepatocelulární karcinom (HCC) reprezentuje více než 90 % primárních jaterních malignit, a proto je mu v dalším výkladu věnována větší pozornost.

Epidemiologie ukazuje na nejvyšší incidenci HCC v jihovýchodní Asii a subsaharské Africe v souvislosti s prevalencí infekce virem hepatitidy B. V České republice je incidence nižší, i když z celosvětového hlediska patří hepatocelulární karcinom k nejčastějším malignitám. Mortalita má rovněž geografickou distribuci a odráží incidenci hepatocelulárního karcinomu. Mezi pacienty v závislosti na geografických poměrech převažují muži (více než dvakrát) a příslušníci černé rasy.

Známými rizikovými a etiologickými faktory hepatocelulárního karcinomu jsou *infekce - virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV), toxiny (aflatoxin) a poškození jaterní tkáně* (→ cirhóza), v poslední době se k nim řadí též *kouření a konzumace alkoholu* (Sanyal et al., 2010). Jaterní cirhóza je hlavním rizikovým faktorem pro vznik HCC. Její nejčastější příčinou je toxické poškození alkoholem a HCV infekce. V poslední době vzrůstá i podíl cirhóz vznikajících na podkladě nealkoholické steatohepatitidy (NASH), která se rozvíjí v souvislosti s obezitou, diabetem 2. typu, dyslipidemií a hypertenzí (Bugianesi, 2007). Vznik HCC je vzácný v necirhotických járech, kde může být způsoben nejčastěji HBV infekcí nebo aflatoxinem.

Klinické a morfologické charakteristiky HCC. Makroskopicky se tento karcinom vyskytuje v několika formách: unifokální, multifokální nebo difúzní. Mikroskopicky vykazují hepatocelulární karcinomy celé spektrum diferenciací od dobře diferencovaného karcinomu obtížně odlišitelného od normální jaterní tkáně po anaplastický

nediferencovaný karcinom pleomorfního vzhledu. *Klasická varianta HCC* se mikroskopicky vyznačuje trabekulární nebo pseudoglandulární architektonikou. Zvláštní variantou hepatocelulárního karcinomu je *fibrolamelární karcinom*, který se vyskytuje u mladých osob a pacientů středního věku a je rovnoměrně zastoupen u žen i u mužů, není asociován s HBV infekcí ani s cirhózou a má lepší prognózu. *Časný hepatocelulární karcinom* je dle WHO na základě mezinárodního konsenzu definován jako špatně ohraničená nodulární léze o průměru < 2 cm (The International Consensus Group for Hepatocellular for Neoplasia, 2009). Mikroskopicky se vyznačuje vzrůstající denzitou hepatocytů, tvořících nepravidelné tenké trabekuly, pseudoglandulární struktury a vzrůstajícím nukleoplasmatickým poměrem. Jsou přítomny nepárové (novotvořené) arterie a intratumorální portální cévy, které chybí v rozvinutém HCC, což vyvolává odlišný obraz při vyšetření zobrazovacími metodami (Bosman et al., 2010). HCC je značně maligní rychle rostoucí nádor. Důležitým faktorem agresivity HCC jsou nádorové kmenové buňky (CSC), které jsou považovány za příčinu rezistence k chemoterapii (Ho et al., 2016).

Staging karcinomu jater

Stagingem zhoubného nádoru rozumíme stanovení rozsahu samotné primární léze a generalizace. To je důležité pro určení jeho prognózy a pro výběr nejvhodnější terapie. Pro rakovinu jater existuje několik stážovacích systémů. Velmi často je užíván TNM systém (podle AJCC – American Joint Committee on Cancer), který sleduje velikost a uložení tumoru (T), šíření do lymfatických uzlin (N) a vzdálené metastázy (M). Klinický TNM je založen na klinickém, bioptickém a zobrazovacím vyšetření, po chirurgickém odstranění nádoru je doplněn o patologický rozsah nádoru (tzv. patologický TNM) (Edge et Compton, 2010).

Vzhledem k tomu, že karcinom jater je spojen s poškozením zbytku jaterní tkáně, byly navrženy další systémy stagingu, např. *BCLC* (the Barcelona Clinic Liver Cancer) systém (Cillo et al., 2006); *CLIP* (the Cancer of the Liver Italian Programm) (CLIP, 2000, Huitzil-Melendez et al., 2010) a *Okuda* systém (Okuda et al., 1985). Tyto systémy zohledňují také funkci jater, umožňují lepší určení prognózy a volbu vhodné terapie. Jako součást těchto systémů se u onkologických pacientů s karcinomem jater v cirhóze byl navržen stážovací systém dle Childa a Pugh (Child-Pugh skóre), který sleduje 5 hledisek,

z nichž tři jsou zjišťovány z krevních testů (hladina bilirubinu, albuminu a protrombinový čas), další je přítomnost ascitu a hepatální poškození funkce mozku. Výsledkem je rozdělení pacientů do 3 tříd A, B a C s narůstajícím stupněm poškození funkce jater (Peng et al., 2016).

Dysplastické noduly se vyznačují vzrůstem počtu novotvořených arterií (tzv. nepárových tepen) a přetrváváním portálních cév, jejichž počet je nižší než v normální hepatální tkáni, ale vyšší než v časném karcinomu a které vymizí u rozvinutého HCC. Tento fakt pak může hrát roli v diferenciální diagnostice zobrazovacího vyšetření.

Mucinózní cystické nádory jater (MCN) jsou multicystické epitelové nádory bez prokazatelné přímé komunikace se žlučovody. Epitel lemující cysty se vyznačuje produkcí mucinu, subepiteliální stroma je ovariálního typu. Tyto nádory je nutné vzít v úvahu při zobrazovacím vyšetření v diferenciální diagnostice cystických lézí (Bakoyiannis et al., 2013). Vyskytují se většinou u žen a dělí se do dvou skupin:

Neinvazivní MCN (starší označení mucinózní cystadenom)

a/ s low-grade (LG) dysplazií epitelu (mírná a střední)

b/ s high-grade (HG) dysplazií epitelu (těžká)

Invazivní MCN (acinózní cystadenokarcinom)

Hepatoblastom je primární maligní nádor jater charakterizovaný přítomností epiteliální a mezenchymální buněčné linie, přičemž epiteliální buňky mají zčásti charakter embryonálních a fetálních hepatoblastů. Je to vzácný nádor dosahující velkých rozměrů, který se vyskytuje převážně u dětí předškolního věku, často ve spojitosti s předčasným narozením. Dle zastoupení jednotlivých buněčných linií rozlišujeme dvě varianty: epiteliální a smíšenou epiteliálně mezenchymální (s možnou přítomností teratoidních struktur, jako jsou gliové elementy, squamózní epitel, chrupavka, svalové buňky apod.) (Bosman et al., 2010).

Další vybrané primární neepitelové nádory jater

Neepitelové primární nádory jater jsou vzácné a jsou zastoupeny jednak nádory mezenchymovými (benigni: angiomyolipom, hemangiom, lymfangiom, infantilní

hemangioendoteliom; maligní: angiosarkom, fibrosarkom, rhabdomyosarkom, epiteloidní hemangioendoteliom apod.), jednak nádory ostatními (např. solitárním fibrózním tumorem, teratomem, karcinosarkomem, rhabdoidním tumorem a hematopoetickými nádory) (Bosman et al., 2010).

2.5.2 Sekundární nádory jater

Sekundární nádory jater neboli *metastázy do jater* jsou druhotná (dceřiná) ložiska zhoubných nádorů, které primárně vyrůstají v jiné lokalizaci. I když do jater může metastazovat jakýkoliv maligní nádor, nejčastější jaterní metastázy pocházejí z karcinomu prsu, plic a především z kolorektálního karcinomu. Centrální poloha jater s jejich dvojitým cévním zásobením (portální řečiště a systémové řečiště), umožňujícím šíření nádorových buněk krevní cestou, přispívají k vysoké frekvenci jaterních metastáz. V Evropě a v Severní Americe jsou jaterní metastázy až 40x častější než primární nádory jater, naopak je tomu ale v jihovýchodní Asii a v subsaharské Africe. Jaterní metastázy se vyznačují většinou multifokálním postižením jater. Metastázy přítomné již v době diagnózy primárního tumoru se nazývají *synchronní* (vyskytují se asi u 25 % pacientů s KRCa), metastázy vzniklé později jsou označovány jako *metachronní* a postihují kolem 20 % pacientů po operaci primárního KRCa. Makroskopicky se jaterní metastázy jeví jako sporadické nebo vícečetné uzly s centrální vkleslinou, které mohou splývat, nekrotizovat nebo kalcifikovat. Pouze některé sekundární nádory infiltrují játra difuzně, např. malobuněčný karcinom a lymfomy. Ačkoliv metastázy v játrech jsou považovány za prognosticky velmi nepříznivé, rozvoj jaterní chirurgie umožňuje kurabilitu metastazujících nádorů u některých pacientů (Bosman et al., 2010).

Patofyziologie metastatického procesu je vyjádřena tzv. metastatickou kaskádou, ke které přispívají molekulární změny v nádoru. Tyto změny spočívají v odlišné expresi genů (v důsledku mutací), čímž nádorová buňka získá metastatický fenotyp, spojený např. se ztrátou kohezivity, získkem motility, produkcí enzymů narušujících extracelulární matrix apod. Metastatická kaskáda se schematicky dělí do čtyř postupných fází, které zahrnují uvolnění nádorových buněk z primárního tumoru a lokální invazi, vaskulární transport nádorových buněk na nové místo, nidaci (kolonizaci) nádorových buněk v nové lokalitě a růst metastáz v novém mikroprostředí.

Důležitou roli v tomto procesu hrají proteolytické enzymy, matrixové metaloproteinázy, které naruší okolní stroma a bazální membrány epitelu i cév, čímž umožní invazi nádorových buněk. Nádorové buňky pronikají do cirkulace a lymfatickou nebo krevní cestou jsou pasivně transportovány. V kapilární síti parenchymových orgánů dojde k adhezi nádorových buněk k endotelu a k jejich následnému proniknutí do cílové tkáně, kde začnou proliferovat. K úspěšnému vzniku metastázy přispějí molekulární faktory a neovaskularizace dostatečným přívodem živin a kyslíku.

Metastázy kolorektálního karcinomu jsou nejčastějšími sekundárními nádory jater. KRCa zahrnuje nádory tlustého střeva a konečníku a celosvětově patří k nejčastěji se vyskytujícím nádorům, i když jeho incidence se v různých oblastech liší. Zatímco v Asii a Africe vykazuje pokles, v USA a západní Evropě se nemění, v zemích střední a jihovýchodní Evropy narůstá (Ananthakrishnan et al., 2006, Ferlay et al., 2013). V ČR je incidence KRCa u mužů nejvyšší v Evropě, u žen je pátá nejvyšší a dosahuje pro obě pohlaví 75/100 000 obyvatel (dle statistických údajů z roku 1999) (Pecen et al., 2000). Kolorektální karcinom se vyznačuje jednak sporadickou formou (v 80 % případů), jednak familiární (hereditární) formou (20 % případů). Hereditární formy se vyznačují zárodečnou mutací jedné alely tumor supresorového genu, případně genu pro opravy DNA, takže nositelé této mutace se vyznačují zvýšeným rizikem rozvoje KRCa v mnohem mladším věku ve srovnání s případy sporadickými. Sporadické KRCa jsou z hlediska molekulárních změn (mutací) velmi heterogenní s nejčastějšími mutacemi v K-ras protoonkogenu a v tumor supresorovém genu TP53, APC a DCC (Bosman et al., 2010, Holubec, 2004). Asi u 50 % pacientů s kolorektálním karcinomem dojde v průběhu onemocnění ke vzniku metastáz, z nichž většina je jaterních. Játra jsou často jediným orgánem postiženým metastázou KRCa (Vatandoust et al., 2015). Kolorektální karcinom s metastázami do jater bez jejich chirurgického odstranění vykazuje pětileté přežití maximálně u 5 % pacientů, po resekci jaterních metastáz toto přežití dosahuje v různých studiích 25-58 % (Bosman et al., 2010, Holubec, 2004).

2.5.3 Pseudotumorozní léze jater

Nádorům podobné léze (nepravé nádory, pseudotumory) jsou afekce, které klinicky připomínají neoplázii, z patologického hlediska však odpovídají jiné, nenádorové chorobné

změně. *Pseudotumory* na úrovni zobrazovacích metod mohou představovat závažný diferenciálně diagnostický problém. Definitivní diagnóza musí být často stanovena mikroskopickým vyšetřením léze.

Fokální nodulární hyperplázie (FNH) se nejčastěji vyskytuje u žen ve věku 30-40 let. Její etiopatogeneze je spojena s vaskulárními abnormalitami. Dříve předpokládaná souvislost s užíváním perorálních kontraceptiv se nepotvrdila. Prosté cysty jater jsou nejčastěji biliárního původu. Tyto nenádorové cysty je nutno diferenciálně diagnosticky odlišit od benigních i maligních cystických nádorů jater a pseudocysticky změněných nádorů. Většina cyst je asymptomatická. Někdy způsobují tlak v dutině břišní. Cysty jsou zpravidla sdruženy s tvorbou žlučových kamenů. Polycystické onemocnění jater je velmi často spojeno i s postižením ledvin a má genetickou podstatu (Oliverius, 2010). Zánětlivý pseudotumor je afekce složená z kolagenního vaziva, fibroblastů a myofibroblastů a zánětlivého infiltrátu s množstvím plazmatických buněk (Stříteský, 2007). Od pseudotumorů jater je nutné odlišit tzv. *pseudoléze*, což jsou změny, které jsou patrné v zobrazovacích metodách zejména po podání kontrastní látky (Válek et al., 2006).

2.6 Diagnostika a zobrazování jaterních lézí

2.6.1 Nezobrazovací diagnostika jaterních nádorů

Screeningové testy pro rakovinu jater se v klinické praxi běžně neužívají. Sonografické vyšetření jater a laboratorní kontroly alfa-fetoproteinu (AFP) jsou doporučovány pouze u pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje zhoubného nádoru jater při cirhóze nebo hepatitidě B.

V diagnostice jaterních nádorů jsou nutné anamnestické údaje o symptomech jaterního onemocnění, fyzikální vyšetření jater, laboratorní vyšetření, endoskopické metody a jaterní biopsie. Tyto metody slouží obecně k diagnostice jaterních onemocnění a jejich specifická a klinická použitelnost pro nádory jater je nízká (Vítek, 2010).

Hlavními příznaky onemocnění jater jsou ikterus, portální hypertenze, ascites a jaterní encefalopatie, častými symptomy u pacientů s jaterním postižením jsou hubnutí, pocit plnosti, nauzea a zvracení a ztráta chuti k jídlu, bolest břicha a pruritus. *Laboratorní testy*

mohou napomoci k diagnóze nemocí jater včetně nádorových, ke stanovení funkční schopnosti jater, kontrole léčby, event. k odhalení recidivy. Laboratorní vyšetření jater zahrnuje testy biochemické, sérologické, hematologické, imunologické event. molekulárně genetické. Nejfrekventovanější je analýza biochemická (tzv. jaterní testy), která odráží nejrůznější funkce jater.

Patologické laboratorní nálezy jsou většinou způsobeny jaterní chorobou, na jejímž podkladě nádor vzniká, a proto změny jaterních enzymů nejsou pro nádory jater specifické. Laboratorní a klinická vyšetření jater jsou však důležitá pro zhodnocení funkce jater, což je významné pro farmakologickou i intervenční terapii jaterních nádorů. V chirurgii jater se často používá ke stanovení možného rozsahu resekce dynamického vyšetření jaterní funkce pomocí indocyaninové zeleně (Tomášek et al., 2012). AFP je nepecifickým markerem, který se nachází ve vysokém množství v krvi plodu a klesá po narození. Zvýšené hladiny AFP se nalézají u defektů neurální trubice. V dospělosti hladina AFP v krvi stoupá u jaterních chorob včetně HCC. Diagnostický význam AFP pro jaterní karcinomy celkově je malý, neboť jeho hladina se většinou nezvyšuje u časných karcinomů a vzrůstá jen mírně u rozvinutých non-hepatomových primárních i metastatických tumorů jater. Naopak monitorování hladin AFP může mít prognostický význam a může být přínosné při kontrole léčby HCC. Kromě HCC a hepatoblastomu je elevace hladiny AFP typická pro některé germinální nádory (Sanyal et al., 2010, Vitek, 2010). Rovněž další onkomarkery (CA19-9, CA125 a CEA pro cholangiogenní karcinom) mají limitovaný význam vzhledem k možnosti jejich falešné pozitivivity a negativivity (Toyoda et al., 2015). V poslední době se studují sérové markery indikující jaterní fibrózu jako rizikový a prognostický faktor HCC (Tamaki et al., 2014). Všechny laboratorní testy jater by měly být interpretovány v souladu s dalšími klinickými symptomy a s ohledem na výsledky zobrazovacích vyšetření, které zaujímají rozhodující roli.

Jaterní biopsie je prováděna perkutánně nebo laparoskopicky aspirační metodou nebo trucut jehlou. Pro nebezpečí krvácení a diseminace nádorových buněk je její použití pro jaterní nádorovou diagnostiku limitované (Ehrmann et Aiglová, 2010).

2.6.2 Zobrazovací diagnostika jaterních lézí

Význam zobrazovacích metod je v diagnostice jaterních ložisek zcela zásadní. Zejména u menších jaterních lézí, které nezpůsobují klinické příznaky ani subjektivní potíže, dochází v praxi běžně k situaci, kdy je nádorový uzel v játrech zobrazen jako náhodný nález při vyšetřování pro zcela jinou příčinu.

Výrazný pokrok v diagnostice jaterních nádorů i v celé medicíně znamenal rozvoj moderních zobrazovacích metod v druhé polovině dvacátého století a zejména zavedení tomografických metod, tedy *výpočetní tomografie* (CT) a *magnetické rezonance* (MR), ale také *ultrasonografie* (USG). Na přelomu tisíciletí pak došlo k vývoji nových multidetektorových strojů v CT diagnostice s možností rychlejšího izotropního, a tím i přesnějšího zobrazení s vysokým rozlišením. Objev duální energie záření a schopnosti dynamického perfuzního vyšetření u CT přístroje kvantitativně rozšířil informace o rozsahu a vaskularizaci jaterního tumoru. Na poli magnetické rezonance vznikly a stále vznikají nové modernější zobrazovací sekvence, které výrazně zvyšují nejen senzitivitu, ale také specifitu vyšetření jater. Jde o metodu, která má oproti výpočetní tomografii nepoměrně vyšší tkáňový kontrast s přínosem nových, zejména kvalitativních informací o charakteru lézí. Významné je difuzně vážené zobrazení podávající informaci o celularitě tkání a také vyšetření s hepatospecifickou kontrastní látkou, která se vychytává v hepatocytech a umožňuje odlišení hepatocytárních lézí se zachovanou akumulací schopností, nehepatocytárních a hepatocytárních lézí se ztrátou akumulací funkce. Ultrasonografická diagnostika má stále vedoucí úlohu při peroperačním zobrazení během resekce jater, kdy dokáže s velkou mírou jistoty vyloučit ložiskové postižení budoucí ponechané části jater. Peroperační USG často odhalí i ložiska, která zůstávají skryta na CT a MR, a dovoluje tedy nejpřesnější staging nádorového postižení jater. Díky peroperační USG dochází často k modifikaci rozsahu výkonů (resekcí) během operace (Korčáková et al., 2015). Významný profit v diagnostice přinesl objev kontrastní ultrasonografie (tzv. CEUS - contrast enhancement ultrasonography), která představuje jedinou metodu, při níž je možné pozorovat přímo dynamiku vaskularizace patologického ložiska po celou dobu vyšetření. Velkou výhodou CEUS je bezpečnost kontrastních látek používaných při této metodě. Jsou nejčastěji tvořeny suspenzí obsahující mikrobubliny fluoridu sírového, které jsou stabilizované pomocí fosfolipidů. Po intravenózním podání se v cévách uvolňují

bublínky, které umožňují vznik kontrastního obrazu. Na rozdíl od kontrastních látek používaných při CT a MR je kontrastní látka pro CEUS extracelulární intravaskulární a nepřestupuje tedy do extravaskulárního prostoru (Bohatá et al., 2010, Ungermann et al., 2009). Dříve dostupná čistě intravaskulární látka (gadofosveset) pro MR aktuálně nemá platnou registraci a na trhu zde již není k dispozici.

V současnosti mají stále větší význam hybridní metody. Nejprve na začátku 21. století došlo k expanzi společného vyšetřování pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) a CT. Podobný rozmach zažívá dnes PET/MR s umožněním většího tkáňového kontrastu oproti CT a snížením celkové radiační dávky obdržené pacientem. To je výhodné u dětí a mladších pacientů nebo při častých kontrolních vyšetřeních. Důležitým aspektem se v hybridním zobrazení stal nejen vývoj nových technologií charakterizovaných spojením morfologického i funkčního zobrazení s nukleárními metodami, ale také slučování pracovišť provádějící čistě nukleární diagnostiku s radiologickými klinikami či odděleními. V Evropě i ve světě jde v současnosti o jednoznačně pozitivní trend, který bohužel (až na pár výjimek) České republice dosud nenašel větší odezvu. V PET/CT i PET/MR zobrazení se s výhodou uplatňují některá radiofarmaka. Nejvíce používaná 18-F – fluorodeoxyglukóza (18F – FDG) je marker glykolýzy. 18F – flurodihydroxyalanin (18F – FDOPA) podává informaci o stupni dekarboxylace velkých aminokyselin. Další běžně používané radiofarmakum je 18F – fluorocholin (18F – FCH), marker výstavby buněčných fosfolipidových dvojmembrán. Tato radiofarmaka umožňují kromě vysoké senzitivity často určit i základní histologický typ jaterního nádoru, a v některých případech dokonce diferenciaci tumoru. Například dobře diferencovaný hepatocelulární karcinom jen málo akumuluje nejběžnější a nejdostupnější radiofarmakum 18F - FDG, ale vysoce akumuluje 18F – fluorocholin. U dediferencovaných forem HCC je situace opačná. Dobře akumuluje 18F – FDG, ale ztrácí schopnost akumulace 18F - FCH (Ferda et al., 2016). Zobrazovací metody se uplatňují v různých etapách hodnocení jater u pacientů s nádory jater, a to předoperačně, intraoperačně i postoperačně.

2.6.3 Důležité aspekty zobrazovací diferenciatlní diagnostiky jaterních nádorů

Diferenciatlní diagnóza jaterních ložisek na základě zobrazovacích metod je mimořádně komplikovaná. Rozsah možných nálezů v játrech je velmi pestrý a při srovnání s ostatními

orgány a orgánovými systémy v lidském těle je komplexnost jaterní diagnostiky jedna z nejširších a zároveň nejsložitějších. Na stanovení správné diagnózy závisí zejména následný management. Léčebné postupy jednotlivých typů lézí se často značně liší. Pro výše uvedené skutečnosti je tak úloha radiologa nejen v jaterní diagnostice, ale i v léčbě, výjimečně důležitá.

Významné je především odlišení maligní a benigní léze v játrech. Některé benigní léze při jednoznačné diagnostice není potřeba dále kontrolovat. Naopak jiné benigní útvary vyžadují pravidelnou observaci či biopsii s nutností intervence chirurga nebo radiologa (Mezhir et al., 2013). Při průkazu maligního nádoru je další postup jasný. Pokud má mít pacient naději na vyléčení je nutná resekční terapie s onkologickou adjuvantní či neoadjuvantní terapií. Pouze příležitostně jsou potenciálně kurabilní také lokálně destrukční metody. Část jaterních ložisek je zjištěna v časném operabilním stadiu. Často dochází k situaci, kdy je náhodně zjištěno ložisko nejasného, většinou benigního charakteru, jehož pravidelné kontroly tak vedou často zbytečně k psychické traumatizaci jinak zcela zdravého pacienta. Vzniká tzv. “overdiagnosis”, negativní jev moderní medicíny, ke kterému paradoxně přispívá rozvoj moderních způsobů zobrazení. Následující stať si neklade za cíl detailně popsat všechny druhy jaterních ložisek a jejich vzhled v zobrazovacích metodách, ale zaměřit se na radiologicky nejvýznamnější léze s důrazem na možnosti jejich odlišení.

Hypervaskulární ložiska jater

Hypervaskulární ložiska v játrech vykazují celá nebo alespoň zčásti přítomnost sytící se tkáně, která je hyperdenzní nebo hypersignální v postkontrastním CT či MR obraze. Pro zobrazení těchto lézí je většinou nezbytné zachytit časnou fázi syčení ložiska s nutností provedení arteriální fáze při vícefázovém vyšetření. Oproti hypovaskulárním ložiskům, která jsou v naprosté většině způsobena metastázami převážně z GIT, mají hypervaskularizované uzly rozmanitější příčiny. Lze u nich pozorovat vyrovnanější zastoupení maligních i benigních útvarů. V relativním i absolutním počtu jsou častější benigní útvary. Diferenciální diagnostika benigních hypervaskulárních útvarů je značně obtížná. I přes maximální úsilí se u některých nejasných, většinou atypických nálezů, nelze vyhnout biopsickému ověření ložiskového procesu v játrech.

Hemangiom

Jedná se o mezenchymální cévní nádor, který je kromě běžné cysty vůbec nejčastější benigní lézí jater. Podle literatury se hemangiom objevuje až u jedné pětiny pitevních nálezů (Bajenaru et al., 2015). Je tvořen sítí vaskulárních prostorů, do kterých s lehkým zpožděním oproti arteriálnímu systému teče krev ze zásobující tepny. Hemangiomy, které jsou menší než 10 mm, mívají homogenní nasycení. Naopak ložiska větší než 10 mm mají typické “nodulární” sycení v periférii s postupným vysycováním centra v žilní fázi a v equilibriu. Často lze v centru hemangiomu pozorovat regresivní změny s kalcifikacemi. Bohužel ne každý hemangiom má typický vzhled a v případě pochybností je nutné pečlivé sledování, případně provedení operační či perkutánní biopsie. Ač je logicky v obecném povědomí vysoké riziko krvácení při biopsi hemangiomů, některé práce se širokými soubory bioptovaných pacientů ukazují relativní bezpečnost těchto výkonů (Colakoglu et al., 2005).

Epiteloidní hemangioendoteliom

Do široké diferenciální diagnostiky hypervaskulárních jaterních ložisek patří tento vzácný cévní tumor, který se mimo játra vyskytuje také v plicích a kostech. Jiná místa postižení jsou raritní. Jeho prevalence je nižší než 1 na milion obyvatel. Postihuje většinou mladé dospělé jedince. V játrech se manifestuje jako mnohočetná ložiska s nasyceným hypervaskulárním lemem. Uzly jsou často periferně subkapsulárně a mohou způsobit retrakci pouzdra s konkavitou na povrchu jater. V léčbě se uplatňuje radioterapie a zejména transplantace (Sardaro et al., 2014).

Fokální nodulární hyperplázie

Fokální nodulární hyperplázie (FNH) se řadí mezi pseudotumory a jejím podkladem je s největší pravděpodobností cévní malformace obklopená normálními jaterními buňkami. Její vznik *de novo* není, jak se dříve soudilo, způsoben hormonální léčbou či antikoncepcí, nicméně je jisté že tyto přípravky růst FNH významně potencují, a tak je vhodné jejich vysazení. Pro diagnostiku FNH často nestačuje klasické sonografické nebo postkontrastní CT vyšetření. Pro specifické určení této léze je většinou potřebné provést CEUS a/nebo MR s hepatospecifickou kontrastní látkou. FNH typicky vykazuje rychlé

sycení v arteriální fázi. Ve venózní a pozdní fázi se stává hypodenzní/signální a minimálně v polovině případů je viditelná centrální jizva vytvářející klasický obraz loukotí. Podstatná je skutečnost, že pokud FNH neroste či nezpůsobuje žádné příznaky u pacienta, není potřeba indikovat resekci a je možné ji pouze pravidelně sledovat (Cristiano et al., 2014). Vzácně se vyskytuje multifokální FNH s četnými ložisky v játrech.

Hepatální adenom

Ačkoliv je to vzácný benigní tumor, jeho diagnostika zasluhuje zvýšenou pozornost. Na rozdíl od fokální nodulární hyperplázie, kde hormonální preparáty pouze potencují její růst, u adenomu mohou hormony přímo způsobit jeho vznik. Vyšší nebezpečí jeho vzniku nastává také u pacientů s glykogen střádavými chorobami. Nádor bývá dobře ohraničený, ale nehomogenní při častých krváceních a nekrózách.

Hepatocelulární karcinom

Hepatocelulární karcinom (HCC) je primární maligní nádor jater, který může vzniknout postupným vývojem z dysplastického uzlu při cirhóze. Vznik hepatocelulárního karcinomu v necirhotickém terénu je vzácnější. Dokonce i pro patologické anatomy je často obtížné s jistotou jednoznačně odlišit pokročilý stupeň dysplastického uzlu od počínající geneze HCC. Zobrazovací metody proto u toho typu nádoru mohou významně ulehčit diagnózu. Tumor vykazuje některé typické vlastnosti, zejména arteriální hypervaskularizaci a urychlené vymývání kontrastní látky ve venózní a pozdní fázi, které často jako jediné umožňuje diferencovat hypervaskularizovanou benigní a maligní lézi. Mezi další doprovodné nálezy u HCC patří arterio - portální zkraty, nekrózy nebo krvácení při ruptuře tumoru. Spíše raritně lze v nádoru objevit i ložiska tuku. Někdy lze zjistit invazi nádorové tkáně do portální žíly nebo do jaterních žil. Z hlediska radiologie lze HCC nalézt ve 3 formách. *Fokální* tvoří jeden ohraničený nádorový uzel. *Multifokální* forma se zobrazuje jako rozsáhlé ložiskové postižení, často s jedním větším tumorem a vícečetnými menšími satelitními uzly v různě vzdáleném okolí. Poslední a zároveň nejzávažnější podobou HCC je *difuzní forma*, při které má patologický proces v játrech více difuzně infiltrativní než ložiskový charakter. U pacientů cirhotiků je důležitá pečlivá surveillance s pravidelnými ultrasonografickými a laboratorními kontrolami se sledováním hladiny AFP. V případě nejasných nálezů se provádí vícefázové CT či MR. U těchto pacientů platí pravidlo, že

každé zjištěné hypervaskulární ložisko se považuje za hepatocelulární karcinom, dokud není potvrzena jiná příčina ložiska.

Ve skupině HCC, které nevznikají v terénu jaterní cirhózy, zaslouží zvláštní pozornost *fibrolamelární hepatocelulární karcinom*. Je důležitý v diferenciální diagnóze fokální nodulární hyperplázie i jaterního adenomu. Typicky obsahuje velké množství vazivové tkáně s centrální jizvou a také kalcifikace. Vazivové struktury včetně centrální jizvy jsou v T1 i T2 MR obraze hypointenzní. Elegantním vodítkem pro odlišení FNH od podobného fibrolamelárního karcinomu může být naopak hyperintenzní centrální jizva FNH v T2 váženém obraze při edému vazivové tkáně (Mrklovský et al., 2011).

Hypervaskulární metastázy jater

Další maligní jednotkou, která je hypervaskulární v zobrazovacích metodách, jsou hypervaskulární metastázy. Klasicky se uvádějí při jaterní generalizaci karcinomu ledviny, prsu, neuroendokrinních nádorů, sarkomů a melanomů z kůže či oka. V rámci dispenzarizace pacientů s těmito nádory je nutné do vyšetřovacího protokolu vždy zahrnout zobrazení v arteriální fázi distribuce kontrastní látky. Jinak hrozí riziko přehlédnutí metastatického rozsevu v játrech (Murakami et Tsurusaki, 2014).

THAD

Jde o fokus zvýšeného sycení jater kontrastní látkou při relativní arteriální hyperperfúzi. Ustálená a u nás běžně používaná zkratka THAD (při MR někdy THID) je odvozená z anglického názvu *transient hepatic attenuation difference* (eventuelně při MR *intensity difference*). Jedná se především o radiologický termín, který často nemá jednoznačně vyjádřený morfologický korelát. V pozdních fázích vyšetření se nezobrazuje. Primární typ THAD patří mezi anatomickou variantu. Méně častý sekundární typ THAD bývá doprovodným příznakem vzniklým buď arteriportálním zkratem při nádorovém onemocnění (při HCC) nebo redukcí přítoku portální krve do části jater při trombóze či kompresi větve portální žíly, kdy THAD mívá většinou klínovitý tvar (Wong et al., 2008).

Hypovaskulární ložiska jater

Hypovaskulární metastázy v játrech

Nejrozšířenějším zástupcem hypovaskulárních jaterních ložisek jsou hypovaskulární metastázy. Mezi nejčastější patří metastázy kolorektálního karcinomu, adenokarcinomu žaludku a pankreatu. Při zobrazení jsou ložiska nejlépe viditelná v žilní portální fázi. V arteriální fázi jsou hůře zřetelná s jemným hyperdenzním lemem v periférii metastázy. Narozdíl od HCC a hypervaskularizovaných metastáz je při kontrolním vyšetření v rámci dispenzarizace dostačující vyšetření ve venózní fázi při CT. V terénu steatotických jater může snadno dojít k záměně okrsků steatózy a non-steatózy s metastatickými ložisky. Při steatóze může mít metastáza relativně odlišnou denzitu oproti zdravým játrům a i hypovaskulární metastáza se zobrazuje jako hyperdenzní v CT (a naopak hypoechogenní při USG) vůči okolnímu parenchymu jater. U mladých pacientů je pro odlišení solitárních non - fokusů od metastáz ideální provedení kontrastní ultrasonografie (Fowler et al., 2013).

Ostatní hypovaskulární nádorová ložiska jater

Oproti hypovaskulárním metastázám jsou ostatní hypovaskulární nádorová ložiska jater relativně vzácná a setkáváme se s nimi spíše ojediněle. *Cholangiocelulární karcinom jater* vycházející z nitrojaterních žlučových cest či z větších extrahepatálních žlučovodů je většinou zachycen v pokročilé fázi a zobrazuje se jako objemná hypodenzní masa jater. Periferně od ní jsou žlučové cesty rozšířené při jejich nádorové obstrukci infiltrací nebo kompresí. Celkový obraz nádoru však bývá nespecifický a je složité určit diagnózu jen na podkladě radiologického vyšetření. Vzhled tohoto nádoru může být značně variabilní histologicky i radiologicky. Zejména infiltrativní typ tumoru typicky způsobuje (stejně jako léčené metastázy karcinomu prsu či fokální atrofie části parenchymu jater) retrakci jaterní kapsuly s konkávní plochou postiženého úseku jaterního povrchu. Dalším typickým znakem cholangiogenního karcinomu je vysoký obsah vaziva v patologické tkáni s výraznou tuhostí tumoru a charakteristickým vysycováním v odložené fázi ekvilibria. Stejně jako fibrolamelární typ HCC může obsahovat také cholangiogenní karcinom kalcifikace (Patel, 2011). Podobně vzácný jako cholangiogenní karcinom jater je *karcinom žlučníku*. Patří také mezi hypovaskulární patologie. Buď je rozpoznán až v pozdním neoperabilním stadiu v blízkosti žlučníku, který je většinou prorostlý nádorem, nebo je

naopak diagnostikován pouze jako náhodný nález při patologickém rozboru žlučníku po provedené cholecystektomii. *Lymfom jater* vzniká převážně jako sekundární infiltrace jater při systémovém onemocnění. Primární lymfom jater je velmi vzácný a lze ho klasifikovat pouze při solitární infiltraci jater a maximálně spádových lymfatických uzlin (Padhan et al., 2015).

Cystické léze jater

V širším slova smyslu patří do hypovaskulárních jaterních lézí také cystické útvary jater. Spektrum příčin je různé od prostých cyst přes parazitární infekce až k nádorovým cystickým lézím. Stejně jako při diagnostice cystických lézí ledvin (klasifikace dle Bosniaka) je nutné u jaterních cyst posoudit přítomnost sept, solidních uzlů, kalcifikací či jiné komplexní známky cysty.

Prosté cysty jater vznikají buď sporadicky nebo v rámci polycystóz dětí i dospělých a u některých syndromů. Kromě jater mohou být cysty často v ledvinách a ve slinivce. Jsou ostře ohraničené a mají nízké denzity v CT obraze a signál charakteru tekutiny při MR vyšetření bez vyjádřené solidní složky. Při USG jsou zcela anechogenní s typickým dorzálním akustickým zesílením.

Parazitární cysty jater vznikají hlavně v souvislosti s echinokokózou, která se projevuje vznikem komplexních útvarů obsahujících dosud živého či odumřelého parazita s dystrofickými změnami. Vyvolavatelem této infekce je zejména měchožil zhoubný (*echinococcus granulosus*) nebo bublinkatý (*echinococcus alveolaris*). V zobrazovacích metodách má echinokokóza většinou charakter komplikované cysty. Při rozsáhlém postižení je někdy nutná laparotomie s resekcí části jater. U neaktivního onemocnění někdy stačí útvar pouze sledovat. Není vhodná perkutánní aspirace či biopsie parazitární cysty z důvodu vysokého rizika silné anafylaktické reakce a fatálního šoku při vylití obsahu cysty do peritoneální dutiny.

Mucinózní cystický nádor jater obsahuje mucinózní hlenovitý obsah. Tento nádor je příbuzný podobným incidentálním lézím, které se vyskytují ve slinivce jako IPMN (intraduktální papilární mucinózní nádor) a vyrůstají z hlavních nebo vedlejších vývodů. Někdy je tumor obklopen hyalinizovaným pouzdem a uvnitř jsou přítomné drobné

kalcifikace. Zástupce této jednotky je benigní biliární cystadenom a maligní cystadenokarcinom. U každé cysty jater, která nemá typický vzhled, je proto nutná zvýšená pozornost. Cystadenom/karcinom je třeba resekovat. Stejně jako u parazitární cysty je kontraindikována fenestrace s rizikem peritoneálního rozsevu (Bakoyiannis et al., 2013).

Pseudoléze jater

Pseudoléze jater jsou nenádorové okrsky jater s odlišnou, většinou sníženou denzitou. Zpravidla se vyskytují v levém laloku jater v blízkosti ligamentum falciforme a teres hepatis (IV. segment) a v okolí lůžka žlučníku. Literatura udává až 20 % incidenci v portální fázi CT jater (Vilgrain et al., 2016). V první řadě jsou způsobené buď abnormální venozní drenáží jater přes Sappeyovu žílu (vena paraumbilicalis) s “rozředěním” kontrastní krve, a tím vznikem hypodenzní pseudoléze. Při patologické obstrukci horní duté žíly dochází naopak ke zvýšené denzitě segmentu S4 (tzv. “hot quadrate lobe”) při rozšíření paraumbilikálních žil při kolaterálním oběhu. Další příčinou pseudoléze je fokální hypodenzní zóna steatózy a eventuelně relativně hyperdenzní okrsek non-steatózy ve ztukovatělých játrech. Mohou rovněž vznikat při zobrazení jater v důsledku komprese parenchymu v nádechu žebrem nebo úpony bránice.

TSTC

Neobvyklá zkratka TSTC vychází z anglického sousloví *too small to characterize*. Popisuje drobné léze jater, které je vzhledem k velmi malé velikosti obtížné blíže specifikovat. Stanovení etiologie těchto útvarů z CT, ale i z MR vyšetření je často nesnadné až nemožné. Podobně jako u pseudolézí se uvádí incidence asi 20 %. Vzhledem k jejich velikosti a zobrazovacím charakteristikám je není možné zařadit k etiologické jednotce. Mohou být podkladem „overdiagnostiky“. Neměly by být označovány za podezřelé z metastáz bez onkologické anamnézy pacienta (Khalil et al., 2005).

2.7 Možnosti léčby jaterních nádorů

2.7.1 Konzervativní onkologická léčba

Navzdory pokrokům v diagnostice zhoubných primárních a sekundárních nádorů jater je dosud jejich prognóza neuspokojivá. Léčba nádorů jater vyžaduje multidisciplinární přístup, kdy v týmu pečujícím o onkologického pacienta nezastupitelnou roli hrají vedle onkologů, patologů, chirurgů i radiologové. Nechirurgická onkologická léčba primárních i sekundárních nádorů jater spočívá v chemoterapii nebo radioterapii, někdy je chemoterapie kombinována s radioterapií (chemoradioterapie) (Liu et al., 2015, Válek et al., 2006).

Podstatou **chemoterapie** je systémové nebo regionální (lokální) podávání cytostatik v monoterapii nebo kombinované terapii. Cytostatika jsou cytotoxická a zabírají různými mechanismy proliferaci nádorových buněk. Vzhledem k tomu, že blokáda buněčného dělení není specifická, tzn. že se netýká pouze buněk nádorových, nýbrž všech proliferujících buněk v těle, bývá tato léčba spojena s řadou nežádoucích účinků. Problémem této terapie je poměrně častá odolnost zhoubných nádorů k cytostatické terapii. HCC patří mezi relativně chemorezistentní nádory. *Systémová chemoterapie* je celkové podávání cytostatik nejčastěji intraarteriální cestou. *Regionální chemoterapie* je zaměřena na vpravování léčebného přípravku do nádorového ložiska v játrech. Zahrnuje dva metodické přístupy: regionální chemoterapii prostřednictvím hepatální tepny a chemoembolizaci.

Radioterapie rakoviny jater působí negativně na nenádorovou okolní jaterní tkáň. Proto se nyní hledají nové modifikace této terapie, které by maximálně ušetřily zdravou jaterní tkáň. Je to především brachyterapie, při níž dochází k aplikaci iradiace přímo do nádoru (Ricke et Wust, 2011).

S cílem zlepšit úspěšnost nechirurgické léčby nádorů jater se současný výzkum zaměřuje na nové terapeutické metody v oblasti zhoubných nádorů jater. Je to především cílená léčba a imunoterapie.

Cílená léčba spočívá v použití takových léků, které působí na molekuly v rakovinných buňkách nebo v jejich okolí, které umožňují a podněcují růst nádoru. K rozvoji této terapie je nezbytné dokonalé poznání všech patobiologických procesů probíhajících v konkrétních

nádorech a jim odpovídajících klíčových molekul. Nádorová biologie a její další rozvoj zde tedy hraje nezastupitelnou úlohu. V současné době se cílená léčba u primárních jaterních nádorů zaměřuje na blokádu nádorové biogeneze (da Motta Girardi et al., 2018). V případě metastatického kolorektálního karcinomu se potlačuje zejména mitotické signální dráhy blokádou membránového receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) (přípravek Erbitux) nebo vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) (Oki et al., 2018). Slibná je rovněž možnost terapeutického ovlivnění mikroRNA, které jsou v nádoru dysregulovány a podílejí se tak na patobiologii metastatického KRCa (Chorti et al., 2018).

Imunoterapie je nový terapeutický přístup, který spočívá v zamezení schopnosti rakovinných buněk podílet se na rozvoji imunosuprese. Protože tato imunosuprese zabraňuje imunitnímu systému destruovat nádorové buňky, podporuje tento mechanismus rozvoj nádoru a jeho metastatické schopnosti a uskutečňuje se prostřednictvím různých cytokinů a chemokinů. Ačkoliv role imunitního systému v nádorech je známa už dlouhou dobu, teprve v roce 2011 byla imunosupresivní schopnost postulována jako jedna z klíčových charakteristik nádorových buněk, tzv. „hallmarks of cancer“ (Hanahan et Weinberg, 2011). Důležitou roli v ovlivnění imunity hrají stimulační a inhibiční kontrolní molekuly působící v tzv. imunitních kontrolních místech. Nejlépe prozkoumané jsou kontrolní inhibiční molekuly CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associate antigen4), PD-1 (programmed cell death protein-1) a PD-L1 (programmed cell death ligand 1). Imunoterapie nádorů tak zahrnuje velké množství variant směřujících k posílení nádorové imunity od použití biologických modifikátorů (cytosiny a vakcíny), přes buněčnou terapii tumor-specifickými T-buňkami až po protilátky nebo epigenetické mechanismy proti klíčovým inhibičním molekulám imunitního systému (např. PD-1 receptor na T buňkách) (da Motta Girardi et al., 2018, Xu et al., 2018). Největší zkušenosti s imunoterapií jsou dosud u metastazujícího melanomu, u ostatních nádorů je výzkum nádorové imunity a jejího ovlivnění předmětem intenzivního výzkumu, např. u dlaždicového karcinomu hlavy a krku a karcinomu jater (Economopoulou et al., 2016, Luke et al., 2017).

2.7.2 Chirurgická léčba

Slibným a dosud jediným potenciálně kurativním přístupem pro hepatocelulární karcinom a jaterní metastázy kolorektálního karcinomu se jeví chirurgická intervence (ve formě

transplantace nebo parciální resekce jater). U některých pacientů mohou být ale potenciálně kurabilní také lokálně destrukční metody, např. radiofrekvenční či mikrovlnná ablace. U ostatních metastatických karcinomů vzhledem k jejich časté extrahepatální diseminaci není chirurgická léčba vhodná. Pouze v individuálních případech jsou k resekci indikovány i jiné nádory než KRCa, zejména metastázy neuroendokrinních tumorů a renálních nádorů (Wilmsova tumoru a renálního karcinomu) (Válek et al., 2006). K chirurgické léčbě je indikováno asi 25 % pacientů s jaterními metastázami KRCa. Zbývajících 75 % metastatických KRCa není primárně resekovatelné, avšak až 1/3 z nich může dosáhnout sekundární resekovatelnosti při aplikaci kombinované léčby cytostatické (neoadjuvantní chemoterapie) a biologické. Od začátku nového milénia a zejména v posledních 5 - 10 letech došlo k výraznému pokroku v operabilitě maligních jaterních nádorů hlavně díky inovacím v chirurgické technice a vývoji nových chirurgických nástrojů. Na pozitivním trendu v operabilitě se dále podílí také pokračující evoluce výkonů intervenční radiologie, které na pole jaterní chirurgie přinesly zejména možnosti augmentace zbylého objemu jater před resekci. O resekovatelnosti nádoru rozhoduje řada faktorů, jako je velikost, počet a uložení nádorových ložisek, staging nádoru, zachování dostatečné funkční rezervy parenchymu jater po resekci a celkový stav pacienta (Akgul et al., 2014). Úspěšnost chirurgické léčby závisí na funkční kapacitě jater a budoucím zbytkovém objemu jater (future liver remnant volume - FLRV). Po jaterní resekci je vyžadováno nejméně 20-30 % reziduální zdravé jaterní tkáně, při konkomitujícím jaterním onemocnění nejméně 40 % FLRV. Je známo několik metod, které mohou předoperačně zvýšit FLRV, čímž je dosaženo resekovatelnosti jaterních nádorů: dvoufázová jaterní resekce, embolizace nebo ligace portální žíly (PVE; PVL) případně kombinovaná s transarteriální chemoterapií nebo s aplikací hematopoetických kmenových buněk. Novou možností zvýšení resekovatelnosti je recentní operační technika pro pacienty s mnohočetnými ložisky jater zvaná ALPPS, tedy zkratka Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. ALPPS je v krátkém časovém intervalu provedená dvoustupňová hepatektomie, při které je v prvním kroku provedena ligace portální větve do více postiženého laloku, čímž se iniciuje hypertrofie laloku kontralaterálního. Optimální vzrůst FLRV se projeví průměrně za 7 dní po provedení prvního kroku, tedy rychleji než u jiných výše zmíněných metod, jako např. PVE, PVL (Schnitzbauer et al., 2012). Jde o v současnosti velmi diskutovaný postup, který však někteří autoři považují za značně

kontroverzní a poukazují na jeho zvýšenou mortalitu a morbiditu (Lang et al., 2018). Podobně slibnou a zřejmě i bezpečnější metodou k urychlení FLRV je PVE s aplikací HSCs (Akgul et al., 2014, Oki et al., 2018, Salem et Winslow, 2017, Třeška, 2016). Žádná z uvedených metod však není zcela bez rizika.

Transplantace je chirurgický výkon, který se z onkologické indikace provádí u primárních jaterních malignit, především u HCC, ale zřídka u cholangiocelulárního karcinomu (Liu et al., 2015). Pro jaterní metastázy KRCa se transplantace neprovádí, výjimečně je uskutečněna při metastázách neuroendokrinního karcinomu (Haberal Reyhan, 2017).

2.7.3 Metody intervenční radiologie

Vedle radikální resekce, i přes překotný vývoj chirurgie jater i léčby jaterních tumorů moderní chemoterapií a medikamenty s cíleným biologickým efektem, se v léčbě nádorů jater čím stále více uplatňuje též lokoregionální terapie pomocí transarteriální chemoembolizace (TACE) a transarteriální radioembolizace (TARE), a lokálně ablačních metod (např. alkoholizace, kryoablace, radiofrekvenční ablace, laserová nebo mikrovlnná ablace), které vedou prostřednictvím fyzikálních procesů k destrukci nádorového ložiska. Lokálně destrukční léčba se někdy nazývá minimálně invazivní, protože se provádí pomocí speciálních sond buď častější perkutánní cestou, méně pak chirurgicky laparoskopicky nebo otevřenou cestou při laparotomii. Přístup je kontrolován pomocí zobrazovacích metod - CT či USG. Tyto techniky se podle potřeby provádějí v lokální nebo celkové anestezii, případně v hlubší analgosedaci. Z lokálně destrukčních postupů je nejrozšířenější radiofrekvenční ablace (RFA) (Mírka et al., 2008). V posledních letech je v oblasti lokálně destrukčních metod především za hranicemi České republiky stále častější využití mikrovlnné ablace, která oproti dosud používanější RFA umožňuje efektivnější a rychlejší zákrok se schopností ošetření i nádorů větších rozměrů (Vietti Violi et al., 2018).

TACE je metoda využívající lokálního podání chemoterapeutika a zároveň embolizační látky. Dnes se často využívá moderní tzv. TACE pomocí částic uvolňujících léčivo DEB (drug eluting beads) s protražovanou řízenou aplikací farmaka umožňující zesílení protinádorového efektu účinné látky (Duras et al., 2009).

TARE (transarteriální radioembolizace) je lokoregionální léčebnou metodou, při které se po zavedení mikrokatetru do tepny zásobující nádorové ložisko aplikují skleněné mikročástice obsahující radioaktivní látku s beta minus rozpadem 90-yttrium (90Y). Během výkonu jsou nutná důsledná dozimetrická opatření pro ochranu personálu a pacienta. Před výkonem je zapotřebí důkladná přípravná fáze se zobrazením anatomie přístupových tepen a zjištěním velikosti zkratu do plic a trávicí trubice pro snížení rizika radiačního poškození mimojaterních orgánů a tkání během samotného výkonu a dále připravení ozařovacího plánu s výpočtem dávky pro játra a plíce (Ferda et al., 2014).

Obě lokoregionální metody (TACE a TARE) patří dosud zejména u rozsáhlých nálezů mezi paliativní metody. Někdy se mohou kombinovat i s lokálně destrukčními postupy (např. s RFA). Další přínos intervenční radiologie je také v podpůrné a čistě symptomatické léčbě nádorů jater, například při nádorové obstrukci žlučových cest, při těžké portální hypertenzi a jiných komplikacích nádorového onemocnění.

2.8 Hodnocení účinků léčby jaterních nádorů pomocí zobrazovacích metod

2.8.1 Hodnocení odpovědi na léčbu

Intenzivní výzkum a rychle vznikající nové a účinnější preparáty v onkologii současně s probíhajícím rozvojem radiologie a novými možnostmi zobrazení nádorového postižení od konce minulého století, přinesl nutnost revize pohledu na hodnocení vývoje onkologického onemocnění při léčbě. Standardizované hodnocení vývoje nádorů také umožnilo nejen posouzení účinnosti nových léků, ale také provádění rozsáhlých studií srovnávající různé druhy léčby. Používaná kritéria se v onkologické diagnostice za poslední dekády podstatně měnila.

V roce 1981 byla poprvé publikována původně používaná WHO klasifikace léčby nádorů (Miller et al., 1981). Již na počátku jejího užívání se začaly objevovat kritické hlasy z odborných kruhů poukazující na přílišnou složitost hodnocení a významné riziko chybné interpretace vývoje nádoru. To vedlo k postupnému vzniku různých modifikací WHO

hodnocení. Výsledná velikost nádorové tkáně se při použití WHO kritérií počítá součinem nejdelšího a na něj kolmého nejdelšího vektoru. Na rozdíl od modernějších typů hodnocení WHO nespecifikuje maximální počet ani velikost cílových lézí a vůbec nezahrnuje do celkové sumy metastatické uzliny. Jako referenční úroveň progresu onemocnění se při tomto hodnocení považuje zvětšení o 50 %, naopak při parciální regresi choroby je nutné zmenšení o 25 %. Větší počet používaných modifikací WHO kritérií však redukoval možnosti srovnání výsledků onkologické léčby mezi jednotlivými centry, což celkově zpomalilo vývoj dalších moderních preparátů v onkologii. V polovině 90. let minulého století tak došlo k setkání mezinárodní pracovní skupiny s cílem vytvoření moderních kritérií, která by zjednodušila hodnocení účinku léčby nádorových onemocnění. Jejich úsilí vyvrcholilo v roce 2000 publikováním nových RECIST kritérií - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Houdek et al., 2017, Therasse et al., 2000). Tato kritéria jsou významným, celosvětově používaným vodítkem k hodnocení efektu léčby u onkologických pacientů. RECIST kritéria byla zveřejněna jako výsledek spolupráce tří odborných společností – European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Cancer Institute of the United States a National Cancer Institute of Canada (Houdek et al., 2017, Therasse et al., 2000). Dalším a zatím posledním krokem byl v roce 2009 vznik upravené verze (RECIST 1.1) reflektující nedostatky původní verze s aktualizací pravidel používání, která více odpovídá současným možnostem zobrazovacích metod a terapie (Eisenhauer et al., 2009). Tato kritéria jsou vhodná pro CT a MR, u ostatních zobrazovacích metod je limitací jejich vyšší míra subjektivity.

Je vhodné zdůraznit, že RECIST kritéria jsou primárně vytvořena pro hodnocení solidních nádorů. Nelze je používat u lymfomů a dalších hematoonkologických onemocnění a také při nelékové terapii (radioterapie, RFA atd.). Při postižení skeletu jsou hodnotitelné pouze tumory či metastázy s vyjádřenou měkkotkáňovou složkou. Je dovoleno hodnotit cystické léze, nicméně solidní nádorové léze jsou upřednostňovány. Obtížně měřitelné jsou léze s neostrými či infiltrativními okraji. Limitací je velikost léze (10 mm) nebo její tvar (např. atypický tvar mezoteliomu). Na rozdíl od WHO kritérií a původní verze RECIST jsou dnes do hodnocení zahrnuty uzlinové metastázy. RECIST kritéria rozlišují měřitelné a cílové léze. Měřitelnou lézí může být tumor s alespoň 10 mm v nejdelším rozměru (nebo uzlina s minimálně 15 mm v příčném rozměru). Uzliny, které mají v příčné ose rozměr

mezi 10-15 mm, nemohou být měřitelné, ale považují se za patologické. Pokud rozměr příčné osy uzliny klesne pod 10 mm, nepatří již uzlina mezi patologické léze.

Kromě standardních RECIST kritérií, která se používají pro hodnocení vývoje nádorů při léčbě klasickou chemoterapií nebo biologickými (cílenými) preparáty, byla vyvinuta další modifikovaná kritéria pro další druhy onkologické léčby:

iRECIST - častěji se používá zkratka ir RC (immune - related response criteria). Tato kritéria vznikla jako reakce na vývoj imunologické léčby v onkologii. V imunoterapii se mohou uplatňovat různé vakcíny, monoklonální protilátky, cytokiny jako interferon alfa či interleukin - 2 a v neposlední řadě také tzv. inhibitory imunitních kontrolních bodů (checkpoints), které blokují specifické imunitní receptory na povrchu nádorových buněk. Na rozdíl od cytotoxických léčivých přípravků je efekt a proces imunomodulační léčby při unikátních mechanismech působení zčásti odlišný. To je nutné mít na zřeteli při sledování takto léčených onkologických pacientů. Při imunoterapii se poměrně často objevuje nový fenomén nazývaný pseudoprogrese, při které na počátku léčby dojde před vlastní pozitivní odpovědí onemocnění na léčbu k paradoxnímu stavu, který odpovídá progresi dle standardních kritérií. Na rozdíl od WHO a RECIST klasifikace se při hodnocení efektu imunomodulační léčby zjištění nové měřitelné léze nepovažuje automaticky za progresivní onemocnění, ale nález se pouze započítává do celkové sumy, která celkově může odpovídat stabilnímu stavu (Houdek et al., 2017, Seymour et al., 2017).

mRECIST - modifikovaná RECIST kritéria umožňují hodnocení solidních tumorů, které jsou léčeny cílenou léčbou a především lokoregionální terapií. Typickým představitelem je hepatocelulární karcinom. Při léčbě se objevuje centrálně nebo excentricky různý rozsah nekrózy v nádoru. Při použití klasických RECIST kritérií by celková velikost léze nereflektovala skutečný vývoj onemocnění. Proto je vhodné při měření zahrnout pouze solidní, ideálně hypervaskulární složku nádoru.

Z mRECIST vychází další metoda měření dle EASL (European Association for the Study of the Liver). Zatímco při mRECIST se měří pouze nejdelší rozměr hypervaskulární tkáně, při EASL se do analýzy započítává ještě velikost kolmému rozměru na dlouhou osu nádoru (Vincenzi et al., 2015).

PERCIST, EORTC - nástupem hybridních metod PET/CT a PET/MR se samozřejmě musel změnit i pohled na evaluaci léčby rakoviny. K čistě morfologickému hodnocení velikosti nádorů se přidává funkční hledisko s klasifikací vývoje metabolické aktivity patologické tkáně. EORTC kritéria hodnotí SUV (standardized uptake value) nádoru vztažený na povrch těla. PERCIST metoda používá tzv. SUL (SUV lean body mass), tedy SUV hodnotu se vztahem k objemu svalové hmoty jedince (Lehmann et al., 2003, Min et al., 2016).

2.8.2 Využití softwaru při hodnocení jater

Měření objemu jater (jaterní volumetrie) se stalo nedílnou součástí předoperačního i pooperačního hodnocení. Jeho cílem je posoudit celkový i potenciální zbytkový objem jater, což je důležité zejména při volbě správného léčebného postupu. V současnosti se při zhodnocení FLRV i objemu celých jater před resekci nejvíce uplatňuje CT volumetrie (Gotra et al., 2017). Magnetická rezonance se pro analýzu jaterního objemu využívá méně. Výsledky MR jsou však srovnatelné s CT vyšetřením (Chartrand et al., 2017). Vzhledem k odlišné denzitě jater oproti okolní převážně tukové tkáni lze volumetrii provést nejen z postkontrastních, ale i z nativně provedených CT vyšetření. Metoda jaterní volumetrie se používá zejména před chirurgickými výkony na játrech a před transplantací jater (Gotra et al., 2017). CT volumetrie byla poprvé provedena v roce 1979 na zemřelých (Heymsfield et al., 1979).

V současné době existuje několik způsobů analýzy získaných dat, které se liší různou mírou a možností vstupu uživatele do procesu segmentace jaterní tkáně. Existují buď 100 % manuální aplikace, jejichž součástí jsou rozmanité pomůcky pro usnadnění a akceleraci měření. Dosud bylo „zlatým standardem“ v klinické praxi *manuální hodnocení* jaterní segmentace (Cai et al., 2016, D'Onofrio et al., 2014, Noschinski et al., 2015). Jde o zdoluhavou metodu, která začíná být postupně nahrazována semiautomatickými a plně automatickými postupy. Jsou k dispozici různé typy softwaru *semiautomatické analýzy* s odlišnými možnostmi počátečního označení jater či demarkace mimojaterních prostorů. Konečně poslední možností je *automatická analýza* dat s jen omezenou nebo nulovou možností ovlivnění finálního výsledku uživatelem.

Manuální technika

Manuální volumetrie je nejstarším způsobem měření objemu jaterního parenchymu. Ruční měření je sice zatíženo poměrně dlouhým časem vyšetřování a značnou závislostí výsledků na vyšetřující osobě. Pokud je tato metoda provedena s dostatečnou kvalitou, lze ji považovat za zlatý standard, se kterým lze spolehlivě srovnávat výsledky z pokročilých automatizovaných softwarových technik (Cai et al., 2016, D'Onofrio et al., 2014, Noschinski et al., 2015). Při manuální technice musí vyšetřující obkreslit povrch jater v každém řezu zvlášť, kdy v praxi je reálně možné použít pouze silnější (nejčastěji 5 mm) vrstvy. Všechny manuální aplikace obsahují různě široký výběr jednoduchých virtuálních pomůcek, které ulehčují ruční měření s možným výběrem jejich šíře či velikosti. Jedná se např. o tužku, křivku, štětec či virtuální kolečko pro optimalizaci tvaru již vytvořené křivky na povrchu jater. Novější aplikace s dokonalejšími nástroji pro korekci segmentace řadící se stále ještě k manuálním metodám pak kromě popsanych základních (manuálních) úkonů umožňují úpravu díky tzv. pomocnému tvarování. Při asistovaném konturování uživatel nakreslí v každém řezu parenchymu jater většinou ovoidní útvar, který hrubě odpovídá tvaru jater s následným již automatickým dokončením obtažení jater počítačem. Další metoda, v anglickém jazyce nazývaná tzv. LiveWire (do češtiny volně přeloženo jako živý drátek či štěnice) usnadňuje obkreslení jater počátečním vložením kolečka ROI (region of interest) uživatelem na okraj jater, tažením kurzoru myši podél jaterního povrchu a s následným vložením dalšího ROI (tzv. volného bodu) do vzdálené oblasti povrchu jater s finálním vytvořením kontinuální křivky softwarem. Pokročilejší způsob hodnocení na pomezí manuální a semiautomatické techniky spočívá v ručním obkreslení povrchu jater v několika nesousedících řezech v horní i dolní polovině jater s následnou interpolací a výpočtu jaterního objemu. Pro obdržení hodnot FLRV je nutné provést buď nové měření či jednoduše zmenšit rozměr celých jater na předpokládaný zbytkový objem pomocí redukčních pomůcek (virtuální guma atd.). Jak již bylo řečeno, je manuální způsob analýzy objemu jater časově nejnáročnější a v závislosti na celkové velikosti jater může čas měření dosahovat i desítky minut. Obtížnější je při tomto způsobu měření také zachování adekvátní roviny virtuální resekcční linie. Častou chybou je, především u méně zkušených uživatelů, představa téměř sagitálního průběhu Cantlieho linie, pomyslné čáry rozdělující játra pro potřeby chirurgů na pravý a levý lalok, do kterého patří (na rozdíl od přísně

anatomického členění) i segment S4. Tato linie spojující střední jaterní žílu s lůžkem žlučníku má u většiny lidí ve skutečnosti někdy až překvapivě šikmý průběh, který prochází z přední pravé strany jater směrem sinistrodorzálním. Její osa tak odpovídá jak průběhu střední jaterní žíly, tak za normálních okolností i dlouhé ose žlučníku. Omyl v nesprávném umístění Cantlieho linie může někdy vést k virtuálnímu zvětšení naměřeného 8. segmentu a pravého laloku jater na úkor segmentu S4 a levého laloku. Vzhledem k tomu, že levý lalok se 4. segmentem odpovídá v mnoha případech také FLRV, může zejména u celkově menších jater dojít k již významnému podhodnocení předpokládaného zbytkového objemu jater. Nově se oproti předchozím názorům také změnil pohled na kurativní, tzv. R0 resekci. Dříve se až dogmaticky považovala za ideální minimální vzdálenost tumoru od resekční linie 10 mm. V průběhu času se požadavek na tento rozměr snížil na 1-2 mm a dnes, při vývoji dalších moderních protinádorových preparátů a také nových chirurgických technik, se mnohdy za dostačující považuje prosté nezasahování nádorové tkáně do linie řezu (resp. okraje) jaterního resekatu (Huynh et al., 2014, Perandini et al., 2011, Pupulim et al., 2018, Suzuki et al., 2011).

Semiautomatická volumetrie jater

U semiautomatické volumetrické analýzy odpadá nutnost měření jater zvláště v každém řezu. Na začátku procesu, v závislosti na typu aplikace, je nutná iniciální intervence uživatele, která umožní výpočetní technice odlišit jaterní a okolní tkáň. V obecném principu je provedeno označení jater a extrahepatálních tkání buď vložením křivky nebo různě širokých jednotlivých “bodů” či tvarů. Nejčastěji je využívána metoda graph-cut nebo technika založená na intenzitě, která však vykazuje časté chyby u nehomogenní struktury jater, kdy může dojít k “leaku” virtuálních jater do okolních tkání. V těchto případech je někdy u semiautomatických i automatických softwarů k dispozici tzv. maska, což je užitečný nástroj, který pomocí konvexní plochy umožňuje odstranění libovolných obrazových dat buď před provedením analýzy nebo dodatečně „ex post“. Je vhodná zejména k odstranění části žaludku či srdce, u kterých se “přetékání” naměřeného objemu mimo játra projevuje nejčastěji. Semiautomatické, ale i automatické metody často alespoň částečně využívají algoritmy fungující na principu deeper (hierarchal) learning, díky kterým má specifický software napodobující do jisté míry neuronální síť lidského mozku možnost zdokonalovat své chování v určitých situacích za podmínky postupně se

rozšiřujících datových souborů. To je rozdíl od klasických počítačových programů, které na různé podněty reagují často uniformně (Cai et al., 2016, Gotra et al., 2017, Noschinski et al., 2015, Zhou et al., 2010).

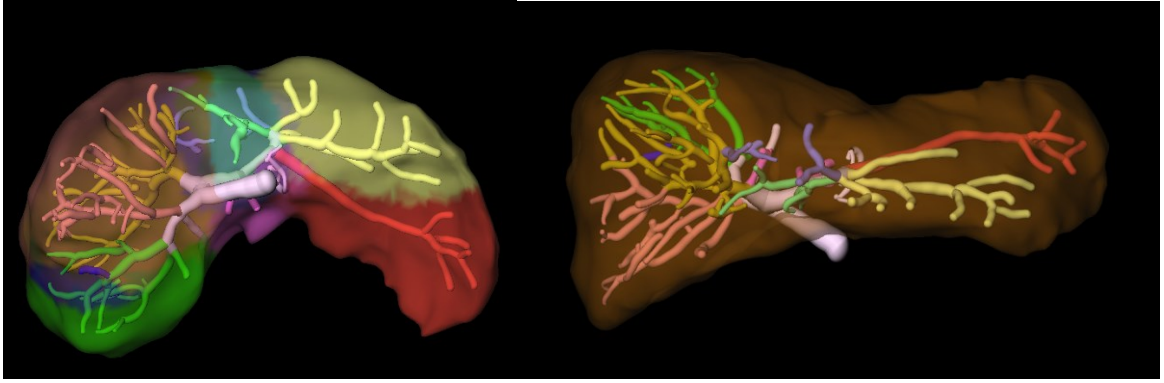
Automatická volumetrie jater

Aplikace pro automatické měření objemu a segmentaci jater umožňují efektivní a rychlou analýzu jaterních objemů. U většiny současně dostupných automatických aplikací jsou k dispozici užitečné a někdy kombinované prvky manuální i semiautomatické analýzy pro úpravu naměřených dat. Automatické aplikace v dnešní době většinou pracují se statistickými či prostorovými deformačními modely případně sdružují tyto modely s algoritmy využívajícími principy hlubokého učení (Hu et al., 2016, Wang et al., 2016).

Skutečný rozsah jaterních segmentů se může často různě významně lišit od velikosti, tvaru a někdy i počtu segmentů vytvořených podle uniformního schématu dělení jater dle Couinauda, který se řídí polohou hlavních jaterních žil a úrovní větvení kmene portální žíly.

Atypické tvary jater

Kvalita výsledné manuální, semiautomatické, ale především automatické CT volumetrie může být kromě jiných faktorů významně ovlivněna také různými variantami atypického tvaru jater, které mohou vést k nesprávně naměřenému objemu. Mezi obvyklou variantu v pravé části jater patří Riedlův lalok, což je výrazně kaudálně protažený pravý lalok jater, který často zasahuje až do pánve a někdy může být od jater zcela oddělen s aberantním cévním zásobením sekvestrovaného parenchymu. V levém laloku patří mezi obvyklou vrozenou atypii tzv. beaver tail liver s doleva protaženými laterálními segmenty, které naléhají na horní pól sleziny a tvarem připomínají bobří oháňku (Obrázek 5). K podobnému stavu s názvem tzv. kissing liver dochází při hepatosplenomegalii u hematologických onemocnění (Caseiro-Alves et al., 2013).



Obrázek 5 - Beaver tail liver připomínající bobří oháňku

3 Vlastní studie

Jak je patrné z předcházejícího teoretického přehledu, je problematika primárních i sekundárních nádorů jater s mnoha diagnostickými a terapeutickými přístupy nesmírně široká. Zejména léčba metastáz kolorektálního karcinomu, na níž stále více participují radiologové, je aktuální výzvou k intenzivnímu studiu a ke zlepšování dalších diagnostických a terapeutických možností. Na Klinice zobrazovacích metod FN v Plzni jsme do tohoto výzkumu široce zapojeni jako součást multidisciplinárního týmu. V rámci postgraduálního studia jsem provedl dvě studie týkající se metastáz kolorektálního karcinomu v játrech, jejichž výsledky jsou prezentovány v této dizertační práci. I když se obě studie dotýkají stejné širší problematiky, sledovaly poněkud odlišné cíle, a proto jsou uvedeny odděleně.

3.1 STUDIE I

Tato studie je zaměřena na možnost zvýšení resekability nádorů jater, která závisí na funkční kapacitě jater a budoucím zbytkovém objemu jater. Ačkoliv je známo několik metod pro předoperační zvýšení FLRV, hledají se neustále další účinnější přístupy pro efektivní zvětšení jaterního parenchymu. V současnosti existuje několik možností léčby jaterních metastáz. Chirurgická léčba zahrnující radikální resekci postižené části jater je stále skutečně jedinou metodou s potenciálně kurativním efektem (Akgul et al., 2014, Leporrier et al., 2006). Bohužel, jaterní metastázy nemohou být primárně chirurgicky odstraněny až u 80 % pacientů (Adam et al., 2009). Hlavní příčinou neresekability hepatálních metastáz je insuficientní FLRV, což je očekávané reziduum jaterní tkáně po resekci. V průběhu téměř tří desetiletí byla PVE široce užívanou technikou, která vedla ke kompenzatornímu zvětšení druhostranného laloku jater (Azoulay et al., 2000, Liu et al., 2009). Na základě publikovaných zkušeností však až u 1/3 pacientů po PVE nedojde k dostatečnému zvýšení FLRV v průběhu přípustného časového období pro provedení

radikálního chirurgického výkonu (Třeška et al., 2013). Z těchto důvodů je velmi potřebné hledat nové cesty k progresivnímu nárůstu FLRV před resekci jater. Několik dřívějších laboratorních a klinických studií poukázalo na významný vliv autologních hematopoetických kmenových buněk na zvýšení efektu PVE pro přírůstek jaterní tkáně (Canepa et al., 2013, Liška et al., 2009, Schulte am Esch et al., 2012). V současnosti jsou kmenové buňky v souvislosti s tkáňovou regenerací testovány v různých oblastech medicíny. Jejich role při podpoře regenerace jater by mohla být velkým příslibem.

3.1.1 Cíl studie I

Prezentovaná studie sledovala dva cíle:

1. Stanovení možnosti ovlivnění předoperačního vývoje FLVR prostřednictvím aplikace hematopoetických kmenových buněk provedené společně s embolizací portální vény u pacientů s jaterními metastázami.
2. Studium efektu hematopoetických kmenových buněk odvozených ze dvou různých zdrojů (kostní dřeň x periferní krev) na vývoj FLRV.

3.1.2 Materiál a metodika

Studované soubory

Do prospektivní studie, která byla provedena v letech 2009 - 2015, byli zahrnuti pacienti s primárně neresekovatelnými metastázami kolorektálního karcinomu, kteří byly indikováni pro PVE. Na základě dřívějších zkušeností s jaterními resekcemi bylo za insuficientní považováno FLRV < 30 % celkové velikosti jater ve zdravé jaterní tkáni a FLRV < 40 % celkové velikosti jater u pacientů s jaterním parenchymem poškozeným předchozí chemoterapií nebo molekulárně cílenou léčbou. Kromě posouzení velikosti FLRV byla též jaterní tkáň zhodnocena laboratorně s v některých případech pomocí testu indocyaninové zeleně.

Ve studii byly sledovány 2 skupiny pacientů. Skupinu I (PVE/HSC) tvořili pacienti, kteří podstoupili PVE a poté aplikaci hematopoetických kmenových buněk. Do skupiny II (PVE) byli zařazeni pacienti, kteří podstoupili pouze PVE. Základní CT volumetrie

jater byla uskutečněna průměrně 26 dní před radiointervenčním zákrokem (PVE). Následně během období 3 týdnů po PVE resp. PVE/HSC bylo provedeno CT vyšetření, přičemž průměrný interval mezi PVE a posledním kontrolním CT před operací jater byl 23 dnů. Pokud byl nárůst FLRV dostatečný, byla u pacientů podle rozhodnutí chirurga indikována pravostranná nebo rozšířená pravostranná hepatektomie.

Šestnáct pacientů ze skupiny I (PVE/HSC) a čtrnáct pacientů ze skupiny II (PVE) bylo před zákrokem léčeno systémovou chemoterapií. Systémová adjuvantní chemoterapie s cílenou léčbou (FOLFOX 6+bevacizumab) byla podána po PVE (nebo PVE/HSC) a operaci jater. V případě rozsáhlého metastatického postižení byla prováděna symptomatická terapie.

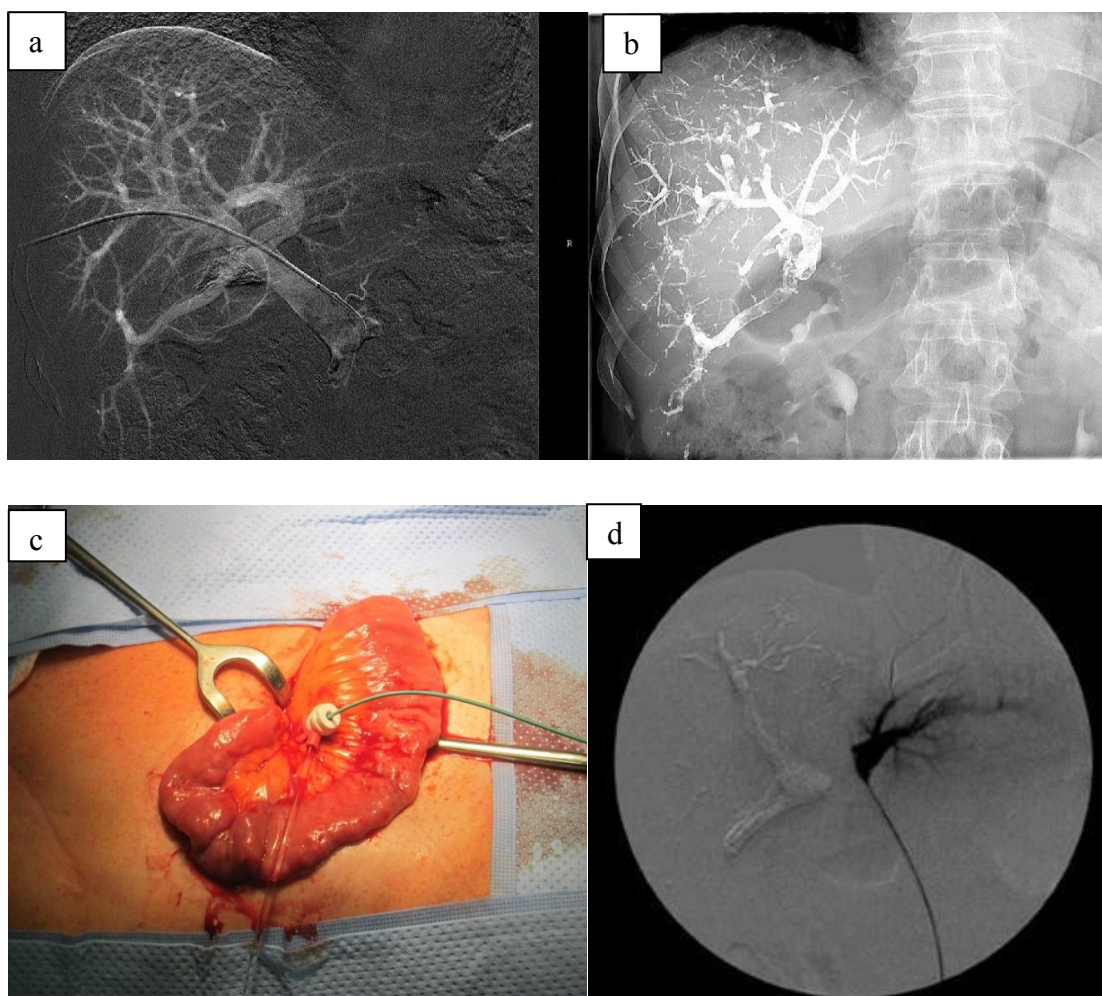
Studie byla schválena místní etickou komisí. Každý pacient byl detailně informován o navržených léčebných postupech a o jejich možném riziku, zvláště s ohledem na riziko progresu nádoru. Všichni pacienti zařazení do studie podepsali formulář s informovaným souhlasem.

PVE a aplikace kmenových buněk

Na základě literárních údajů a dřívějších experimentů byla použita aplikace HSC po druhostranné PVE ve snaze zvýšit růst jaterní tkáně u pacientů s insuficientním FLRV (Liška et al., 2009, Třeška et al., 2013).

Prvním stupněm celého procesu byla embolizace portální žíly pravého jaterního laloku transhepatální cestou užitím směsi Histoacryl (Braun, Melsungen AG, Germany) a lipiodol (Cedex, Liege, Francie) v poměru 1:10. V průběhu jednoho nebo dvou dnů po PVE byly podány HSCs endovaskulárním katetrem do levé větve portální žíly přes otevřený přístup přes ileokolickou žílu v pravém hypogastriu (Obrázek 6). Hematopoetické kmenové buňky exprimující povrchové receptory CD133+ a CD34+ byly získány dvojím způsobem: z periferní krve a z kostní dřeně. Separaci HSC z periferní krve předcházela mobilizace subkutánním podáním růstového faktoru granulopoézy G-CSF (filgrastim, Neupogen, Amgen Europe BV, Breda, Nizozemí) v celkové dávce 10 g/kg/den, podávané v jedné denní dávce po dobu pět dní. Jeden den před podáním HSC byla provedena leukaferéza prostřednictvím dialyzačního katetru ve femorální žíle. V laboratoři buněčné terapie byl

připraven produkt s ohledem na následující parametry: sterilita, objem, celkový počet leukocytů, počet destiček a červených krvinek a zvláště množství a viabilita CD133+ a CD34+ buněk. Minimální možný počet CD34+ buněk v 200ml produktu bylo 10^7 . Produkt byl uchováván v lednici při teplotě 2-8°C jeden den před podáním. Další metodou získání HSC byl přímý odběr asi 300 ml kostní dřeně z pánevní kosti a následná centrifugace (Legend XT, ThermoScientific, Milford, Massachusetts, USA) přímo na sále. Tato možnost získání HSC je méně časově náročná, protože odběr a podání HSC probíhají během téže operace a celkové anestezie.



Obrázek 6 - a,b: Embolizace portálního řečiště v pravém jaterním laloku. c,d: Aplikace kmenových buněk přes vena ileocolica do levé větve portální žíly

CT vyšetření a stanovení FLRV

Základní CT vyšetření (volumetrie) pro stanovení celkového objemu jater a úrovně FLRV byly provedeny před PVE. Odhad FLRV a přesné stanovení virtuální resekční linie bylo provedeno ve spolupráci s chirurgy před provedením základní CT. Virtuální resekční linie byla určena ve zdravém jaterním parenchymu mimo okraje nádoru. Za 3 týdny po provedení PVE/HSC byly v týdenních intervalech monitorovány změny ve FLRV, v celkovém objemu jater a ve velikosti a počtu nádorových ložisek prostřednictvím CT volumetrie s manuální segmentací (Syngo Volume, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo), (Obrázek 7). Všechna měření byla prováděna naslepo neatestovaným radiologem. Jiný erudovaný radiolog provedl kontrolní analýzu. Interpersonální souhlas byl analyzován statisticky.



Obrázek 7 - Manuální volumetrie jater. Žlutě označen levý jaterní lalok odpovídající FLRV. Stav po PVE pravého laloku jater

Statistické hodnocení

Ke statistickému hodnocení výsledků byl použit statistický software IBM SPSS (verze 22.0) a MedCalc (verze 12.7.8). Deskriptivní statistika (průměr, medián a standardní odchylka) a neparametrický Mann-Whitney test byly provedeny k popisu studované populace. Statistická signifikance byla hodnocena na hladině významnosti $p \leq 0,05$.

3.1.3 Výsledky

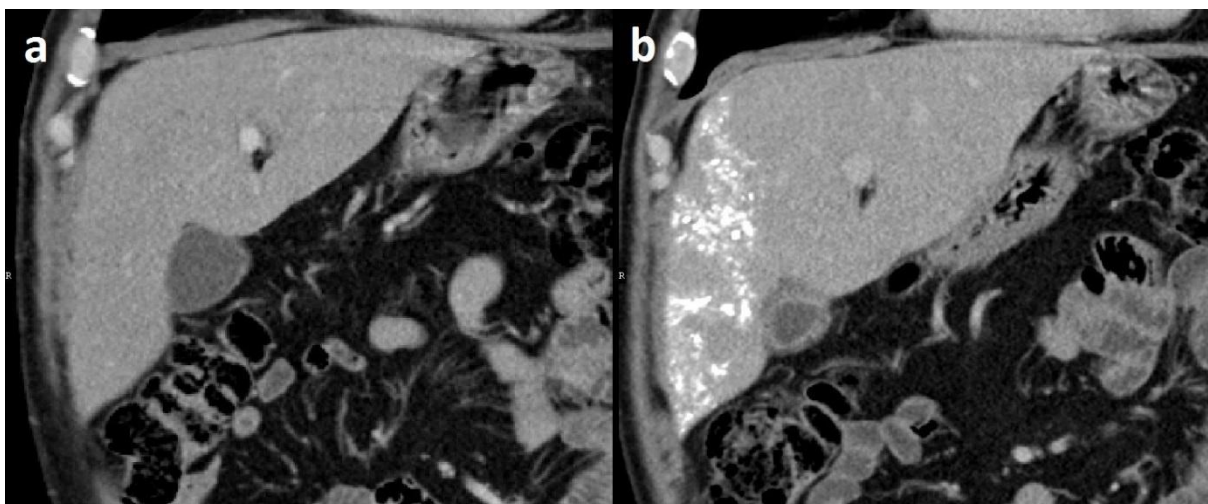
Skupinu I tvořilo celkem 20 pacientů (17 mužů a 3 ženy, průměrný věk 62,9 let, věkové rozpětí 50 - 75 let), kteří obdrželi PVE a hematopoetické kmenové buňky (HSC). Kontrolní skupina II zahrnovala 20 pacientů (15 mužů, 5 žen, průměrný věk 63,5 let, rozpětí 37-79 let), kteří se podrobili PVE bez podání HSC, přičemž byla použita stejná indikační kritéria jako u první skupiny. Základní klinickopatologické charakteristiky jsou shrnuty v Tabulka 3. Nebyly prokázány žádné statisticky významné rozdíly v nejdůležitějších ukazatelích jaterní funkce. Dynamický funkční jaterní test retence indocyaninové zeleně (ICG test) neukázal u žádného z pacientů neuspokojivý stav jater.

Tabulka 3 - Základní klinicko – patologické charakteristiky sledovaných souborů

charakteristiky souboru	skupina I (PVE + HSC) n = 20	skupina II (PVE) n = 20	p-hodnota
ženy, n (%)	3 (15)	5 (25)	-
muži, n (%)	17 (85)	15 (75)	-
věk, medián (rozmezí)	65,3 (50 - 75)	64,1 (37 - 79)	0,840
krevní proteiny, průměr, g/l (rozmezí)	74,5 (71 - 78)	70,0 (56,1 - 81,4)	0,579
albumin, průměr, g/l (rozmezí)	41,5 (36 - 47)	45,5 (45 - 46)	0,297
celkový bilirubin, průměr, mmol/l (rozmezí)	10,8 (6 - 20)	10,8 (5 - 17)	0,966
INR, průměr (rozmezí)	1,1 (0,9 - 1,3)	1,1 (1 - 1,4)	0,712
objem jaterních metastáz, ml (rozmezí)	66,4 (3 - 465)	153,6 (7 - 652)	0,054
lokalizace primárního nádoru (kolorektální karcinom)	9x colon sigmoideum	10x colon sigmoideum	
lokalizace primárního nádoru	5x rectum	3x rectum	

(kolorektální karcinom) <i>pokračování z předchozí strany</i>	2x colon caecum 2x colon transversum 1x colon ascendens 1x colon descendens	2x colon caecum 2x colon transversum 2x colon ascendens 2x hepatalní flexura	
--	--	---	--

Průměr vstupního objemu FLRV byl u skupiny I 509 ml (30,9 % objemu celých jater) a u skupiny II 510 ml (27,3 %). Po 3 týdnech měl finální FLRV u skupiny I objem 682,2 ml (41,1 %) a 609 ml (35,5 %) u skupiny II. Nárůst FLRV byl průměrně 173,2 ml (tj. 42,1 %, medián 176,5 ml) ve skupině I během 3 - 4 týdnů po provedení PVE společně s podáním HSC, zatímco pouze 98,9 ml (tj. 23,7 %, medián 103,5) během stejného období po samotné PVE ve skupině II (Obrázek 8).

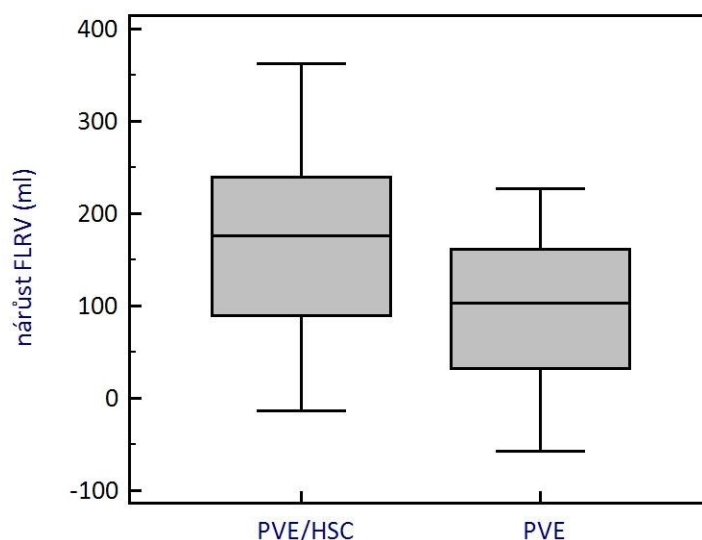


Obrázek 8 - Viditelné zvětšení levého laloku jater (FLRV). a – Vstupní CT vyšetření. b – Nárůst FLRV 3 týdny po PVE a aplikaci kmenových buněk.

Průměrný denní přírůstek FLRV byl 7,6 ml ve skupině I a 4,1 ml ve skupině II. V obou sledovaných skupinách byly prokázány statisticky významné rozdíly v celkovém a také v denním růstu FLRV ($p = 0,015$ a $p = 0,007$), (Obrázek 9). Souhrnné výsledky pro obě skupiny (iniciální a konečné hodnoty FLRV po 3 týdnech a průměrný celkový a denní nárůst FLRV) se statistickou významností jsou uvedeny v Tabulka 4.

Tabulka 4 - Vývoj FLRV v obou souborech, průměrné hodnoty se směrodatnou odchylkou, v závorce mediánové hodnoty

	skupina I (PVE + HSC)	skupina II (PVE)	p hodnoty
vstupní FLRV (ml)	509 ± 149,6 (medián = 548,5)	510,2 ± 199,8 (medián = 491,5)	0,841
vstupní FLRV (%)	30,9 ± 7,0 (medián = 30,7)	27,3 ± 7 (medián = 28,6)	—
výsledný FLRV (ml)	682,2 ± 139,3 (medián = 680,0)	609,1 ± 198,9 (medián = 589,5)	0,201
výsledný FLRV (%)	41,1 ± 5,6 (medián = 33,2)	35,5 ± 10,3 (medián = 35,7)	—
denní nárůst FLRV (ml)	7,6 ± 4,4 (medián = 7,8)	4,1 ± 3,5 (medián = 3,6)	0,007
celkový nárůst FLRV (ml)	173,2 ± 102,1 (medián = 176,5)	98,9 ± 77,6 (medián = 103,5)	0,015



Obrázek 9 – Krabicový graf srovnávající nárůst FLRV u obou skupin

Vstupní celkový objem jater (TLV) byl u skupiny I 1640 ml a konečný 1669,2 ml při průměrném nárůstu objemu o 29,2 ml (medián = 41,0) a u skupiny II se vstupním TLV 1889,6 ml a s konečným TLV 1771,8 ml s průměrnou redukcí o 117 ml (medián = 86,5). U skupiny I byl průměrný vstupní objem potenciálně resekovatelného pravého laloku 1131 ml (medián = 1148) se zmenšením na 987 ml (medián = 971,5) při průměrné redukcí o 144 ml (medián = 151). U skupiny II byl vstupní objem pravého laloku 1379,4 ml (medián = 1350) se zmenšením na 1162,8 ml (medián = 1103,5) při průměrné redukcí o 216,7 ml (medián = 173,5). Ve skupině I, která obdržela kmenové buňky, bylo zmenšení pravého laloku menší, ale statisticky nevýznamné oproti druhé skupině ($p = 0,347$). Tabulka 5 obsahuje souhrnné výsledky objemů TLV a pravého laloku jater.

Tabulka 5 - Srovnání vývoje objemů TLV a pravého laloku jater u obou skupin, průměrné i mediánové hodnoty, SD - směrodatná odchylka

	Skupina I (PVE/HSC)		Skupina II (PVE)	
	TLV (ml)	pravý lalok (ml)	TLV (ml)	pravý lalok (ml)
	vstupní objemy			
průměr	1640,0	1131,0	1889,6	1379,4
medián	1725,0	1148,0	1842,0	1350,5
SD	310,6	236,3	621,6	495,9
	kontrolní objemy			
průměr	1669,2	987,0	1771,8	1162,8
medián	1651,5	971,5	1866,0	1103,5
SD	319,2	234,4	492,4	417,6
	nárůst či redukce objemu			
průměr	117,0	-144,0	-117,8	-216,7
medián	86,5	-151,0	-86,5	-173,5
SD	299,0	156,7	299,2	303,0

Statisticky signifikantně vyšší přírůstek celkového FLRV byl nalezen v podskupině pacientů skupiny 1 s HSC získaných z periferní krve ($226,7 \pm 105,7$ ml, $n = 10$) ve

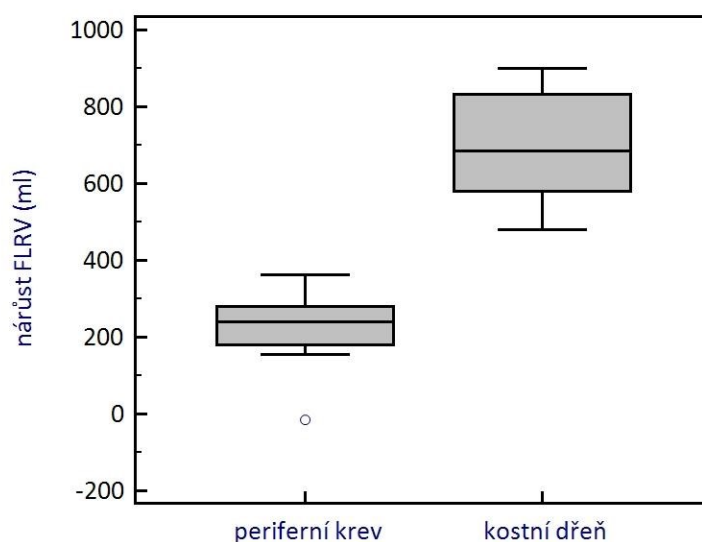
srovnání s podskupinou pacientů s HSC pocházejících z kostní dřeně ($119,7 \pm 67$ ml, $n = 10$), ($p = 0,009$), (Tabulka 6, Obrázek 10).

Tabulka 6 - Srovnání vývoje FLRV po podání HSC z periferní krve (horní polovina tabulky) a z kostní dřeně (dolní polovina tabulky)

FLRV před aplikací HSC (ml)	po aplikaci (ml)	nárůst FLRV (ml)	%
597	850	253	42,4 %
390	570	180	46,2 %
346	686	340	98,3 %
472	710	238	50,4 %
403	634	231	57,3 %
179	421	242	135 %
550	829	279	50,7 %
685	840	155	22,6 %
288	651	363	126 %
498	484	-14	-2,8 %
aplikace HSC z periferní krve	průměr	227	62,6 %
	medián	240	50,6 %
	SD	106	44,0 %
FLRV před aplikací HSC (ml)	po aplikaci (ml)	nárůst FLRV (ml)	%
396	567	171	43,2 %
617	833	216	35,0 %
664	862	198	29,8 %
554	674	120	21,7 %
440	480	40	9,1 %
826	900	74	9,0 %
551	724	173	31,4 %

622	697	75	12,1 %
555	581	26	4,7 %
547	651	104	19,0 %
aplikace HSC z kostní dřeně	průměr	120	21,5 %
	medián	112	20,3 %
	SD	67	12,9 %

Tabulka 6, pokračování z předchozí strany

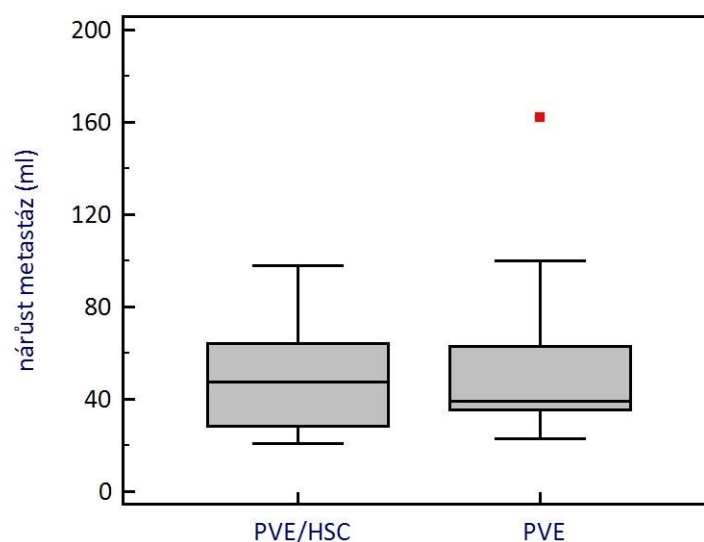


Obrázek 10 – Krabicový graf srovnávající celkový nárůst FLRV po podání kmenových buněk původem z periferní krve a kostní dřeně

Byl prokázán též signifikantní nárůst celkového objemu jaterních metastáz u většiny pacientů obou skupin ($n=18$ (90 %) ve skupině I; $n=15$ (75 %) ve skupině II) během monitorovaného období, přičemž vzestup byl průměrně 41,5 ml ve skupině I ve srovnání s 62,5 ml ve druhé skupině. Avšak mezi skupinami pacientů nebyly prokázány žádné signifikantní rozdíly ani v celkovém ($p=0,588$), ani v denním ($p = 0,550$) nárůstu jaterních metastáz (Tabulka 7, Obrázek 11). Korelace výsledků měření mezi oběma vyšetřujícími dosáhla vysoké hladiny konkordance s hladinou vážené kappy 0,921.

Tabulka 7 - Srovnání celkového a denního růstu metastáz v obou skupinách

metastázy	skupina I (PVE/HSC)		skupina II (PVE)	
	(ml)	SD	(ml)	SD
celkový nárůst (průměr)	41,5	82,8	62,5	75,3
nárůst za den (průměr)	0,9	2,0	1,7	2,4
celkový nárůst (medián)	13,0		29,0	
nárůst za den (medián)	0,4		0,6	



Obrázek 11 – Krabicový graf srovnávající celkový nárůst metastáz u obou sledovaných skupin

Žádné závažné komplikace se neprojevíly po PVE/HSC ani po PVE samotné. Všichni pacienti ve skupině I měli dostatečný FLRV a mohli se podrobit resekci jater. Ve třech případech velmi fragilního jaterního parenchymu a ve dvou případech značného nárůstu objemu jaterních metastáz však byla možná pouze explorace bez provedení resekce. Další pacienti se podrobili pravostranné (RH, n = 11) nebo rozšířené pravostranné (ERH, N = 6)

hepatektomii. Dva pacienti ze skupiny II nemohli podstoupit resekci jater v důsledku insuficientní FLRV a u 7 pacientů byla provedena pouze explorace pro extenzivní progresi jaterních metastáz. U zbývajících pacientů z této skupiny byla provedena 5x RH a 6x ERH.

3.2 STUDIE II

Vzhledem k nezastupitelné funkci jater v metabolismu je důležité u pacientů s primární či sekundární malignitou jater minimalizovat komplikace již před chirurgickou léčbou. Základem je zjištění hodnoty předpokládaného zbytkového objemu jater po výkonu. FLRV se ukázal jako hlavní prediktivní faktor mortality a morbidit po jaterní resekci (Pagano et Gruttadauria, 2014). Při stanovení jeho velikosti se významně uplatňují zobrazovací metody. Zásadní úlohu v hodnocení FLRV má jeho měření pomocí CT eventuelně MR volumetrie (D'Onofrio et al., 2014). V současnosti nejdostupnější a nejpoužívanější je analýza objemu jater pomocí CT volumetrie, při které je možné posuzovat nejen FLRV, objem celého orgánu a resekované části jater, ale také počet a celkový objem metastáz, objem a uspořádání jednotlivých jaterních segmentů a umístění virtuální resekční jaterní linie s možností vytvoření prostorového modelu cévního řečiště jater (Lodewick et al., 2016).

3.2.1 Cíl studie II

Tato studie si klade za cíl porovnání výsledků měření objemu jater prostřednictvím manuální a automatické CT volumetrie z hlediska různých sledovaných parametrů, jako je časová náročnost, přesnost a interpersonálních rozdílů v závislosti na délce odborné praxe a zkušenostech obou hodnotitelů s možností závěry implementovat do klinické praxe i využít při srovnávání výsledků různých studií.

1. Srovnat rychlost a přesnost měření automatické a manuální CT volumetrie jater.
2. Porovnání výsledků CT volumetrických měření oběma metodami prováděných dvěma různě zkušenými radiology.

3.2.2 Materiál a metodika

Studovaný soubor

Do souboru bylo náhodně vybráno celkem 66 onkologických pacientů (51 mužů, 15 žen, průměrný věk 62 let, rozptyl 33 - 79 let) s vícečetnými metastázami v játrech. Ve všech

případech šlo o sekundární postižení jater kolorektálním karcinomem. Tito pacienti v letech 2006 - 2015 podstoupili embolizaci pravé větve portální žíly. Dvaceti pacientům z celkového počtu 66 osob v souboru byly kromě embolizace pravé větve portální žíly také aplikovány kmenové hematopoetické buňky původem z kostní dřeně či periferní krve do kontralaterálního laloku jater přes levou větev portální žíly.

CT volumetrie

Retrospektivně jsme provedli analýzu objemu celých jater a FLRV metodou CT volumetrie. Všechna data byla získána multidetektorovým CT přístrojem (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo). Pro zjištění sledovaných objemů jater byly využity speciální softwarové aplikace umožňující buď *manuální* nebo *automatické měření objemů* jater. Manuální technika (Syngo Volume, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) spočívala v obkreslení povrchu jater v každém řezu zvláště s použitím převážně 5 mm řezů. Manuální analýza pomocí tenkých řezů se vzhledem k velké časové náročnosti neprovádí. Vyšetřující při této ruční metodě používal jednoduchou virtuální pomůcku – tužku a virtuální kolečko pro optimalizaci tvaru křivky na povrchu jater. Automatické měření objemu využívá automatických aplikací na základě statistických či prostorových deformačních modelů, kde jsou možné případné manuální úpravy až po automatické segmentaci provedené počítačem. V tomto případě bylo měření prováděno s použitím submilimetrových i širších (5 mm) řezů. Během naší retrospektivní studie byla pro automatickou analýzu používána aplikace Liver Analysis v portálu Syngo.via (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo). Jedná se o dedikovaný software s bohatou nabídkou segmentačních pomůcek v připojené nástrojové liště, který je kromě analýzy objemů jater schopný ve spolupráci s uživatelem rozdělit játra na jednotlivé segmenty a určit jejich reálnou velikost a vztah k jaterním ložiskům. Po předchozím označení cévních struktur je možné zjistit přesnou polohu jaterních teritorií podle jaterních tepen, žil a zejména provést nejdůležitější členění podle větvení portálního řečiště. Výsledné obrazy s barevně označenými segmenty či cévními strukturami jsou poté k dispozici v prostorových 3D obrazech i v multiplanární podobě, což ulehčuje operátorovi vytvoření jasné představy o tvaru jater, cévním zásobení a umístění jaterních nádorů již před operačním zákrokem. Manuální volumetrie byla provedena v programu Syngo a aplikaci Volume na starší vyšetřovací stanici. V obou případech (manuálním i automatickém) byla použita data ze

vstupního CT vyšetření (tzv. baseline CT), které bylo provedeno před portální embolizací a sloužilo zároveň jako základní hodnota pro srovnávání růstu jaterních objemů během následujících kontrolních CT vyšetření před jaterní resekcí a po ní. Ve většině případů byla uplatněna 5 mm i submilimetrová izotropní data z akvizice multidetektorovým CT přístrojem (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo, n = 66). U několika pacientů (n = 4) bylo nutné použít externí data z periferních pracovišť, kde podstoupili první (bazální) CT vyšetření. Dva pacienti byli vyšetřeni nativně z důvodu alergie na jodovou kontrastní látku. Všechna ostatní vyšetření byla provedena po intravenózní aplikaci kontrastní látky (iomeprol, 400 mgI/ml, Bracco, Milán, Itálie) v žilní, případně i v arteriální fázi. Při manuálním měření byly použity pouze 5 mm vrstvy s obkreslením okrajů jater v každém řezu. Patologické léze byly započteny do celkového objemu jater, stejně jako hlavní větve jaterních a segmentárních portálních žil. Vynechány byly struktury jaterního hilu, kmen, hlavní větve portální žíly a hepatální segment dolní duté žíly.

Měření jater prováděli nezávisle na sobě a naslepo dva lékaři - radiologové, jeden v předatestační přípravě s dosud neukončenou specializací v oboru Radiologie a zobrazovací metody a druhý atestovaný s téměř 15 letou zkušeností v oboru. Výsledky z automatické CT volumetrie od obou vyšetřujících lékařů byly u každého pacienta zprůměrovány a porovnány s průměrnými výsledky z manuální CT volumetrie, které byly považovány jako referenční. Případné chyby v obkreslení jater při použití programu pro automatickou analýzu s přetažením kontury jater extrahepatálně nebo naopak vynecháním části jaterního objemu nebyly upravovány a bez korekce byla data zahrnuta do celkové statistiky. Tímto způsobem bylo zjištěno, jak aplikace pracuje bez sekundárního ovlivnění uživatelem, které je samozřejmě možné v dalších krocích.

Statistické hodnocení

Následně bylo provedeno srovnání automatického výpočtu objemu s výsledky získanými manuální metodou, která byla v tomto případě považována za "zlatý" standard. Byly porovnány výsledky měření objemu celých jater a zejména FLRV z manuální a automatické volumetrie a také rozdíly získaných hodnot mezi oběma radiology s posouzením interpersonální variability. Dále byl zaznamenán a poté porovnán čas měření mezi oběma metodami a oběma vyšetřujícími. Při analýze automatickou metodou byly

měřeny a porovnány výsledné objemy jak ze silnějších 5 mm řezů, tak ze submilimetrových izotropních dat. Získané výsledky byly analyzovány a statisticky zpracovány pomocí prediktivního analytického systému IBM SPSS (verze 22.0) a MedCalc (verze 12.7.8). Metodami deskriptivní statistiky s použitím neparametrického Mann-Whitney testu byla vypočtena statistická data. Úroveň statistické významnosti byla zvolena na standardní hladině s p-hodnotou 0,05.

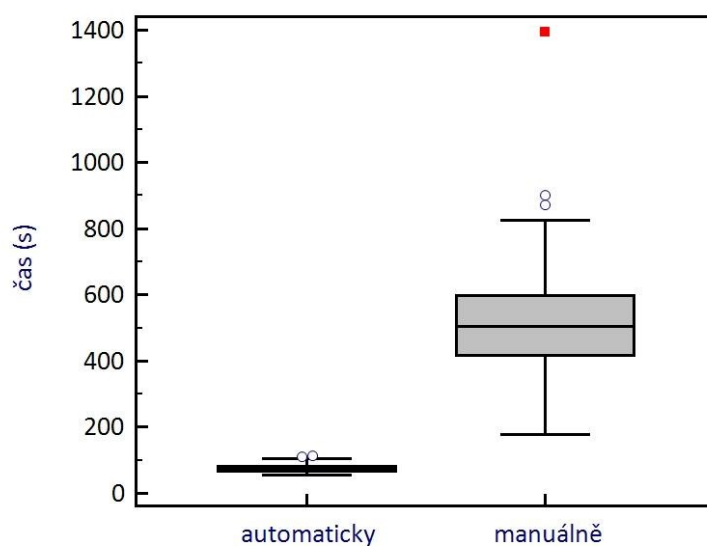
3.2.3 Výsledky

Časová charakteristika manuální a automatické metody

Byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi průměrně delší dobou potřebnou k měření objemu jater manuálně (průměr: 563 vteřin, rozptyl: 146 - 1058, SD = 136) a kratším časem analýzy automatickou metodou (průměr: 75 vteřin, rozptyl: 54 - 114, SD = 13, $p < 0,0001$) bez prokázané významné závislosti na zkušenosti uživatele ($p = 0,612$), (Tabulka 8, Obrázek 12).

Tabulka 8 – Srovnání časů trvání manuální a automatické CT volumetrie jater

	manuálně (s)	automaticky (s)
průměr	563,2	75,2
medián	568,5	71,8
SD	135,7	13,3



Obrázek 12 – Krabicový graf se srovnáním délky trvání automatické a manuální CT volumetrie jater

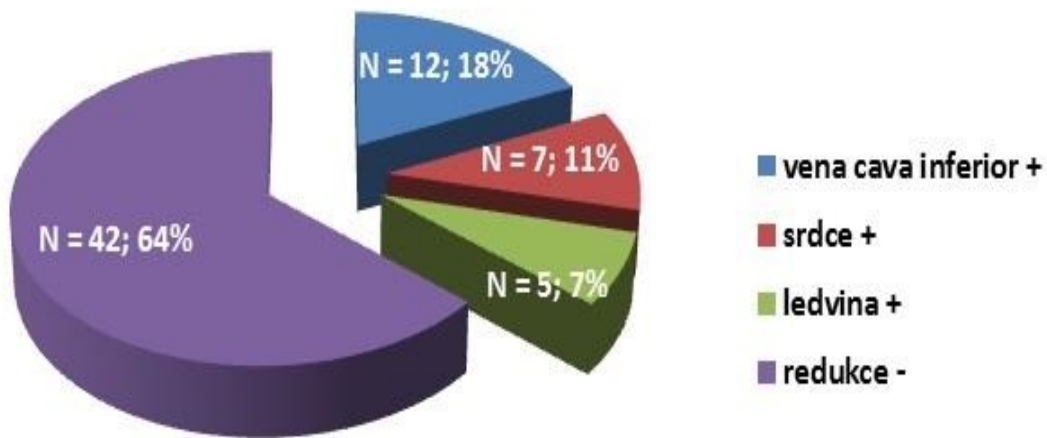
Hodnocení objemu jater manuální a automatickou metodou

U většiny pacientů ($n = 57$, 86,4 %) z celkového počtu sledovaných osob byly při automatické volumetrii numericky i vizuálně zjištěny chybně nakreslené okraje jater, které navýšily nebo snížily celkový virtuální objem jater o více než 10 ml oproti průměrným výsledkům z manuálního měření. Celkově u 24 (36,4 %) pacientů byly hodnoty objemu jater při automatické volumetrii vyšší oproti manuálnímu měření, u 42 případů byly hodnoty nižší. Nejčastější, zároveň ale nejméně významnou chybou, mírně nadhodnocující celkový objem jater ($n = 12$, 18,2 %), bylo zahrnutí části nebo celého hepatálního úseku vena cava inferior do celkového objemu jater. Z toho dva takové chybné případy byly pozorovány u analýzy nativního CT vyšetření, při kterém podobné denzity žíly a jaterního parenchymu prakticky znemožňují softwaru spolehlivě odlišit různé tkáně na základě rozdílného intervalu denzit. Dále bylo zaznamenáno chybné virtuální překročení skutečného povrchu jater ($n = 7$, 10,6 %) do objemu části srdce. Nejvýraznější “přetažení” jater pak bylo zjištěno kaudálně pod pravým jaterním lalokem s prominencí chybně naměřeného objemu do horní poloviny pravé ledviny ($n = 5$, 7,5 %), (Obrázek 13).



Obrázek 13 – Ukázka chybného výpočtu objemu jater po pravostranné hepatektomii při automatické analýze se zahrnutím části pravé ledviny a pararenálního prostoru

U chybných automatických analýz, které způsobily naopak redukcí objemu jater oproti manuální segmentaci, došlo k různě velkému nesprávnému zmenšení celkového objemu jater ($n = 42$, 63,6 %), (Obrázek 14). Průměrná záporná i pozitivní odchylka všech automatických analýz celých jater od manuálních výsledků byla 57,5 ml (medián 32,5, rozptyl: 0 - 423 ml), Dále byly při srovnání výsledků automatické analýzy za použití tenkých submilimetrových a 5 mm řezů zjištěny srovnatelné výsledky ($p = 0,564$) s mediánem rozdílu 31,5 ml, kdy ve všech případech byly vyšší naměřené objemy při použití tenkých vrstev.

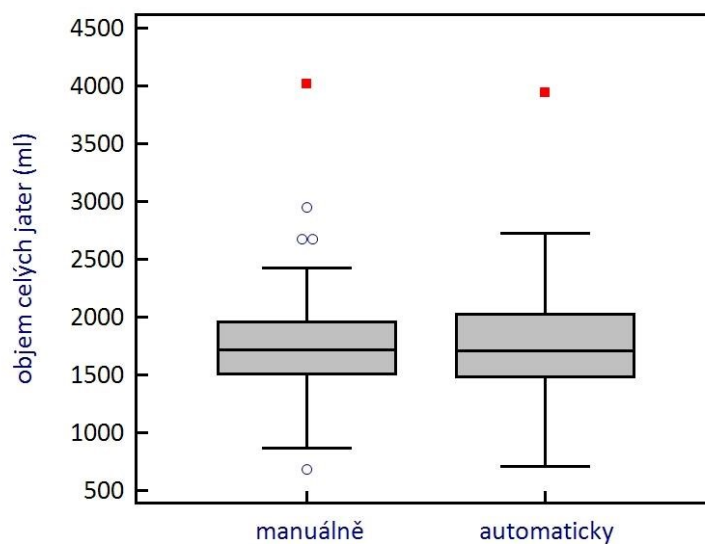


Obrázek 14 - Kruhový graf s rozložením chybných analýz v souboru z hlediska lokality a redukce (-) či navýšení (+) objemu jater při automatické CT volumometrii

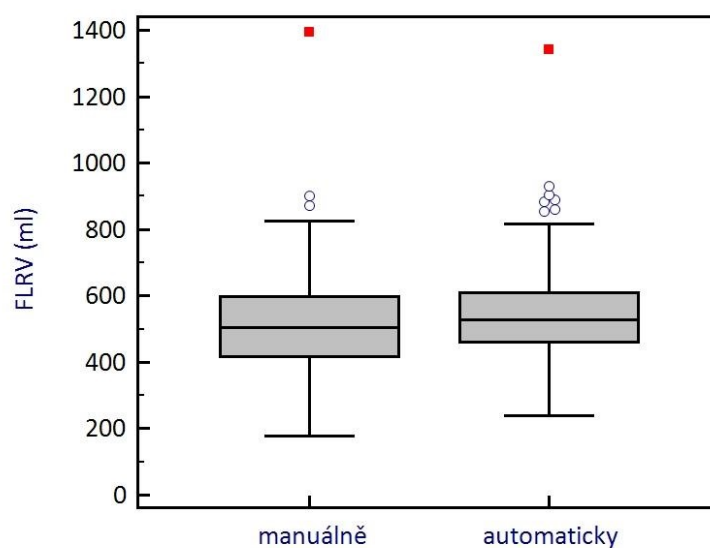
Při srovnání měření celkového objemu jater (TLV) automatickou a manuální volumetrií se výsledky významně nelišily ($p = 0,909$). Při manuální metodě byl průměrný TLV 1772 ml (medián = 1719,5 ml) a při automatické způsobu měření 1759,3 ml (medián = 1706,5 ml). Bez statistické významnosti jsou také výsledky měření FLRV oběma metodami ($p = 0,195$) – manuálně byl průměr FLRV 519,4 ml (medián = 504 ml) automaticky 556,8 ml (medián = 526,5 ml). Průměrný rozdíl FLRV při obou metodách byl 68,5 ml (medián = 66,1 ml). Výsledky shrnuje Tabulka 9, Obrázek 15 a Obrázek 16.

Tabulka 9 - Srovnání výsledků obou TLV a FLRV z manuální (M) a automatické (A) CT volumetrie

(ml)	TLV M	TLV A	rozdíl TLV	FLRV M	FLRV A	rozdíl FLRV
průměr	1772,3	1759,3	57,5	519,4	556,8	68,5
medián	1719,5	1706,5	32,5	504,0	526,5	58,8
SD	495,6	473,8	67,7	192,7	191,2	66,1



Obrázek 15 – Krabicový graf se srovnáním výsledných objemů celých jater (TLV) manuální i automatickou CT volumetrií



Obrázek 16 - Krabicový graf se srovnáním výsledných objemů FLRV manuální i automatickou CT volumetrií

Porovnání hodnot získaných oběma hodnotiteli

Při hodnocení délky provádění volumetrie a objemů naměřených FLRV a TLV automaticky i manuálně nebyly u obou hodnotících radiologů zjištěny statisticky významné rozdíly. To svědčí pro nezávislost kvality výsledků na odborné zkušenosti vyšetřujícího. Lineárně vážená kappa byla využita pro posouzení interpersonální shody mezi různě zkušenými lékaři. Tabulka 10 shrnuje míru shody v časech a naměřených objemech mezi oběma lékaři.

Tabulka 10 – Lineárně vážená kappa u časů a získaných objemů ukazuje velkou míru shody mezi lékaři

	vážená kappa	95 % interval spolehlivosti
Časy	0,305	0,166 - 0,444
FLRV automaticky	0,741	0,652 - 0,830
FLRV manuálně	0,829	0,785 - 0,874
TLV automaticky	0,971	0,932 - 1,000
TLV manuálně	0,899	0,866 - 0,933

4 Diskuze

Zjištění jaterní malignity vyžaduje citlivě zvolený přístup často kombinující konzervativní onkologickou léčbu s radiointervenčními výkony a chirurgickou léčbu. Management léčby primárního hepatocelulárního karcinomu se liší od metastatického postižení jater (zejména kolorektálním karcinomem). Chirurgie dnes nabízí různě modifikované etapové výkony, díky kterým je často možné vyléčit nebo alespoň prodloužit život nemocného i s rozsáhlou generalizací v játrech, která by ještě v nedávných letech znamenala pro pacienta možnost pouze paliativní či symptomatické léčby.

Játra jsou hlavním orgánem v procesu energetické a látkové výměny a také v příjmu a zpracování živin. Poškození jejich funkce nebo výrazná redukce jejich objemu má významný vliv na schopnost udržení vnitřního prostředí, tzv. homeostázy. Snížená funkce jater po jejich zmenšení při resekcích chirurgických výkonech může vést k jaterní insuficienci s vysokým rizikem fatálních důsledků pro organismus (Červinková. In: Ehrmann, Hůlek a kol., 2010). Je proto nezbytná snaha o minimalizaci komplikací již před chirurgickou léčbou. Z těchto důvodů je důležité u pacientů s primární či sekundární malignitou jater, kteří jsou kandidáty k jaterní resekcii, před operací zjistit hodnotu předpokládaného zbytkového objemu jater po výkonu. Funkci jater je možné také nepřímo posoudit podle základních laboratorních parametrů, jaterní biopsie či nejlépe pomocí specializovaných jaterních testů, z nichž stále nejvíce využívaným je v současnosti test indocyaninové zeleně (Ibis et al., 2017, Kim et al., 2015).

Jako hlavní prediktivní faktor mortality a morbidoty po jaterní resekcii se kromě funkční kapacity jednoznačně ukázal právě objem ponechaného jaterního parenchymu po resekcii (dále FLRV) postižených částí jater. Rozsáhlé resekcce jater pro metastázy kolorektálního karcinomu se vyznačují poměrně vysokými pooperačními komplikacemi a mortalitou, i když celkové přežití (OS) ve srovnání s paliativní chemoterapií se zlepšilo (5 - leté OS 40 % versus median OS 20-24 měsíců při paliativní léčbě) (Ubink et al., 2016). Chirurgický přístup je tedy plně opodstatněný. Úspěch velké jaterní resekcce předpokládá kvalitní regeneraci jater. Ta je určena již před operací několika nezávislými faktory, z nichž nejdůležitější jsou věk, pohlaví, BMI, předchozí chemoterapie a překvapivě také počet krevních destiček v cirkulaci (Pagano et Gruttadauria, 2014). Při stanovování objemu jater

včetně FLRV se významně uplatňují zobrazovací metody. Zásadní úlohu v hodnocení FLRV má jeho měření pomocí CT, eventuálně MR volumetrie (D'Onofrio et al., 2014). V současnosti nejdostupnější a nejpoužívanější je analýza objemu jater pomocí CT volumetrie, při které je možné posuzovat nejen FLRV, objem celého orgánu a resekované části jater, ale také počet a celkový objem metastáz, objem a uspořádání jednotlivých jaterních segmentů a umístění virtuální resekcční jaterní linie s možností vytvoření prostorového modelu cévního řečiště jater. V současnosti je aktuálním úkolem nádorové chirurgie nalézt další způsoby, jak posílit regeneraci jater a umožnit tak provedení resekcčního výkonu na játrech a zároveň zajištění zdárného nekomplikovaného pooperačního průběhu. Dostatečně velké i rychlé zvětšení zbytku jater po operaci jednoznačně snižuje perioperační morbiditu a mortalitu a zvyšuje tak přežití pacientů po rozsáhlých výkonech (Dokmak et al., 2013, Chang et al., 2014).

V prezentovaných studiích jsme se zabývali dvěma tématy, která mají souvislost s léčbou a diagnostikou jaterních nádorů použitím zobrazovacích metod. První studované téma se týkalo problematiky augmentace jaterní tkáně před rozsáhlou resekcí metastazujícího kolorektálního karcinomu. V našich zeměpisných šířkách je zásadně rozdílná kvalita jaterního parenchymu při postižení hepatocelulárním karcinomem od kvality jaterní tkáně při metastatickém rozsevu. U nás a v celé střední Evropě totiž primární karcinom jater z drtivé většiny vzniká na podkladě předchozí cirhózy, která se nejčastěji rozvíjí při toxickém (tj. převážně alkoholickém) nebo méně často posthepatitickém poškození (Sanyal et al., 2010). Tato onemocnění jater pak negativně ovlivňují regeneraci. Naopak jen výjimečně vzniká primární tumor 'de novo' ve zdravém či minimálně poškozeném jaterním parenchymu. Metastázy jater se naopak objevují zpravidla ve zdravém parenchymu jater. Vzhledem k celkově vyššímu věku těchto pacientů se většinou náhodně, bez souvislosti s jaterním nádorem, zjišťuje různý stupeň steatózy, steatofibrózy a spíše vzácně také cirhózy. V naší studii byla provedena předoperační biopsie kvůli zjištění kvality jaterního parenchymu pouze u malého počtu pacientů, při které byla objevena jen minimální kapénková steatóza nepřesahující 5-10 % zdravé jaterní tkáně, tedy pravděpodobně bez významu na regenerační procesy v játrech (Sydor et al., 2013). Nyní a zejména v budoucnu se místo invazivní biopsie jater bude využívat také analýza magnetickou rezonancí, která pomocí sekvencí používajících Dixonovu techniku a

spektroskopii dokáže určit poměr tukové tkáně v játrech při difuzním postižení (Mírka et al., 2015).

V našem centru se provádí s úspěchem i operace jater u pacientů s hepatocelulárním karcinomem, včetně možnosti použití kmenových buněk pro augmentaci FLRV. Pro zjednodušení analýzy však tyto osoby do prováděné studie nebyly zařazeny, protože je velmi rozporuplné porovnávat růst zdravého parenchymu jater u pacientů s metastázami a cirhózou poškozených jater u primárního tumoru. Je zde vysoké riziko nehomogenity souboru s genezí ne zcela adekvátních a obtížně interpretovatelných konečných výsledků.

V druhé studii jsme se zaměřili na neméně důležitou diagnostiku jaterních objemů s cílem stanovit celý objem jater, FLRV a rychlost měření dvěma různými metodami CT volumetrie, manuální a automatickou. Záměrem bylo vyhodnotit na rozšířeném souboru ze studie I, která metoda je vhodnější pro klinickou praxi.

Buněčné pozadí regenerace jater

Dostatečná a rychlá regenerace jaterní tkáně je nutným předpokladem pro resekovatelnost jaterních nádorů a úspěšné provedení radikálních jaterních resekcí. Je známo, že pouze 15 – 20 % jaterních metastáz kolorektálního karcinomu je primárně resekovatelných, přičemž jeden z hlavních důvodů je nedostatečná FLRV (Třeška, 2016). Regenerace a růst jater jsou stimulovány jaterním poškozením a/nebo chirurgickým zásahem na játrech. Na tomto procesu se podílejí různé mechanismy. Proliferace hepatocytů navazující na jaterní zásah (např. částečnou hepatektomii) je podmíněna interakcí mezi mnoha buněčnými receptory (Fausto, 2004, Michalopoulos, 2007). Schopnost jaterní tkáně regenerovat může být narušena nejrůznějšími agens, jako např. chemoterapií. Hlavní příčinou redukované replikační aktivity hepatocytů za těchto okolností je replikační senescence (Paradis et al., 2001). Je-li narušena regenerace jater ze zralých hepatocytů, stoupá význam oválných buněk, což jsou bipotentní kmenové buňky, které se mohou rozvíjet jak do hepatocytů, tak do cholangiocytů na základě nejrůznějších interakcí mezi cytokiny a růstovými faktory (Best et al., 2015). V současnosti je hojně diskutována role oválných buněk nejen v regeneraci jater, ale i v možnosti stimulovat kancerogenezi a progresi primárních i sekundárních maligních nádorových ložisek v játrech (Sell et Leffert, 2008). Fausto již v roce 1991 popsal některé růstové faktory, které regulují proces regenerace jater a

potencují proliferaci (Fausto et al., 2012). Buněčné a molekulární změny při regeneraci jater včetně stresové odpovědi na chirurgický zákrok a ischemické reperfuční poškození mohou přispívat k recidivě nádoru (Shi et Line, 2014). Ve shodě s uvedenými možnými nežádoucími důsledky procesu regenerace jsme v naší studii prokázali nárůst objemu nádorů, přičemž u 7 pacientů bylo zvětšení ložisek tak excesivní, že radikální resekce byla kontraindikována. Podobná zjištění potencionování nádorového růstu jsou uvedena i ve studiích ostatních autorů (de Graaf et al., 2009, Třeška et al., 2014, Williamson et al., 2010). Ve snaze eliminovat nádorovou progresi po provedení PVE je nutná snaha o zkrácení času k dosažení dostatečné FLVR hledáním nových metod.

HSC v regeneraci jater

Jednou z možností pro rychlejší dosažení dostatečného nárůstu FLRV je další stimulace regeneračního procesu v játrech. Pouze částečně je dnes známý přesný mechanismus efektu transplantovaných hematopoetických kmenových buněk na regeneraci poškozené jaterní tkáně. Tyto buňky vykazují diferenciační plasticitu, která jim umožňuje vyvíjet se do různých typů buněk. Dosud není shoda v otázce vzájemného vztahu mezi hepatocyty, oválnými buňkami a HSC, které pravděpodobně podporují regeneraci jater prostřednictvím aktivace oválných buněk (Fausto et al., 2012, Michalopoulos, 2010). Nevyjasněný zůstává také proces transformace multipotentních kmenových buněk do zralých hepatocytů. Může zřejmě probíhat transdiferenciací kmenových buněk do mikroprostředí a do kompletně odlišné tkáňové buněčné linie nebo alternativní cestou transformace přes buněčnou fúzi normálních HSC a hepatocytů s tvorbou funkčních vícejaderných hepatocytů (Austin et Lagasse, 2003, Thorgeirsson et Grisham, 2006).

V minulosti bylo provedeno několik experimentálních studií na zvířecích modelech s různými efekty transplantovaných kmenových buněk na regeneraci poškozené jaterní tkáně. Jang a kol publikovali ve své práci rychlé zlepšení funkce jater a redukci fibrózy v akutně selhaných játrech u krys po podání HSC do jater přes portální cirkulaci (Jang et al., 2004). Cantz a kol. nenalezli téměř žádný vliv intrasplenického transplantátu kostní dřeně po předchozí stimulaci HSC užitím G - CSF na regeneraci jater poškozených CCl₄ (Cantz et al., 2004). Podobné výsledky byly dosaženy v práci Kanazawy a Vermy (Kanazawa et Verma, 2003). Předchozí experimentální studie poukázaly na dobrý efekt vpravení

multipotentních mezenchymálních buněk do portální žíly opačného laloku jater po předchozí ligaci pravostranné větve portální žíly (Liška et al., 2009).

Vedle autologních kmenových buněk separovaných z periferní krve po předchozí podkožní aplikaci G-CSF se též používají CD133+ kmenové buňky získané po centrifugaci z aspirátu kostní dřeně odebrané z crista iliaca posterior superior.

Navzdory některým protikladným výsledkům v klinických experimentech byla provedena řada různě modifikovaných klinických studií, v nichž byly kmenové buňky kostní dřeně (bone marrow stem cells - BMSCs) aplikovány přes portální, žilní systém nebo přes hepatální tepnu do cirhotických jater (Esrefoglu, 2013, Pai et al., 2008, Saito et al., 2013). Závěry těchto prací byly velice slibné ohledně regeneračního účinku kmenových buněk, avšak nastolily celou řadu nových otázek.

Ve shodě s nepočetnou zahraniční literaturou jsme v naší studii zjistili pozitivní efekt autologních HSC na růst zbytkového objemu jater po resekci během 3 týdnů po aplikaci přes portální řečiště. V jiných studiích zabývajících se stejnou problematikou byl podáván vždy pouze jeden typ HSC, a to buď dřeňové (Furst et al., 2007, Schulte am Esch et al., 2012) nebo periferní (Canepa et al., 2013). V literatuře jsme nenalezli zmínku o testování a srovnání efektu obou typů HSC, jak jsme to prováděli v naší studii. Je otázkou, v jakém poměru se na růstu jaterní tkáně podílí samotné aplikované kmenové buňky a sekundárně prostřednictvím různých cytokinů stimulované kmenové/progenitorové buňky v játrech, případně v systémové krvi. Při jednorázovém podání kmenových buněk do portální žíly je totiž předpoklad, že podané buňky se z větší či menší části “vyplaví” z jater a při cirkulaci přes intrahepatální cévy se jich zachytí jen malý počet. Záchyt podaných kmenových buněk na hepatocyty a ostatní buňky jater při následujících recirkulacích je již méně pravděpodobný, protože v periferní krvi sice zůstane stejný absolutní počet, ale sníží se jejich koncentrace. Experimentální studie na hlodavcích zabývajících se záchytem značených kmenových buněk v játrech popisují rozporuplné výsledky (Dahlke et al., 2003, Fujii et al., 2002).

Výsledky naší studie zaměřené na možnosti stimulace FLRV jsou ve shodě se závěry publikovanými Schulte am Eschem a kol. (Schulte am Esch et al., 2012) a Canepou a kol. (Canepa et al., 2013). Obě uvedené studie jsou charakterizovány malým počtem

respondentů (11, resp. 6) ve skupině s aplikací HSC a ve shodě s našimi závěry vykazují signifikantně větší denní nárůst i celkový vzestup ve skupině pacientů po PVE/HSC ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů, u nichž byla provedena pouze PVE. V uvedených studiích jsou jen některé dílčí odlišnosti od naší práce. Na rozdíl od naší studie byly v každé z těchto studií použity buď jen HSC separované z kostní dřeně nebo jen z periferní krve.

Z ne zcela jasných důvodů jsme zjistili signifikantně vyšší přírůstek FLRV u pacientů, kteří obdrželi HSC obsažené v produktu separovaném z periferní krve na hematologickém oddělení. Tato skutečnost by mohla být způsobena dosud neznámým faktorem nebo skrytou specifickou vlastností HSC odvozených z periferní krve. Kmenové buňky z periferní krve jsou více variabilní s potenciálně vyšší schopností tvorby cytokinů a eventuálně i silnější vazby na receptory imunitních buněk v játrech i jiných orgánech. Nové vlastnosti získávají pravděpodobně periferní HSC během tzv. procesu mobilizace, při němž dochází složitějšími molekulárními mechanismy k jejich uvolňování z dřeně do periferní krve (Moore, 2013). Jednoznačná spojitost periferních kmenových buněk a většího růstu jaterní tkáně však není dosud jednoznačně prokázána a práce zabývající se výhradně vztahem regenerace jater a periferních HSC nejsou v dostupných informačních zdrojích k dispozici. Limitací v naší studii byl celkově malý počet respondentů (v každé podskupině 10 pacientů). Nicméně existují práce cílící na téma transplantace hematopoetických kmenových buněk u hematologických pacientů, které potvrzují lepší účinek buněk z periferní krve oproti produktu získaném z kostní dřeně s dosažením vyšších počtů úspěšných transplantací. Někteří autoři ale zároveň uvádí mírně vyšší riziko rozvoje graft versus host disease (GVHD), spojené s transplantacemi HSC z periferní krve (Anasetti et al., 2012).

Jiná nejasná otázka se týká vztahu použitých kmenových buněk k progresi nádorového růstu. Vzestup celkového objemu metastáz po PVE s následným kontralaterálním podáním HSC byl nalezen téměř u všech pacientů. Avšak progresi metastáz nebyla statisticky významná ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů, u nichž byla provedena pouze PVE. Podíl jednotlivých faktorů (regenerace po PVE, vliv HSC) na nádorovou progresi není přesně znám, avšak velmi pravděpodobně k růstu nádorových buněk též podstatně přispívá arteriální odpověď (arterial buffer response), což je fenomén vyskytující se po PVE.

Vzhledem k tomu že většina metastatických i nádorových ložisek je vyživována arteriálním systémem, způsobuje zvýšený průtok v tepnách větší prokrvení nádorů s přísunem nových živin, kyslíku a také růstových faktorů. Tento fenomén je charakterizován vzestupem arteriálního průtoku krve v játrech po částečném uzavření portálního řečiště (Lautt, 2007).

Alternativní cesty zvyšování FLRV

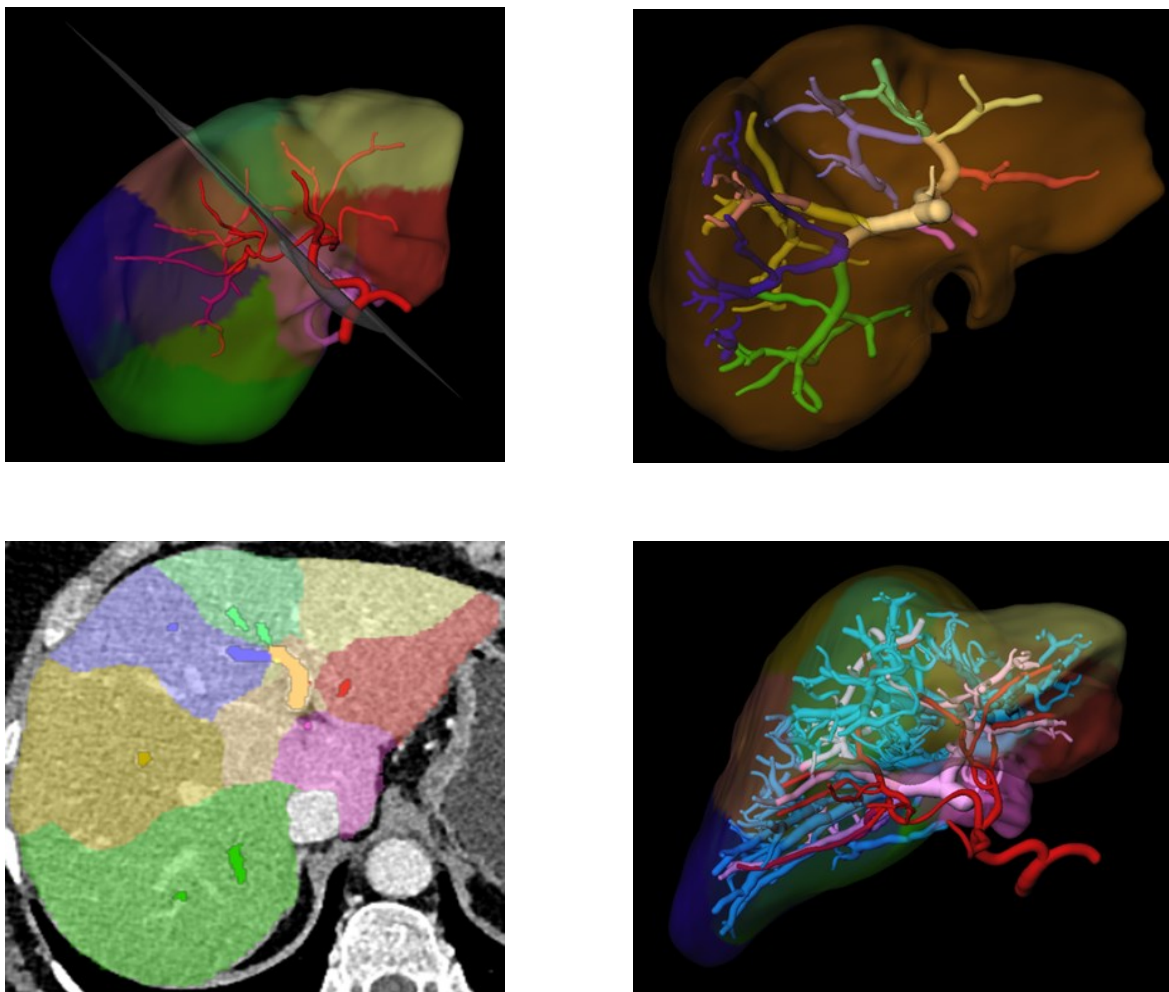
Aplikace kmenových buněk není v současnosti jediný způsob podpory regenerace jater pro dosažení resektability jaterních nádorů. Již samotná resekce části jater stimuluje tvorbu tkáňových faktorů, které potencují růst jaterních buněk i ostatních jaterních struktur. Tato kompenzatorní hypertrofie jater není specifický fenomén pozorovaný pouze u jater, ale objevuje se i u jiných orgánových systémů, například u ledvin, kde po nefrektomii dochází ke kompenzatorní hypertrofii kontralaterální v těle ponechané ledviny. Nevýhodné je, že ke zvětšení jater po resekcii dochází zřejmě poměrně pozdě po operaci. Tento nedostatek lze řešit různými postupy k urychlení a výraznějšímu zvětšení ponechané části jater. Za ideální je považován stav, kdy je FLRV dostatečné již před samotnou resekcí. V tomto případě je nízká pravděpodobnost vzniku pooperační jaterní nedostatečnosti, která obecně zvyšuje riziko pooperační morbidity a mortality. V současné době jsou v komunitě jaterních chirurgů uznávané 3 hlavní způsoby umožňující akceleraci růstu jaterní tkáně u malého FLRV. Jako již standardní postup se dnes uplatňuje portální embolizace nádorem postižené strany jater, která je kontralaterální k FLRV (Loffroy et al., 2015). PVE se nejčastěji provádí přes jaterní parenchym s nasondováním větve vena portae. Druhý méně obvyklý způsob provedení PVE probíhá podobně jako aplikace kmenových buněk přes periferii portálního řečiště. Jde o běžný postup, který však bohužel nevede u všech pacientů k dostatečnému nárůstu velikosti jater. Proto byly hledány způsoby, které by navodily přijatelný nárůst jater pacientů, u kterých PVE nevyvolává dostatečnou odpověď. Jednou z možností je podání kmenových buněk. Jejich aplikace se provádí buď přes periferní větve portální žíly do kontralaterálního laloku jater, nejčastěji přes vena ileocolica po předchozí malé laparotomii v pravém podbřišku, nebo jsou uváděny i aplikace do periferních systémových žil s klasickou intravenózní infuzí. V roce 2011 byly publikovány první zkušenosti s ALPPS (associated partition liver and portal vein ligation for staged hepatectomy) (Lang et al., 2018, Schnitzbauer et al., 2012). Tato metoda spočívá ve dvou

základních krocích. V první fázi se provede podvaz pravé větve portální žíly. V dalším kroku jsou odděleny laterální segmenty levého laloku jater od 4. segmentu a pravé strany jater. Je však zachováno zásobení pravého laloku arteriální krví, které na krátkou dobu (asi 1 týden) postačí k udržení syntetické funkce jater. Během prvního týdne by mělo dojít k prudkému nárůstu FLRV s možností provedení resekce jater v krátkém odstupu od ALPPS. Tento způsob augmentace jater má své zastánce i odpůrce, kteří poukazují na vysokou morbiditu a mortalitu při tomto postupu (Bertens et al., 2015). Jedná se o techniku, která oproti aplikaci hematopoetických kmenových buněk způsobuje rychlejší akceleraci růstu jater. Je však více riziková a častěji vede ke komplikacím. Teprve po dalším experimentálním ověření a zkušenostech s touto inovativní technikou bude možné stanovit, zdali tento přístup bude aplikován v klinické praxi a jaké místo zaujme používání kmenových buněk.

Volumetrické metody

Jak již bylo uvedeno v přehledu problematiky, uplatňuje se při předoperačním i pooperačním měření objemu jater CT nebo MR jaterní volumetrie (Gotra et al., 2017, Chartrand et al., 2017). Analýza se provádí manuálně (Perandini et al., 2011, Pupulim et al., 2018, Suzuki et al., 2011), semiautomaticky (Cai et al., 2016, Gotra et al., 2017, Noschinski et al., 2015, Zhou et al., 2010) nebo automaticky (Hu et al., 2016, Wang et al., 2016) a uživatel má tedy na tomto hodnocení různý podíl s odlišným stupněm interakce při segmentaci dle typu zvolené metody.

V naší studii II bylo prokázáno výrazně rychlejší měření jaterních objemů pomocí automatické CT volumetrie (Obrázek 17).



Obrázek 17 - Příklad segmentace jater a vytvoření 3D rekonstrukce s barevným odlišením jednotlivých segmentů, cévních struktur a stanovením virtuální resekční linie jater v portálu Syngo.via (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo)

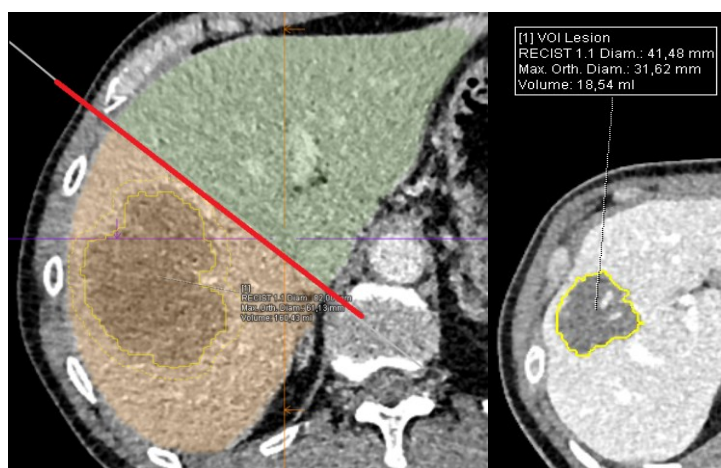
Při automatickém měření byly hodnoty naměřených objemů srovnatelné s manuální analýzou a statisticky významně spolu korelovaly. Jako zlatý standard pro srovnání byly stejně jako u ostatních autorů použity výsledky z manuální CT volumetrie (Cai et al., 2016, D'Onofrio et al., 2014, Noschinski et al., 2015). Ruční měření umožňuje precizní analýzu s dodržením přesného ohraničení mezi jaterním okrajem a mimojaterních tkání, je však značně časově náročnější. Také starší i recentní zahraniční literatura srovnávající manuální, semiautomatickou a automatickou metodu měření ukazuje významnou korelaci získaných výsledků mezi všemi způsoby měření (Hermoye et al., 2005, Suzuki et al., 2011,

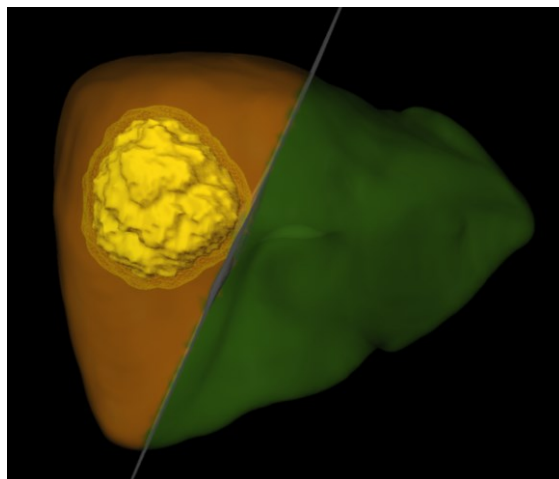
Yang et al., 2018). Pozitivní je naše zjištění, že kvalitní a v praxi použitelné výsledky lze získat nejen od zkušeného uživatele, ale také od méně zkušeného radiologa s krátkou praxí v oboru a bez získané postgraduální specializace. Při provádění volumetrií v rámci jednoho zdravotnického zařízení je vhodné ve spolupráci s chirurgy předem určit jasná pravidla měření při CT volumetrii. Je důležité stanovit, které struktury budou při měření zahrnuty do celkového objemu jater, zejména s ohledem na jaterní hilus a patologická ložiska v játrech. Při měření celých jater je z objemu žádoucí vynechat kmen a hlavní větve portální žíly a proximální úsek ductus choledochus a žlučník. Menší větve žlučvodů za normálních okolností nejsou viditelné. Většina autorů také preferuje odpočet nádorové hmoty od objemu jaterního parenchymu s odečtením TLV zahrnující i nádorové léze od celkového objemu nádorů (TuV - tumour volume) se získáním tzv. TFLV (total functional liver volume), což je celkový objem jaterního parenchymu bez nádorových ložisek. (TFLV = TLV - TuV) (Schindl et al., 2005). Především při větším počtu nádorových metastatických či primárních ložisek je při požadavku odečtení objemu nádorů od velikosti jater měření příliš zdlouhavé a složité, někdy až nemožné. Navíc metastázy způsobují patrně spíše kompresi parenchymu než jeho prorůstání, takže zahrnutí nádorové tkáně do celkových jaterních objemů nemusí mít významně negativní vliv na celkové výsledky. Jedná se o analogii nádorů mozku, kde metastáza vykazuje většinou expanzivní charakter růstu, naopak primární nádor (např. multiforní glioblastom) roste převážně infiltrativně.

Záleží také na velikosti a počtu nádorových ložisek v játrech. Při mnohočetných metastázách je přirozeně problematické určení celkového objemu nádorové (metastatické) tkáně nejen manuálně, ale i při použití programů pro automatickou či semiautomatickou identifikaci ložisek. Kromě velikosti a počtu ložisek jsou také důležité další charakteristiky, jako ohraničení ložiska a jeho kontrast oproti okolnímu jaternímu parenchymu. Při větším počtu málo kontrastních lézí software často nedokáže odlišit jednotlivá ložiska a konečné výsledky nejsou validní ani po zdlouhavých úpravách. V literatuře se nejčastěji objevují práce studující semiautomatické algoritmy (Keil et al., 2008, Moltz et al., 2009). Méně často lze v informačních zdrojích najít odkazy na čistě automatické segmentace jaterních ložisek (Ben-Cohen et al., 2015). Tyto metody vycházejí ze starších způsobu automatizovaného hledání plicních uzlů a patologických uzlin u lymfomů (Xu et al., 2011). Výsledky počítačem asistované (semiautomatické či

automatické) detekce a volumetrie jaterních metastáz jsou slibné a minimálně srovnatelné se standardní vizuální detekcí lékařem (Ben-Cohen et al., 2015).

Při srovnání našich výsledků měření automatického i manuálního FLRV se získaná data statisticky významně nelišila. Zatímco volumetrie celých jater je víceméně objektivní činnost, při které je arbitrární hranice analyzovaného útvaru dána okrajem jater, tak měření FLRV již může být významně ovlivněno subjektivním faktorem. Subjektivní hledisko spočívá v rozhodnutí uživatele, kde v játrech lokalizuje virtuální resekcční linii, pomocí které se rozdělí játra na dvě nestejně velké poloviny s analýzou velikosti FLRV. Jako velmi diskutabilní se ukazují některá obecná doporučení (Riberio et al., 2008, Vauthey et al., 2000) určující vzdálenosti (často např. 10 mm) virtuální resekcční linie od nádorového ložiska. To může být problematické, pokud se tumor nachází na pomezí chirurgického levého (tedy včetně segmentu S4) a pravého laloku. Díky tomu dochází k velké variabilitě umístění virtuální resekcční linie a výsledků měření mezi jednotlivými vyšetřujícími s rizikem vysoké míry subjektivity. Pro větší objektivitu lze navrhnout vedení virtuální resekcční linie vždy přes střední jaterní žílu a do popisu případně doplnit rozsah tumoru, který tuto linii překračuje. Konečné rozhodnutí o možnosti resekce provádí, po zhodnocení všech důležitých faktorů, vždy chirurg (Obrázek 18)





Obrázek 18 - Příklad volumetrie jater v portálu Syngo.via (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) se segmentací metastázy a určením virtuální resekcční linie

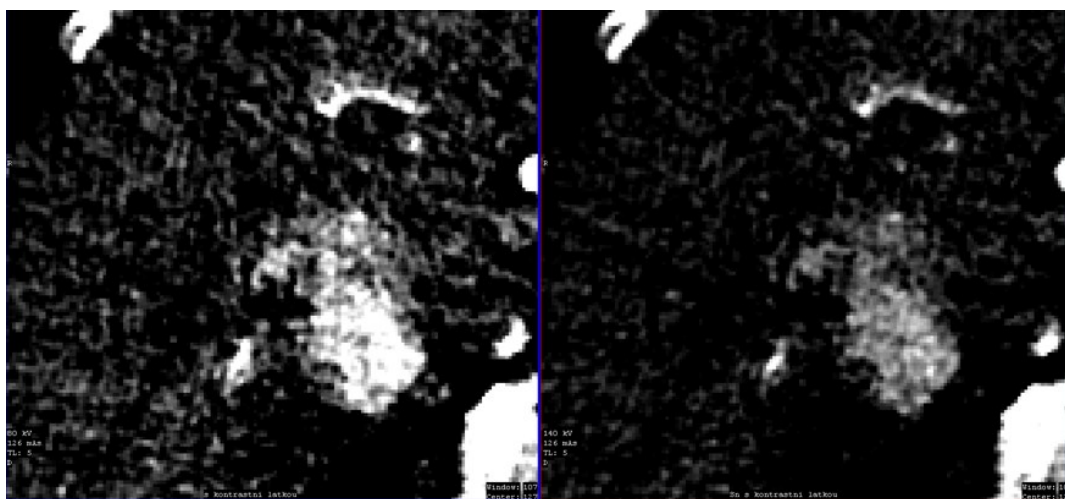
Jiná je situace, pokud je přítomná rozsáhlá nádorová infiltrace lobus quadratus a caudatus, která jednoznačně vylučuje ponechání těchto jaterních segmentů během resekce. Tito pacienti jsou jistě kandidáty chirurgické léčby pouze zřídka, nicméně v takovém případě lze za adekvátní způsob měření považovat analýzu objemu pouze laterálního sektoru obsahující postranní horní a dolní segment (S2 a S3) (Schindl et al., 2005).

U zdravých jater je za dostatečný objem FLRV považován 25 % z celkového objemu jater, někteří autoři udávají tuto hodnotu 20 % a jiní až kolem 30 % (Abdalla et al., 2001, Pamecha et al., 2009). Schindl a kol. udávají jako kritickou hodnotu 26,6 %, pod kterou se významně zvyšuje riziko pooperační jaterní insuficience (Schindl et al., 2005). U cirhózy či jinak poškozených jater (např. předchozí chemo či radioterapií) je za hraniční hodnotu objemu jater považován 40 % z celkového objemu. Mimo procentuální poměr FLRV k celým játrům, je také důležité absolutní číslo objemu jater, který zřejmě stejně dobře či lépe vyjadřuje funkční kapacitu (Furst et al., 2007).

U pacientů, kteří byli hodnoceni automatickou CT volumetrií, byly pro analýzu vyzkoušeny milimetrové či submilimetrové řezy (nejčastěji šíře 0,75 mm) a rekonstruované širší, nejčastěji 5 mm vrstvy (v několika případech 2 - 4 mm vrstvy). Při použití širších vrstev dochází při CT volumetrii oproti segmentaci jater pomocí tenkých

řezů přirozeně k mírnému podhodnocení skutečného objemu jaterního parenchymu. Správný objem jater tak více odpovídá analýze prostřednictvím tenkých dat. Rozdíly mezi výsledky se však podstatně neliší a nemají žádný klinický význam. Lze tedy vyloučit závislost v praxi použitelných výsledků na volbě standardně silných či tenkých vrstev při CT volumometrii jater. To je velmi důležité pro manuální volumetrii, při které se běžně používají široké řezy. Zpracování všech tenkých vrstev při ručně prováděné volumetrii, čítající v rozsahu jater desítky až stovky řezů, by vedlo k neúměrně dlouhému a pracnému procesu měření. Reinerova práce zkoumala význam šíře řezů na rozdíly v naměřeném objemu jater při použití 2 mm, 4 mm, 6 mm a 8 mm vrstev. Bylo zjištěno, že výsledky měření se statisticky významně liší pouze mezi 2 mm a 8 mm řezy (Reiner et al., 2009). To odpovídá našemu zjištění, že výsledné objemy z 1 mm a 5 mm řezů se statisticky významně neliší.

Při segmentaci jater, především při hodnocení periferních tepen i žil v játrech, může být přínosem akvizice dat s použitím duální energie záření a možností přesnějšího zobrazení drobných cév včetně těch, které zásobují jaterní nádory. Náběr dat s rozdílnou hladinou kilovoltů umožňuje získání obrazů s vyšším kontrastem zobrazení, a tím větší příležitost k hodnocení jemných cévních struktur jak ve zdravém parenchymu, tak v patologické nádorové tkáni (Obrázek 19).



Obrázek 19 - CT jater s akvizicí pomocí duální energie záření s viditelným větším kontrastem cév při použití 80 kVp (vlevo) oproti 140 kVp (vpravo). Na obou obrázcích je stejné okno zobrazení (W: 107 C: 127)

Zobrazení duální energií způsobuje větší rozdíly v atenuaci tumorů od zdravého jaterního parenchymu. Nižší voltáž je při CT vyšetření s různou energií rentgenových paprsků většinou na hladině 80 kVp. Vyšší použité napětí na druhé rentgence dvouzdrojového přístroje bývá na běžně užívané úrovni 120 - 140 kVp. Při použití duální energie záření jsou v obraze s nižším napětím také lépe diferencovatelná zejména hypervaskulární ložiska. Tento přínos je především u drobných nádorových lézí, která při standardním způsobu zobrazení nemusí být zřetelná. V jedné zahraniční studii byly u pacienta s uveálním melanomem srovnávány možnosti detekce drobných hypervaskularizovaných jaterních metastáz pomocí standardního monoenergetického CT vyšetření jater se zobrazením jater pomocí duální energie záření a také s digitální subtrakční angiografií. U hypervaskularizovaných metastáz byly oproti ostatním abdominálním tkáním zjištěny největší rozdíly v atenuaci, která byla v průměru asi o 25 HU vyšší při nižší (80 kVp) voltáži. Menší rozdíl byl v atenuaci jater a svalů (vyšší denzita okolo 10 resp. pouze 5 HU), naopak vyšší byly rozdíly (v rozmezí 20 - 30 HU) při zobrazení vzduchu a tuku a lumen břišní aorty (asi 33 HU), (Altenbernd et al., 2016).

Mimo CT volumetrie existují ještě další v praxi méně využívané možnosti zobrazovacích metod analýzy objemu jater. MR volumetrie má srovnatelné výsledky s CT volumetrií (Gloger et al., 2010, Chartrand et al., 2017, Masoumi et al., 2012). Také data z magnetické rezonance jater lze zpracovávat pomocí manuálních, semiautomatických nebo automatických aplikací. Rovněž automatická MR volumetrie výrazně šetří čas oproti ručnímu měření.

Jsou vyvíjeny různé matematické procesy, díky kterým dokáže software automaticky určit ohraničení jater oproti okolí. Zřejmě nejefektivnější je použití klasických "watershed" algoritmů k určení jaterních okrajů v kombinaci s algoritmy hlubokého učení, s deformačními a statistickými modely a pravděpodobnostní analýzou pomocí datových atlasů, při kterých se aplikace postupně zdokonaluje s narůstajícím počtem zpracovaných vyšetření (Huynh et al., 2017). Těchto algoritmů využívá také segmentační metoda graph cut, při které dochází postupnými kroky k extrakci jaterních voxelů od extrahepatálního břišního prostoru. Graph-cut metody umožňují interaktivní segmentaci, při které může

vyšetřující narozdíl od čistě automatické analýzy lépe řídit segmentační proces s větší možností kontroly konečných výsledků (Wu et al., 2016). Novým trendem v jaterní volumometrii je snaha o modelování mikrostruktury jater s mikrovaskularizací, které by dovolilo stanovit přesnou a hlavně skutečnou hranici jaterních segmentů, která většinou neodpovídá používaným klasifikačním schémátům. Pokud toto úsilí povede k pozitivním výsledkům, mohlo by být v budoucnosti možné určit u každého kandidáta resekce jater jeho ideální individuální resekční linii v játrech (Svobodová et al., 2015). Rozsáhlé studie jaterní mikrostruktury se slibnými výsledky probíhají v současnosti zejména na prasatech a hlodavcích. V humánní medicíně zůstává toto téma stále výzvou.

Jiné zobrazovací metody se při volumetrii prakticky neuplatňují. Existují práce dokazující možnost použití konvenčního ultrazvuku k relativně přesnému měření jaterních objemů. Subjektivita a horší reprodukovatelnost sonografie je však hlavní příčinou, že tato metoda z hlediska volumetrie jater patří minulosti (Lang et al., 1998, Oldhafer et al., 1999). Role ultrazvuku, i když ne definitivní, je zatím významná na poli preklinických studií na zvířatech, při kterých je jeho použití dostačující.

Kromě komerčních programů jako námi používaná Syngo.via, jsou na webu volně dostupné “opensource” systémy, které umožňují zpracování DICOM obrázků a provedení 3D rekonstrukcí se segmentací cévního zásobení jater a případně volumetrií jaterních objemů (Valeri et al., 2015). Podobně jako při neurochirurgických operacích, které běžně probíhají v navigačním režimu pomocí zobrazovacích metod, jsou pro jaterní chirurgii vyvíjeny nové navigační systémy umožňující během operace kontrolu prováděné resekce v navigačních systémech s použitím obrazů z CT či MR vyšetření (Peterhans et al., 2011).

Spektrum jaterních lézí stejně jako současné možnosti diagnostiky a léčby jaterních nádorů je značně široké. Není v silách jedné osoby ani oboru pojmout komplexně celou problematiku. Nutný je multidisciplinární přístup s účastí chirurga, gastroenterologa, onkologa a radiologa. Podobně jako v jiných odvětvích medicíny je vhodné v každém onkologickém centru vytváření jaterních týmů s pravidelným setkáváním v rámci jaterních vizit a indikačních seminářů. V ideálním případě by měl radiolog zastřešovat celý jaterní tým a koordinovat adekvátní péči o pacienta, zejména diagnostický proces, případně i léčbu.

5 Závěry

Tato práce potvrzuje velký význam hledání nových způsobů augmentace růstu jater před chirurgickou léčbou. Hematopoetické kmenové buňky jsou v této otázce velkým příslibem. U nádorů jater se v budoucnu jistě bude stále rozšiřovat počet pacientů, kteří budou schopni podstoupit bezpečnou a radikální resekci jater s nadějí na úplné vyléčení. Zároveň se jako pozitivní trend ukazuje vývoj nových výpočetních semiautomatických či již plně automatických aplikací v radiologické diagnostice. Jednou z nich je studovaná automatická CT volumetrie. V následující části jsou shrnuty závěry podle jednotlivých cílů obou studií v bodech.

Studie I

- Hematopoetické kmenové buňky spolu s PVE způsobují spolehlivější a větší nárůst FLRV oproti samotné PVE. Díky tomu je možné provést bezpečnou a radikální resekci u většího počtu pacientů s jaterním nádorem.
- Síla účinku hematopoetických kmenových buněk je závislá na zdroji, ze kterého pochází. HSC z periferní krve umožňují větší nárůst FLRV oproti kmenovým buňkám z kostní dřeně. Při využívání HSC je tak nutná pozornost při posouzení přínosu a rizika různých způsobů odběru s ohledem na účinek buněk podle místa původu.

Studie II

- Automatická CT volumetrie je rychlejší a srovnatelně přesná oproti manuální CT volumetrii. Významně šetří čas vyšetřujícího v rutinní praxi a usnadňuje analýzu jaterních nádorů, segmentů a cévního řečiště včetně určení polohy virtuální resekční linie.
- Při automatické i manuální CT volumetrii nebyla prokázána závislost časů měření a výsledných objemů na zkušenosti vyšetřujícího.

6 Literatura

- ABDALLA, E. K., HICKS, M. E. & VAUTHEY, J. N. 2001. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*, 88, 165-75.
- ADAM, R., WICHERTS, D. A., DE HAAS, R. J., CIACIO, O., LEVI, F., PAULE, B., DUCREUX, M., AZOULAY, D., BISMUTH, H. & CASTAING, D. 2009. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*, 27, 1829-35.
- AKGUL, O., CETINKAYA, E., ERSOZ, S. & TEZ, M. 2014. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*, 20, 6113-22.
- ALTENBERND, J., WETTER, A., FORSTING, M. & UMUTLU, L. 2016. Dual-energy CT of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol Open*, 3, 254-258.
- ANANTHAKRISHNAN, A., GOGINENI, V. & SAEIAN, K. 2006. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol*, 23, 47-63.
- ANASETTI, C., LOGAN, B. R., LEE, S. J., WALLER, E. K., WEISDORF, D. J., WINGARD, J. R., CUTLER, C. S., WESTERVELT, P., WOOLFREY, A., COUBAN, S., EHNINGER, G., JOHNSTON, L., MAZIARZ, R. T., PULSIPHER, M. A., PORTER, D. L., MINEISHI, S., MCCARTY, J. M., KHAN, S. P., ANDERLINI, P., BENSINGER, W. I., LEITMAN, S. F., ROWLEY, S. D., BREDESON, C., CARTER, S. L., HOROWITZ, M. M., CONFER, D. L., BLOOD & MARROW TRANSPLANT CLINICAL TRIALS, N. 2012. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*, 367, 1487-96.
- AUSTIN, T. W. & LAGASSE, E. 2003. Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells. *Mech Dev*, 120, 131-5.
- AZOULAY, D., CASTAING, D., SMAIL, A., ADAM, R., CAILLIEZ, V., LAURENT, A., LEMOINE, A. & BISMUTH, H. 2000. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 231, 480-6.
- BAJENARU, N., BALABAN, V., SAVULESCU, F., CAMPEANU, I. & PATRASCU, T. 2015. Hepatic hemangioma -review. *J Med Life*, 8 Spec Issue, 4-11.

- BAKOYIANNIS, A., DELIS, S., TRIANTOPOULOU, C. & DERVENIS, C. 2013. Rare cystic liver lesions: a diagnostic and managing challenge. *World J Gastroenterol*, 19, 7603-19.
- BEN-COHEN, A., KLANG, E., DIAMANT, I., ROZENDORN, N., AMITAI, M. M. & GREENSPAN, H. 2015. Automated method for detection and segmentation of liver metastatic lesions in follow-up CT examinations. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2, 034502.
- BERTENS, K. A., HAWEL, J., LUNG, K., BUAC, S., PINEDA-SOLIS, K. & HERNANDEZ-ALEJANDRO, R. 2015. ALPPS: challenging the concept of unresectability--a systematic review. *Int J Surg*, 13, 280-7.
- BEST, J., MANKA, P., SYN, W. K., DOLLE, L., VAN GRUNSVEN, L. A. & CANBAY, A. 2015. Role of liver progenitors in liver regeneration. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 4, 48-58.
- BISMUTH, H. 2013. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. *Ann Surg*, 257, 383-6.
- BOHATÁ, Š., PAVLÍK, T., CHLUMSKÁ, D. & VÁLEK, V. 2010. Přínos kontrastního ultrazvukového vyšetřenív diferenciální diagnostice ložiskových procesů jater. *Ces Radiol*, 64, 11-19.
- BOSMAN, F. T., CAMEIRO, F., HRUBAN, R. H. & THEISE, N. D. 2010. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- BUGIANESI, E. 2007. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis*, 11, 191-207, x-xi.
- CAI, W., HE, B., FAN, Y., FANG, C. & JIA, F. 2016. Comparison of liver volumetry on contrast-enhanced CT images: one semiautomatic and two automatic approaches. *J Appl Clin Med Phys*, 17, 118-127.
- CANEPA, M. C., QUARETTI, P., PEROTTI, C., VERCELLI, A., RADEMACHER, J., PELOSO, A., BARBIERI, L., FRANCHI, E., BRIANI, L., GASPARI, A., BRUGNATELLI, S., PEDRAZZOLI, P., DIONIGI, P. & MAESTRI, M. 2013. Autologous CD133+ cells augment the effect of portal embolization. *Minerva Chir*, 68, 163-8.

- CANTZ, T., SHARMA, A. D., JOCHHEIM-RICHTER, A., ARSENIIEV, L., KLEIN, C., MANN, M. P. & OTT, M. 2004. Reevaluation of bone marrow-derived cells as a source for hepatocyte regeneration. *Cell Transplant*, 13, 659-66.
- CASEIRO-ALVES, F., SECO, M. & BERNARDES, A. 2013. Liver Anatomy, Congenital Anomalies, and Normal Variants. In: HAMM, B. & ROS, P. R. (eds.) *Abdominal Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- CAVALCANTI DE, A. M. A. & MARTINS, C. 2013. History of liver anatomy: Mesopotamian liver clay models. *HPB (Oxford)*, 15, 322-3.
- CILLO, U., VITALE, A., GRIGOLETTO, F., FARINATI, F., BROLESE, A., ZANUS, G., NERI, D., BOCCAGNI, P., SRSEN, N., D'AMICO, F., CIARLEGLIO, F. A., BRIDDA, A. & D'AMICO, D. F. 2006. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*, 44, 723-31.
- CLIP 2000. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology*, 31, 840-5.
- COLAKOGLU, O., TASKIRAN, B., YAZICI, N., BUYRAC, Z. & UNSAL, B. 2005. Safety of biopsy in liver hemangiomas. *Turk J Gastroenterol*, 16, 220-3.
- COLLARDEAU-FRACHON, S. & SCOAZEC, J. Y. 2008. Vascular development and differentiation during human liver organogenesis. *Anat Rec (Hoboken)*, 291, 614-27.
- CRISTIANO, A., DIETRICH, A., SPINA, J. C., ARDILES, V. & DE SANTIBANES, E. 2014. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: current diagnosis and management. *Updates Surg*, 66, 9-21.
- ČERVINKOVÁ, Z. 2010. Funkce jater. In: EHRMANN, J. & HŮLEK, P. (eds.) *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing.
- ČIHÁK, R. 2002. *Anatomie : splanchnologia. 2*, Praha, Grada Publishing.
- D'ONOFRIO, M., DE ROBERTIS, R., DEMOZZI, E., CROSARA, S., CANESTRINI, S. & POZZI MUCELLI, R. 2014. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol*, 6, 62-71.
- DA MOTTA GIRARDI, D., CORREA, T. S., CROSARA TEIXEIRA, M. & DOS SANTOS FERNANDES, G. 2018. Hepatocellular Carcinoma: Review of Targeted and Immune Therapies. *J Gastrointest Cancer*, 49, 227-236.

- DAHLKE, M. H., POPP, F. C., BAHLMANN, F. H., ASELMANN, H., JAGER, M. D., NEIPP, M., PISO, P., KLEMPNAUER, J. & SCHLITT, H. J. 2003. Liver regeneration in a retrorsine/CCl4-induced acute liver failure model: do bone marrow-derived cells contribute? *J Hepatol*, 39, 365-73.
- DAUBER, W. 2007. *Feneisův obrazový slovník anatomie*, Praha, Grada Publishing.
- DE GRAAF, W., VAN DEN ESSCHERT, J. W., VAN LIENDEN, K. P. & VAN GULIK, T. M. 2009. Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem? *Ann Surg Oncol*, 16, 423-30.
- DOKMAK, S., FTERICHE, F. S., BORSCHIED, R., CAUCHY, F., FARGES, O. & BELGHITI, J. 2013. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB (Oxford)*, 15, 908-15.
- DURAS, P., ŠLAUF, F., NOVÁK, M., FERDA, J., SKALICKÝ, T., LIŠKA, V., SUTNAR, A. & TŘEŠKA, V. 2009. Transarteriální chemoembolizace jater pomocí částic uvolňujících léčivo - Naše zkušenosti. *Ces Radiol*, 63, 138-144.
- DUŠEK, L., MUŽÍK, J., KUBÁSEK, M., KOPTÍKOVÁ, J., ŽALOUĐÍK, J. & VYZULA, R. 2005. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]*. Masarykova univerzita. Available: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
- ECONOMOPOULOU, P., AGELAKI, S., PERISANIDIS, C., GIOTAKIS, E. I. & PSYRRI, A. 2016. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*, 27, 1675-85.
- EDGE, S. B. & COMPTON, C. C. 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17, 1471-4.
- EHRMANN, J. Jr. & AIGLOVÁ, E. 2010. Jaterní biopsie. In: EHRMANN, J. & HŮLEK, P. (eds.) *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing.
- EISENHAUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYER, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D. & VERWEIJ, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.

- ESREFOGLU, M. 2013. Role of stem cells in repair of liver injury: experimental and clinical benefit of transferred stem cells on liver failure. *World J Gastroenterol*, 19, 6757-73.
- ESTELLER, M. 2011. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*, 12, 861-74.
- FAUSTO, N. 2004. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology*, 39, 1477-87.
- FAUSTO, N., CAMPBELL, J. S. & RIEHLE, K. J. 2012. Liver regeneration. *J Hepatol*, 57, 692-4.
- FERDA, J., DURAS, P., TŘEŠKA, V., SKALICKÝ, T., ŠLAUF, F., MALÁN, A., HAVEL, J. & FÍNEK, J. 2014. Transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročasticemis 90-yttriem - První zkušenosti. *Ces Radiol*, 68, 85-96.
- FERDA, J., FERDOVÁ, E. & BAXA, J. 2016. Hybridní zobrazení jater a pankreatu pomocí PET/MR. *Ces Radiol*, 70, 219-227.
- FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., ERVIK, M., DIKSHIT, R., ESER, S., MATHERS, C., REBELO, M., PARKIN, D. M., FORMAN, D. & BRAY, F. 2013. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]*. [Online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available: <http://globocan.iarc.fr>.
- FOWLER, K. J., LINEHAN, D. C. & MENIAS, C. O. 2013. Colorectal liver metastases: state of the art imaging. *Ann Surg Oncol*, 20, 1185-93.
- FUJII, H., HIROSE, T., OE, S., YASUCHIKA, K., AZUMA, H., FUJIKAWA, T., NAGAO, M. & YAMAOKA, Y. 2002. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Hepatol*, 36, 653-9.
- FURST, G., SCHULTE AM ESCH, J., POLL, L. W., HOSCH, S. B., FRITZ, L. B., KLEIN, M., GODEHARDT, E., KRIEG, A., WECKER, B., STOLDT, V., STOCKSCHLADER, M., EISENBERGER, C. F., MODDER, U. & KNOEFEL, W. T. 2007. Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience. *Radiology*, 243, 171-9.
- GERMAIN, T., FAVELIER, S., CERCUEIL, J. P., DENYS, A., KRAUSE, D. & GUIU, B. 2014. Liver segmentation: practical tips. *Diagn Interv Imaging*, 95, 1003-16.

- GLOGER, O., KUHN, J., STANSKI, A., VOLZKE, H. & PULS, R. 2010. A fully automatic three-step liver segmentation method on LDA-based probability maps for multiple contrast MR images. *Magn Reson Imaging*, 28, 882-97.
- GOTRA, A., SIVAKUMARAN, L., CHARTRAND, G., VU, K. N., VANDENBROUCKE-MENU, F., KAUFFMANN, C., KADOURY, S., GALLIX, B., DE GUISE, J. A. & TANG, A. 2017. Liver segmentation: indications, techniques and future directions. *Insights Imaging*, 8, 377-392.
- GRAY, H. 2000. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com.
- HABERAL REYHAN, N. 2017. Liver Transplant for Nonhepatocellular Carcinoma Malignancy. *Exp Clin Transplant*, 15, 69-73.
- HANAHAN, D. & WEINBERG, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 646-74.
- HERMOYE, L., LAAMARI-AZJAL, I., CAO, Z., ANNET, L., LERUT, J., DAWANT, B. M. & VAN BEERS, B. E. 2005. Liver segmentation in living liver transplant donors: comparison of semiautomatic and manual methods. *Radiology*, 234, 171-8.
- HEYMSFIELD, S. B., FULENWIDER, T., NORDLINGER, B., BARLOW, R., SONES, P. & KUTNER, M. 1979. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med*, 90, 185-7.
- HO, D. W., LO, R. C., CHAN, L. K. & NG, I. O. 2016. Molecular Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 5, 290-302.
- HOLUBEC, L. Sen. a kol. 2004. *Kolorektální karcinom: Současné možnosti diagnostiky a léčby*, Praha, Grada Publishing a.s.
- HOUDEK, S., BUCHLER, T. & KINDLOVÁ, E. 2017. Souhrnné srovnání kriterií RECIST 1.1 a iRECIST pro hodnocení odpovědi na onkologickou léčbu solidních tumorů. *Klin Onkol*, 30, 32-39.
- HU, P., WU, F., PENG, J., LIANG, P. & KONG, D. 2016. Automatic 3D liver segmentation based on deep learning and globally optimized surface evolution. *Phys Med Biol*, 61, 8676-8698.
- HUITZIL-MELENDEZ, F. D., CAPANU, M., O'REILLY, E. M., DUFFY, A., GANSUKH, B., SALTZ, L. L. & ABOU-ALFA, G. K. 2010. Advanced

- hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol*, 28, 2889-95.
- HUYNH, H. T., KARADEMIR, I., OTO, A. & SUZUKI, K. 2014. Computerized liver volumetry on MRI by using 3D geodesic active contour segmentation. *AJR Am J Roentgenol*, 202, 152-9.
- HUYNH, H. T., LE-TRONG, N., BAO, P. T., OTO, A. & SUZUKI, K. 2017. Fully automated MR liver volumetry using watershed segmentation coupled with active contouring. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 12, 235-243.
- CHANG, C. M., YIN, W. Y., SU, Y. C., WEI, C. K., LEE, C. H., JUANG, S. Y., CHEN, Y. T., CHEN, J. C. & LEE, C. C. 2014. Preoperative risk score predicting 90-day mortality after liver resection in a population-based study. *Medicine (Baltimore)*, 93, e59.
- CHARTRAND, G., CRESSON, T., CHAV, R., GOTRA, A., TANG, A. & DE GUISE, J. A. 2017. Liver Segmentation on CT and MR Using Laplacian Mesh Optimization. *IEEE Trans Biomed Eng*, 64, 2110-2121.
- CHEN, H., SUN, Y., DONG, R., YANG, S., PAN, C., XIANG, D., MIAO, M. & JIAO, B. 2011. Mir-34a is upregulated during liver regeneration in rats and is associated with the suppression of hepatocyte proliferation. *PLoS One*, 6, e20238.
- CHEN, X., SONG, M., CHEN, W., DIMITROVA-SHUMKOVSKA, J., ZHAO, Y., CAO, Y., SONG, Y., YANG, W., WANG, F., XIANG, Y. & YANG, C. 2016. MicroRNA-21 Contributes to Liver Regeneration by Targeting PTEN. *Med Sci Monit*, 22, 83-91.
- CHORTI, A., BANGEAS, P., PAPA VRAMIDIS, T. S. & TSOULFAS, G. 2018. Role of MicroRNA in the Diagnosis and Therapy of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *Microrna*.
- IBIS, C., ALBAYRAK, D., SAHINER, T., SOYTAS, Y., GURTEKIN, B. & SIVRIKOZ, N. 2017. Value of Preoperative Indocyanine Green Clearance Test for Predicting Post-Hepatectomy Liver Failure in Noncirrhotic Patients. *Med Sci Monit*, 23, 4973-4980.
- JANG, Y. Y., COLLECTOR, M. I., BAYLIN, S. B., DIEHL, A. M. & SHARKIS, S. J. 2004. Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion. *Nat Cell Biol*, 6, 532-9.

- KANAZAWA, Y. & VERMA, I. M. 2003. Little evidence of bone marrow-derived hepatocytes in the replacement of injured liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 Suppl 1, 11850-3.
- KEIL, S., BEHRENDT, F. F., STANZEL, S., SUHLING, M., KOCH, A., BUBENZER, J., MUHLENBRUCH, G., MAHNKEN, A. H., GUNTHER, R. W. & DAS, M. 2008. Semi-automated measurement of hyperdense, hypodense and heterogeneous hepatic metastasis on standard MDCT slices. Comparison of semi-automated and manual measurement of RECIST and WHO criteria. *Eur Radiol*, 18, 2456-65.
- KEKIS, P. & KEKIS, B. 2006. Surgical Anatomy of the Liver. In: KARALIOTAS, C. C., BROELSCH, C. E. & HABIB, N. A. (eds.) *Liver and Biliary Tract Surgery: Embryological Anatomy to 3D-Imaging and Transplant Innovations*. Vienna: Springer Vienna.
- KHALIL, H. I., PATTERSON, S. A. & PANICEK, D. M. 2005. Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology*, 235, 872-8.
- KIM, H. J., KIM, C. Y., PARK, E. K., HUR, Y. H., KOH, Y. S., KIM, H. J. & CHO, C. K. 2015. Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *HPB (Oxford)*, 17, 159-67.
- KORČÁKOVÁ, E., MÍRKA, H., SKALICKÝ, T., TŘEŠKA, V., LIŠKA, V., BAXA, J., FERDOVÁ, E., NOVÁKOVÁ, M. & SKÁLA, V. 2015. Role peroperační ultrasonografie v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu-srovnání s výsledky předoperačních zobrazovacích vyšetření. *Ces Radiol*, 69, 37-41.
- L'HERMINÉ, C. 1985. Normal Hepatic Circulation — Anatomy and Physiology. *Radiology of Liver Circulation*. Dordrecht: Springer Netherlands.
- LANG, H., DE SANTIBANES, E., SCHLITT, H. J., MALAGO, M., VAN GULIK, T., MACHADO, M. A., JOVINE, E., HEINRICH, S., ETTORRE, G. M., CHAN, A., HERNANDEZ-ALEJANDRO, R., ROBLES CAMPOS, R., SANDSTROM, P., LINECKER, M. & CLAVIEN, P. A. 2018. 10th Anniversary of ALPPS-Lessons Learned and quo Vadis. *Ann Surg*.
- LANG, H., WOLF, G. K., PROKOP, M., WEIMANN, A., PICHLMAYR, R. & ZOLLER, W. G. 1998. Volumetrie umschriebener Leberveränderungen mit der 3-D-

- Sonographie im Vergleich zur 3-D-Computertomographie. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 115, 1478-80.
- LAUTT, W. W. 2007. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatol Res*, 37, 891-903.
- LAUTT, W. W. 2009. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease. *Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.
- LEHMANN, F., LACOMBE, D., THERASSE, P. & EGGERMONT, A. M. 2003. Integration of Translational Research in the European Organization for Research and Treatment of Cancer Research (EORTC) Clinical Trial Cooperative Group Mechanisms. *J Transl Med*, 1, 2.
- LEPORRIER, J., MAUREL, J., CHICHE, L., BARA, S., SEGOL, P. & LAUNOY, G. 2006. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 93, 465-74.
- LISKA, V., TRESKA, V., MIRKA, H., KOBR, J., SYKORA, R., SKALICKY, T., SUTNAR, A., BRUHA, J., FIALA, O., VYCITAL, O., CHLUMSKA, A., HOLUBEC, L., KORMUNDA, S., TREFIL, L., RACEK, J. & MATEJOVIC, M. 2012. Tumour necrosis factor-alpha stimulates liver regeneration in porcine model of partial portal vein ligation. *Hepatogastroenterology*, 59, 496-500.
- LIŠKA, V., SLOWIK, P., EGGENHOFER, E., TŘEŠKA, V., RENNER, P., POPP, F. C., MIRKA, H., KOBR, J., SÝKORA, R., SCHLITT, H. J., HOLUBEC, L., CHLUMSKÁ, A., SKALICKÝ, T., MATĚJOVIČ, M. & DAHLKE, M. H. 2009. Intraportal injection of porcine multipotent mesenchymal stromal cells augments liver regeneration after portal vein embolization. *In Vivo*, 23, 229-35.
- LIU, C. Y., CHEN, K. F. & CHEN, P. J. 2015. Treatment of Liver Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5, a021535.
- LIU, H. & ZHU, S. 2009. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg*, 197, 686-90.
- LODEWICK, T. M., ARNOLDUSSEN, C. W., LAHAYE, M. J., VAN MIERLO, K. M., NEUMANN, U. P., BEETS-TAN, R. G., DEJONG, C. H. & VAN DAM, R. M.

2016. Fast and accurate liver volumetry prior to hepatectomy. *HPB (Oxford)*, 18, 764-72.
- LOFFROY, R., FAVELIER, S., CHEVALLIER, O., ESTIVALET, L., GENSON, P. Y., POTTECHER, P., GEHIN, S., KRAUSE, D. & CERCUEIL, J. P. 2015. Preoperative portal vein embolization in liver cancer: indications, techniques and outcomes. *Quant Imaging Med Surg*, 5, 730-9.
- LUKE, J. J., FLAHERTY, K. T., RIBAS, A. & LONG, G. V. 2017. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*, 14, 463-482.
- MAO, S. A., GLORIOSO, J. M. & NYBERG, S. L. 2014. Liver regeneration. *Transl Res*, 163, 352-62.
- MASOUMI, H., BEHRAD, A., POURMINA, M. A. & ROOSTA, A. 2012. Automatic liver segmentation in MRI images using an iterative watershed algorithm and artificial neural network. *Biomedical Signal Processing and Control*, 7, 429-437.
- MEZHIR, J. J., FOURMAN, L. T., DO, R. K., DENTON, B., ALLEN, P. J., D'ANGELICA, M. I., DEMATTEO, R. P., FONG, Y. & JARNAGIN, W. R. 2013. Changes in the management of benign liver tumours: an analysis of 285 patients. *HPB (Oxford)*, 15, 156-63.
- MICHALOPOULOS, G. K. 2007. Liver regeneration. *J Cell Physiol*, 213, 286-300.
- MICHALOPOULOS, G. K. 2010. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol*, 176, 2-13.
- MILLER, A. B., HOOGSTRATEN, B., STAQUET, M. & WINKLER, A. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47, 207-14.
- MIN, S. J., JANG, H. J. & KIM, J. H. 2016. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget*, 7, 27848-54.
- MÍRKA, H., FERDA, J., JINDRA, P., STEINEROVÁ, K. & HEJDA, V. 2015. Kvantifikace jaterní steatózy a siderózy na 3T MR přístroji pomocí metod two-point dixon, multiecho dixon st2* relaxometrií a 1H MR spektroskopie ST2 relaxometrií. *Ces Radiol*, 69, 238-246.
- MÍRKA, H., FERDA, J., OHLÍDALOVÁ, K., FERDOVÁ, E., TŘEŠKA, V., LIŠKA, V., SKALICKÝ, T. & SUTNAR, A. 2008. Zobrazování jaterních nádorů po radiofrekvenční ablacii. *Ces Radiol*, 62, 51-59.

- MITTAL, S. & EL-SERAG, H. B. 2013. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*, 47 Suppl, S2-6.
- MOLTZ, J. H., BORNEMANN, L., KUHNIGK, J., DICKEN, V., PEITGEN, E., MEIER, S., BOLTE, H., FABEL, M., BAUKNECHT, H., HITTINGER, M., KIEBLING, A., PUSKEN, M. & PEITGEN, H. 2009. Advanced Segmentation Techniques for Lung Nodules, Liver Metastases, and Enlarged Lymph Nodes in CT Scans. *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing*, 3, 122-134.
- MOORE, M. A. S. 2013. Hematopoietic Stem Cells. In: LANZA, R., LANGER, R. & VACANTI, J. P. (eds.) *Principles of Tissue Engineering*. Elsevier Science.
- MRKLOVSKÝ, M., KLZO, L. & ŽIŽKA, J. 2011. Detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu pomocí magnetické rezonance s použitím hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA. *Ces Radiol*, 65, 256-265.
- MURAKAMI, T. & TSURUSAKI, M. 2014. Hypervascular benign and malignant liver tumors that require differentiation from hepatocellular carcinoma: key points of imaging diagnosis. *Liver Cancer*, 3, 85-96.
- NOSCHINSKI, L. E., MAIWALD, B., VOIGT, P., WILTBERGER, G., KAHN, T. & STUMPP, P. 2015. Validating New Software for Semiautomated Liver Volumetry - Better than Manual Measurement? *Rofo*, 187, 788-94.
- OKI, E., ANDO, K., NAKANISHI, R., SUGIYAMA, M., NAKASHIMA, Y., KUBO, N., KUDOU, K., SAEKI, H., NOZOE, T., EMI, Y. & MAEHARA, Y. 2018. Recent advances in treatment for colorectal liver metastasis. *Ann Gastroenterol Surg*, 2, 167-175.
- OKUDA, K., OHTSUKI, T., OBATA, H., TOMIMATSU, M., OKAZAKI, N., HASEGAWA, H., NAKAJIMA, Y. & OHNISHI, K. 1985. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*, 56, 918-28.
- OLDHAFFER, K. J., HOGEMANN, D., STAMM, G., RAAB, R., PEITGEN, H. O. & GALANSKI, M. 1999. Dreidimensionale (3-D) Visualisierung der Leber zur Planung erweiterter Leberresektionen. *Chirurg*, 70, 233-8.
- OLIVERIUS, M. 2010. Nádory a cysty jater. Infekční choroby jater. In: EHRMANN, J. & HŮLEK, P. (eds.) *Hepatologie*. Praha: Grada.

- PADHAN, R. K., DAS, P. & SHALIMAR 2015. Primary hepatic lymphoma. *Trop Gastroenterol*, 36, 14-20.
- PAGANO, D. & GRUTTADAURIA, S. 2014. Impact of future remnant liver volume on post-hepatectomy regeneration in non-cirrhotic livers. *Front Surg*, 1, 10.
- PAI, M., ZACHAROULIS, D., MILICEVIC, M. N., HELMY, S., JIAO, L. R., LEVICAR, N., TAIT, P., SCOTT, M., MARLEY, S. B., JESTICE, K., GLIBETIC, M., BANSI, D., KHAN, S. A., KYRIAKOU, D., ROUNTAS, C., THILLAINAYAGAM, A., NICHOLLS, J. P., JENSEN, S., APPERLEY, J. F., GORDON, M. Y. & HABIB, N. A. 2008. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 103, 1952-8.
- PAMECHA, V., LEVENE, A., GRILLO, F., WOODWARD, N., DHILLON, A. & DAVIDSON, B. R. 2009. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer*, 100, 617-22.
- PARADIS, V., YOUSSEF, N., DARGERRE, D., BA, N., BONVOUST, F., DESCHATRETTE, J. & BEDOSSA, P. 2001. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol*, 32, 327-32.
- PATEL, T. 2011. Cholangiocarcinoma--controversies and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8, 189-200.
- PECEN, L., TOPOLCAN, O., KOUKALOVA, H., NOVAK, J., SIROKY, P., ROUSAROVA, M., HOLUBEC, L., PIKNER, R. & SVOBODOVA, S. 2000. Epidemiology of colorectal carcinoma in the Czech Republic. *J Tumor Marker Oncology*, 15, 55-56.
- PENG, Y., QI, X. & GUO, X. 2016. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*, 95, e2877.
- PERANDINI, S., FACCIOLI, N., INAMA, M. & POZZI MUCELLI, R. 2011. Freehand liver volumetry by using an electromagnetic pen tablet: accuracy, precision, and rapidity. *J Digit Imaging*, 24, 360-5.
- PEREYRA, D. & STARLINGER, P. 2018. Shaping the future of liver surgery: Implementation of experimental insights into liver regeneration. *Eur Surg*, 50, 132-136.

- PETERHANS, M., VOM BERG, A., DAGON, B., INDERBITZIN, D., BAUR, C., CANDINAS, D. & WEBER, S. 2011. A navigation system for open liver surgery: design, workflow and first clinical applications. *Int J Med Robot*, 7, 7-16.
- PETROVICKÝ, P. 2001. *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. II. svazek. Orgány a cévy*, Martin, Osveta.
- PUPULIM, L. F., RONOT, M., PARADIS, V., CHEMOUNY, S. & VILGRAIN, V. 2018. Volumetric measurement of hepatic tumors: Accuracy of manual contouring using CT with volumetric pathology as the reference method. *Diagn Interv Imaging*, 99, 83-89.
- REINER, C. S., KARLO, C., PETROWSKY, H., MARINCEK, B., WEISHAUPT, D. & FRAUENFELDER, T. 2009. Preoperative liver volumetry: how does the slice thickness influence the multidetector computed tomography- and magnetic resonance-liver volume measurements? *J Comput Assist Tomogr*, 33, 390-7.
- RIBERO, D., CHUN, Y. S. & VAUTHEY, J. N. 2008. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol*, 25, 104-9.
- RICKE, J. & WUST, P. 2011. Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. *Semin Radiat Oncol*, 21, 287-93.
- SADLER, T. W. 2015. *Langman's Medical Embryology*, Wolters Kluwer.
- SAITO, T., TOMITA, K., HAGA, H., OKUMOTO, K. & UENO, Y. 2013. Bone marrow cell-based regenerative therapy for liver cirrhosis. *World J Methodol*, 3, 65-9.
- SALEM, A. I. & WINSLOW, E. R. 2017. Current technical aspects of oncological hepatic surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 16, 147-154.
- SANYAL, A. J., YOON, S. K. & LENCIONI, R. 2010. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist*, 15 Suppl 4, 14-22.
- SARDARO, A., BARDOSCIA, L., PETRUZZELLI, M. F. & PORTALURI, M. 2014. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev*, 8, 259.
- SELL, S. & LEFFERT, H. L. 2008. Liver cancer stem cells. *J Clin Oncol*, 26, 2800-5.
- SEYMOUR, L., BOGAERTS, J., PERRONE, A., FORD, R., SCHWARTZ, L. H., MANDREKAR, S., LIN, N. U., LITIERE, S., DANCEY, J., CHEN, A., HODI, F. S., THERASSE, P., HOEKSTRA, O. S., SHANKAR, L. K., WOLCHOK, J. D., BALLINGER, M., CARAMELLA, C., DE VRIES, E. G. & GROUP, R. W. 2017.

- iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*, 18, e143-e152.
- SHI, J. H. & LINE, P. D. 2014. Effect of liver regeneration on malignant hepatic tumors. *World J Gastroenterol*, 20, 16167-77.
- SCHINDL, M. J., REDHEAD, D. N., FEARON, K. C., GARDEN, O. J., WIGMORE, S. J., EDINBURGH LIVER, S. & TRANSPLANTATION EXPERIMENTAL RESEARCH, G. 2005. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*, 54, 289-96.
- SCHNITZBAUER, A. A., LANG, S. A., GOESSMANN, H., NADALIN, S., BAUMGART, J., FARKAS, S. A., FICHTNER-FEIGL, S., LORF, T., GORALCYK, A., HORBELT, R., KROEMER, A., LOSS, M., RUMMELE, P., SCHERER, M. N., PADBERG, W., KONIGSRAINER, A., LANG, H., OBED, A. & SCHLITT, H. J. 2012. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*, 255, 405-14.
- SCHULTE AM ESCH, J., KNOEFEL, W. T., KLEIN, M., GHODSIZAD, A., FUERST, G., POLL, L. W., PIECHACZEK, C., BURCHARDT, E. R., FEIFEL, N., STOLDT, V., STOCKSCHLADER, M., STOECKLEIN, N., TUSTAS, R. Y., EISENBERGER, C. F., PEIPER, M., HAUSSINGER, D. & HOSCH, S. B. 2005. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells*, 23, 463-70.
- SCHULTE AM ESCH, J., SCHMELZLE, M., FURST, G., ROBSON, S. C., KRIEG, A., DUHME, C., TUSTAS, R. Y., ALEXANDER, A., KLEIN, H. M., TOPP, S. A., BODE, J. G., HAUSSINGER, D., EISENBERGER, C. F. & KNOEFEL, W. T. 2012. Infusion of CD133+ bone marrow-derived stem cells after selective portal vein embolization enhances functional hepatic reserves after extended right hepatectomy: a retrospective single-center study. *Ann Surg*, 255, 79-85.
- SIBULESKY, L. 2013. Normal liver anatomy. *Clinical Liver Disease*, 2, S1-S3.
- SOLER, L., MUTTER, D., PESSAUX, P. & MARESCAUX, J. 2015. Patient specific anatomy: the new area of anatomy based on computer science illustrated on liver. *J Vis Surg*, 1, 21.

- STŘÍTESKÝ, J. 2007. Nemoci jater a žlučových cest. In: POVÝŠIL, C. & ŠTEINER, I. (eds.) *Speciální patologie*. 2. vydání ed. Praha: Grada Publishing.
- SUZUKI, K., EPSTEIN, M. L., KOHLBRENNER, R., GARG, S., HORI, M., OTO, A. & BARON, R. L. 2011. Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *AJR Am J Roentgenol*, 197, W706-12.
- SVOBODOVÁ, M., JIŘÍK, M., VČELÁK, P., LUKEŠ, V., RYBA, T., HOŠEK, P., BAJCUROVÁ, K., LUDVÍK, J., MÍRKA, H., TONAR, Z., TŘEŠKA, V. & LIŠKA, V. 2015. Software LISA – virtuální resekce jater pro urychlení a usnadnění předoperačního plánování. *Rozhl Chir*, 94, 485-490.
- SYDOR, S., GU, Y., SCHLATTJAN, M., BECHMANN, L. P., RAUEN, U., BEST, J., PAUL, A., BABA, H. A., SOWA, J. P., GERKEN, G. & CANBAY, A. 2013. Steatosis does not impair liver regeneration after partial hepatectomy. *Lab Invest*, 93, 20-30.
- TAKI-ELDIN, A., ZHOU, L., XIE, H. Y. & ZHENG, S. S. 2012. Liver regeneration after liver transplantation. *Eur Surg Res*, 48, 139-53.
- TAMAKI, N., KUROSAKI, M., MATSUDA, S., MURAOKA, M., YASUI, Y., SUZUKI, S., HOSOKAWA, T., UEDA, K., TSUCHIYA, K., NAKANISHI, H., ITAKURA, J., TAKAHASHI, Y., ASAHINA, Y. & IZUMI, N. 2014. Non-invasive prediction of hepatocellular carcinoma development using serum fibrosis marker in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol*, 49, 1495-503.
- THE INTERNATIONAL CONSENSUS GROUP FOR HEPATOCELLULAR FOR NEOPLASIA 2009. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*, 49, 658-64.
- THERASSE, P., ARBUCK, S. G., EISENHAEUER, E. A., WANDERS, J., KAPLAN, R. S., RUBINSTEIN, L., VERWEIJ, J., VAN GLABBEKE, M., VAN OOSTEROM, A. T., CHRISTIAN, M. C. & GWYTHYER, S. G. 2000. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 92, 205-16.

- THORGEIRSSON, S. S. & GRISHAM, J. W. 2006. Hematopoietic cells as hepatocyte stem cells: a critical review of the evidence. *Hepatology*, 43, 2-8.
- TOMÁŠEK, J., PRÁŠEK, J., KISS, I., HUSOVÁ, L. & PODHOREC, J. 2012. Hodnocení jaterní funkce v onkologické praxi. *Klin Onkol*, 25, 427-433.
- TOYODA, H., KUMADA, T., TADA, T., SONE, Y., KANEOKA, Y. & MAEDA, A. 2015. Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC. *Liver Cancer*, 4, 126-36.
- TŘEŠKA, V. 2016. Methods to Increase Future Liver Remnant Volume in Patients with Primarily Unresectable Colorectal Liver Metastases: Current State and Future Perspectives. *Anticancer Res*, 36, 2065-71.
- TŘEŠKA, V., LIŠKA, V., FICHTL, J., LYSÁK, D., MÍRKA, H., BRŮHA, J., DURAS, P., TŘEŠKOVÁ, I., NÁHLIK, J., ŠIMÁNEK, V. & TOPOLČAN, O. 2014. Portal vein embolisation with application of haematopoietic stem cells in patients with primarily or non-resectable colorectal liver metastases. *Anticancer Res*, 34, 7279-85.
- TŘEŠKA, V., SKALICKÝ, T., SUTNAR, A., LIŠKA, V., FICHTL, J., KINKOROVÁ, J., VACHTOVÁ, M. & NARŠANSKÁ, A. 2013. Prognostic importance of some clinical and therapeutic factors for the effect of portal vein embolization in patients with primarily inoperable colorectal liver metastases. *Arch Med Sci*, 9, 47-54.
- UBINK, I., JONGEN, J. M. J., NIJKAMP, M. W., MEIJER, E. F. J., VELLINGA, T. T., VAN HILLEGERSBERG, R., MOLENAAR, I. Q., BOREL RINKES, I. H. M. & HAGENDOORN, J. 2016. Surgical and Oncologic Outcomes After Major Liver Surgery and Extended Hemihepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer*, 15, e193-e198.
- UNGERMANN, L., ELIÁŠ, P., RYŠKA, P., MICHL, A., ŽIŽKA, J. & KLZO, L. 2009. Dynamická kontrastní ultrasonografie jater. *Ces Radiol*, 63, 34-41.
- VÁLEK, V., KALA, Z., KISS, I. & KOLEKTIV. 2006. *Maligní ložiskové procesy jater: Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod*, Praha, Grada Publishing.
- VALERI, G., MAZZA, F. A., MAGGI, S., ARAMINI, D., LA RICCIA, L., MAZZONI, G. & GIOVAGNONI, A. 2015. Open source software in a practical approach for post processing of radiologic images. *Radiol Med*, 120, 309-23.

- VAN EYKEN, P., SCIOT, R., CALLEA, F., VAN DER STEEN, K., MOERMAN, P. & DESMET, V. J. 1988. The development of the intrahepatic bile ducts in man: a keratin-immunohistochemical study. *Hepatology*, 8, 1586-95.
- VATANDOUST, S., PRICE, T. J. & KARAPETIS, C. S. 2015. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol*, 21, 11767-76.
- VAUTHEY, J. N., CHAOUI, A., DO, K. A., BILIMORIA, M. M., FENSTERMACHER, M. J., CHARNSANGAVEJ, C., HICKS, M., ALSFASSER, G., LAUWERS, G., HAWKINS, I. F. & CARIDI, J. 2000. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*, 127, 512-9.
- VERHULST, S., BEST, J., VAN GRUNSVEN, L. A. & DOLLE, L. 2015. Advances in hepatic stem/progenitor cell biology. *Excli j*, 14, 33-47.
- VIETTI VIOLI, N., DURAN, R., GUIU, B., CERCUEIL, J. P., AUBE, C., DIGKLIA, A., PACHE, I., DELTENRE, P., KNEBEL, J. F. & DENYS, A. 2018. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 3, 317-325.
- VILGRAIN, V., LAGADEC, M. & RNOT, M. 2016. Pitfalls in Liver Imaging. *Radiology*, 278, 34-51.
- VINCENZI, B., DI MAIO, M., SILLETTA, M., D'ONOFRIO, L., SPOTO, C., PICCIRILLO, M. C., DANIELE, G., COMITO, F., MACI, E., BRONTE, G., RUSSO, A., SANTINI, D., PERRONE, F. & TONINI, G. 2015. Prognostic Relevance of Objective Response According to EASL Criteria and mRECIST Criteria in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Loco-Regional Therapies: A Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One*, 10, e0133488.
- VÍTEK, L. 2010. Laboratorní vyšetřovací metody. In: EHRMANN, J. & HŮLEK, P. (eds.) *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing.
- VOLLMAR, B. & MENGER, M. D. 2009. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev*, 89, 1269-339.
- WANG, J., CHENG, Y., GUO, C., WANG, Y. & TAMURA, S. 2016. Shape-intensity prior level set combining probabilistic atlas and probability map constrains for

- automatic liver segmentation from abdominal CT images. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 11, 817-26.
- WILLIAMSON, J. M., THAIRU, N., KATSOULAS, N., STAMP, G., AHMAD, R., DUPOTET, E., LEVICAR, N., GORDON, M., STEBBING, J., HABIB, N. A. & JIAO, L. R. 2010. Impact of portal vein embolization on expression of cancer stem cell markers in regenerated liver and colorectal liver metastases. *Scand J Gastroenterol*, 45, 1472-9.
- WONG, H., DESSER, T. S. & JEFFREY, R. B. 2008. Transient Hepatic Attenuation Differences in Computed Tomography from Extrahepatic Portal Vein Compression. *Radiol Case Rep*, 3, 113.
- WU, W., ZHOU, Z., WU, S. & ZHANG, Y. 2016. Automatic Liver Segmentation on Volumetric CT Images Using Supervoxel-Based Graph Cuts. *Comput Math Methods Med*, 2016, 9093721.
- XU, F., JIN, T., ZHU, Y. & DAI, C. 2018. Immune checkpoint therapy in liver cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 37, 110.
- XU, J., GREENSPAN, H., NAPEL, S. & RUBIN, D. L. 2011. Automated temporal tracking and segmentation of lymphoma on serial CT examinations. *Med Phys*, 38, 5879-86.
- YANG, X., YANG, J. D., LEE, S., HWANG, H. P., AHN, S., YU, H. C. & YOU, H. 2018. Estimation of Standard Liver Volume Using CT Volume, Body Composition, and Abdominal Geometry Measurements. *Yonsei Med J*, 59, 546-553.
- YUAN, Q., LOYA, K., RANI, B., MOBUS, S., BALAKRISHNAN, A., LAMLE, J., CATHOMEN, T., VOGEL, A., MANNING, M. P., OTT, M., CANTZ, T. & SHARMA, A. D. 2013. MicroRNA-221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology*, 57, 299-310.
- ZENDER, L. & MALEK, N. P. 2016. [Diagnostics and treatment of cholangiocellular carcinoma]. *Internist (Berl)*, 57, 1191-1205.
- ZHOU, J. Y., WONG, D. W., DING, F., VENKATESH, S. K., TIAN, Q., QI, Y. Y., XIONG, W., LIU, J. J. & LEOW, W. K. 2010. Liver tumour segmentation using contrast-enhanced multi-detector CT data: performance benchmarking of three semiautomated methods. *Eur Radiol*, 20, 1738-48.