

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Filosofie a dějiny přírodních věd



MUDr. Jan Hrudka

Nádory v dějinném a kulturním kontextu v novověku

Tumours in historical and social context in the modern period

Disertační práce

Školitel / Supervisor: Prof. RNDr. Stanislav Komárek, Dr.

Praha, 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 22. 02. 2017

Podpis

Poděkování:

Chtěl bych na začátku své doktorské disertační práce srdečně a hluboce poděkovat všem, bez kterých by tato nebyla vznikla, tedy v první řadě svému školiteli Stanislavu Komárkovi za inspiraci, cenné rady, otevřenost a povzbuzení do práce. Chci také poděkovat Antonu Markošovi, který mi zprostředkoval kontakt se Stanislavem Komárkem a díky kterému jsem vůbec své doktorské studium na katedře začal. Chci velmi poděkovat své rodině, manželce Hedvice a dětem za trpělivost, podporu a shovívavost během dlouhých hodin, a dní, které jsem práci věnoval. Dále bych rád poděkoval Vojtěchovi Hladkému, Jiřímu Kloudovi a Tereze Liepoldové kteří mi poskytli cenné konzultace a inspiraci jejich výzkumnými projekty.

OBSAH:

SHRNUTÍ:	7
SUMMARY:	8
1. ÚVOD, CÍL PRÁCE A METODIKA	9
2. NÁDORY – DEFINICE A CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI PODLE SOUČASNÉ BIOLOGIE	13
2.1. OBECNÉ CHARAKTERISTIKY	13
2.2. MOLEKULÁRNÍ PODSTATA VZNIKU NÁDORŮ PODLE SOUČASNÉ BIOLOGIE	15
2.3. MECHANISMY INVAZE A METASTAZOVÁNÍ NÁDORŮ	18
2.4. ZHOUBNÉ NÁDORY U OBRATLOVCŮ	21
2.5. DRUHY NÁDORŮ	23
2.6. PODOBNOST NÁDORŮ S NĚKTERÝMI ORGANISMY A CHOROBAMI, ONTOLOGICKÝ STATUS	25
3. MALÉ DĚJINY LÉKAŘSKÉ ONKOLOGIE	28
3.1. PRAVĚK, STAROVĚK A STŘEDOVĚK	29
3.2. NOVOVĚK.....	31
3.2.1. <i>Henri François Le Dran</i>	31
3.2.2. <i>Giovanni Battista Morgagni</i>	35
3.2.3. <i>John Hunter</i>	52
3.2.4. <i>Mattheew Baillie</i>	60
3.3. MIKROSKOPICKÉ ZKOUMÁNÍ V 19. STOLETÍ	71
3.3.1. <i>Johannes Peter Müller</i>	72
3.3.3. <i>Julius Vogel</i>	83
3.3.4. <i>Hermann Lebert</i>	88
3.3.5. <i>Rudolf Virchow</i>	93
3.3.5.1. Rudolf Virchow, život a dílo	93
3.3.5.2. Virchow a nádory	96
3.3.5.3. Virchowovi současníci, názoroví oponenti	106
3.3.5.4. Virchowovy sociální paralely	110
3.4. STRUČNÝ PŘEHLED VÝVOJE ONKOLOGIE PO VIRCHOWOVI.....	110
3.4.1. <i>Walther Flemming</i>	110
3.4.2. <i>David Paul von Hansemann</i>	111
3.4.3. <i>Theodor Boveri</i>	111
3.4.4. <i>Peyton Rous</i>	114
3.4.5. <i>Carl Nordling</i>	115
3.4.6. <i>Revoluce v léčbě - chirurgie</i>	115
3.4.7. <i>Terapeutická revoluce – záření a protinádorová chemoterapie</i>	117
3.5. MALÉ DĚJINY ONKOLOGIE – NÁDORY V KONTEXTU DĚJIN MEDICÍNY – SHRNUTÍ, DISKUSE	119
3.5.1. <i>Shrnutí vývoje onkologie od antiky do 19. století</i>	119
3.5.2. <i>Posun od humoralismu k celularismu, interpretace</i>	131

3.5.3. Sociální analogie nádorového bujení.....	134
4. MOŽNÉ SMĚRY DALŠÍHO VÝVOJE. HOLISMUS, PSYCHOSOMATIKA.....	138
4.1. POSITIVISMUS VERSUS HOLISMUS	138
4.2. JE NÁDOR NĚCO KVALITATIVNĚ NOVÉHO?.....	145
4.3. CO JSOU TO VLASTNĚ ZHOUBNÉ NÁDORY?.....	147
5. LITERATURA.....	150
6. OBRAZOVÁ PŘÍLOHA.....	166
OBR. 1.....	166
OBR. 2.....	167
OBR. 3.....	168
OBR. 4.....	169
OBR. 5.....	170
OBR. 6.....	171
OBR. 7.....	172
OBR. 8.....	173
OBR. 9.....	174

SHRNUTÍ:

Disertační práce *Nádory v dějinném a kulturním kontextu v novověku* je snahou popsat proměnu smýšlení lékařů v novověku, kdy se přírodověda a medicína odklání od antického modelu humorální patologie, která vykládá všechny choroby jako nerovnováhu tělesných šťáv, k patologické anatomii a experimentální fyziologii. V patologicko-anatomickém přístupu pak útroby nemocného přestávají být „projekčním plátnem“, ale přímo „dějištěm“ choroby. Tento posun lze nazvat jako odklon od *humoralismu* k *lokalismu* či *ontologismu*, kdy nemoc není pouze odchylným množstvím nějaké přirozené šťávy, ale novou originální entitou. Touto změnou prochází i chápání nádorových onemocnění.

Místo antického pojetí nádorů jako sraženiny černé žluče se v 19. století etabluje buněčná teorie. Tato teorie nádory pojímá jako masu nadměrně se dělících buněk, která nepodléhá regulacím organismu, je jím však vyživována, aniž by odpovídala jeho potřebám, tedy, zpravidla mu škodí.

Disertační práce pak zkoumá zejména autory, díla, ideové pozadí a podmínky, ve kterých se tato změna odehrála. Jedná se o práci spíše *mikrohistorickou*, která analyzuje klíčové spisy slavných evropských lékařů 18. a 19. století, ve kterých se popsaná změna paradigmatu odehrála. To, co v myslích lékařů vedlo ke změně názoru na nádory, je analyzováno z pozice současné evropské medicíny. Práce pak klade otázky a analyzuje možné příčiny této změny názoru.

Závěrem zkoumání práce velikánů evropského lékařství jsou pak dvě hlavní příčiny chápání nádorů jako samostatné parazitické entity. Jednou příčinou je příklon k systematickému pěstování patologické anatomie v pitevnách, spolu s rozvojem světelné mikroskopie a histologického bádání. Druhou příčinou jsou pak zejména změny evropské společnosti v 19. století, kdy se absolutistické státy mění v občanské společnosti a evokují tak představu organismu jako „buněčného státu“, tedy sumy spolupracujících jednotek vedoucích život individuální i celkový. Aplikace této ideje na nádory jsou pak v kontextu dějin 19. a 20. století zřejmé.

SUMMARY:

The PhD thesis called *Tumours in historical and social context in the modern period* is an attempt to describe a change of medical thinking in modern period; science and medicine turns from antique humoral pathology, explaining all diseases as an imbalance of the four body humours, to pathological anatomy and experimental physiology. In the point of view of pathological anatomy, the viscera of diseased person are no more “screen” or “mirror” of the disease, but it becomes directly the “stage” or “theatre” of the acting disease. This shift in the thought may be labelled as movement from *humoralism* to *localism* or *ontologism*; the disease isn't just abnormal amount of some natural juice any more, but becomes new original entity. This change undergoes the understanding of tumours and cancerous disease as well.

Instead of antique understanding tumours as precipitates of black bile, the cell theory occurs in the 19th century. This theory explains tumours as a mass of cells undergoing excessive proliferation, escaping the influence of organic regulation. This mass is usually nourished by the organism without satisfying its needs, thus, it is usually harmful for the body.

This thesis analyses especially authors, writings, ideological background and conditions underlying this paradigmatic shift. It is rather a *microhistorical* thesis, studying main paradigm changing works of famous European physicians in 18th and 19th century. The ideas leading to paradigmatic shift or switch are analysed from the point of view of present western medicine. The thesis asks questions and asks about possible causes of this turn of thought.

As results of the great medical works examination, there were two leading causes of understanding tumours as autonomic parasitic entities. One was the inclination to systematic research in pathological anatomy at autopsy halls, in the line with development of light microscopy and of histological inquiry. The other cause was particularly the social change in the Europe of the 19th century. The absolutistic monarchies underwent change into citizen society; this turn implied the concept of organism as “cell state”, it means a sum of collaborating units living individual and shared life. The tumour application of this idea is obvious in context of the history of 19th and 20th century.

1. ÚVOD, CÍL PRÁCE A METODIKA

Příčinou rozhodnutí vytvořit práci s názvem “Nádorová onemocnění v dějinném a kulturním kontextu” byl můj dlouhodobý zájem o pohled na medicínu a na tělo člověka “osvobozenýma očima”; tedy, fascinuje mě pokus vžít se do role archaického lékaře, ranhojiče či šamana a hledět na příběh a tělo nemocného jako na fenomén. Myslím tím pokus představit si, co se dělo v hlavě tohoto lékaře, když poslouchal pacientovo líčení bolesti, pozoroval jeho kašel, krev v moči či jiné příznaky a neměl přitom prakticky žádné současné poznatky o anatomii a fyziologii lidského těla. Zároveň však těmito poznatky nebyl ve svém vnímání zatížen a jeho pohled byl otevřený rozmanitým názorům a interpretacím.

Dokud však tento lékař nepřekonal estetické a etické zábrany a poté, co špatně stonající nemocný zemřel, nevezal do ruky nůž a tělo zemřelého neotevřel, bylo snad hlavní lékařovou schopností určit prognózu, zda se nemocnému povede dobře a uzdraví se, nebo zda zemře. Touto schopností vynikala antika. Prognózu pak bylo možné nazírat jako důležitější část lékařova úsudku než diagnózu, tedy, určení “druhu” nemoci. Vzhledem k tomu, že lékař a nemocný pozorovali tělo pouze zvenčí a mohli popisovat některé fyzikální a chemické jevy dostupné zevnímu pozorovateli (teplota, pot, pach, barva výměšků apod.), byly “druhy” nemocí tříděny na základě těchto jevů a jejich časové posloupnosti – např. horečka třídenní a čtyřdenní, žloutenka apod. Co do vnitřní podstaty těchto chorob, jednalo se při jejich interpretaci o ve svém druhu jednu velkou spekulaci – přelévající se šťávy uvnitř těla nikdo nepozoroval.

V novověku pak lékaři vzali do rukou nože a začali zemřelé zkoumat zevnitř – podle úhlu pohledu buď sebrali odvalu, nebo odhodili skrupule. Pitvu můžeme nazírat buď jako osvícenou vzpouru proti tmářskému církevnímu zákazmu, která položila základy medicíny přinášející prospěch mnoha nemocným – “mrtvému přeci může být jedno, co je s jeho tělem, když už je mrtvý”; nebo jako obscénní zvrácenost, kdy mrtvého místo svatého pokoje rozstříháme na kousky. Ať tak či tak, pitvajícím zažívá při pohledu na útroby zemřelého zážitek nového druhu – vidí abnormální vlastnosti těchto útroby, které běžně v lidském těle nevidá – např. změnu barvy, velikosti, konzistence, homogenity apod. Dále může vidět tekutiny, plyny či pevné útvary, které do obvyklé kompozice útroby nepatří a mohou mít souvislost s potížemi, které měl nemocný zaživa. Je třeba říci, že rozdělení rolí lékaře ošetřujícího a pitvajícího je poměrně pozdní a v období, kterým se zabývá značná část této práce, splývaly.

Tak tedy lékaři při pitvě spatřili v útrobách nemocných různé abnormální útvary – hnisavé abscesy, tuberkulózní uzly, syfilitická gummata a také různé nádory. Přístup, kdy jsou tyto fyzicky patrné útvary nazírány jako substrát, podstata a sídlo choroby, nazývá historie medicíny někdy ontologickým nebo lokalistickým přístupem.

Zmapování cesty, která vedla v hlavách lékařů k vydělení nádorových onemocnění jako samostatné skupiny nemocí zvláštní povahy a svébytné podstaty, je předmětem této práce. Pro přesnost dodávám, že se zabývám pouze euroatlantickým lékařstvím – vzdělán jeho institucemi, je obsah mé hlavy tímto natolik (de)formován, že by pro mě bylo lékařství či léčitelství jiného kulturního okruhu zcela nesrozumitelné.

Totéž pak do značné míry platí i o antickém lékařství, které je optice současné západní medicíny dosti vzdálené.

Zkoumaným materiálem jsou pak spisy evropských lékařů, kteří se nějakým způsobem zabírali nádorovým onemocněním či užívali ve svých popisech termínů *tumor, cancer, carcinoma* apod. Takových spisů je samozřejmě nezměrné množství a do pole svého zájmu jsem vybral jen některé. Snažil jsem se vybrat zejména ty, které přišly s nějakou novou myšlenkou o nádorech. Novost těchto myšlenek pak byla odhalena buď v sekundárních pramenech, zejména v přehledech dějin medicíny, nebo vlastním studiem primárních pramenů. Zároveň jsem se snažil soustředit na pasáže, které nějakým způsobem vypovídají o tom, o čem a jak zkoumaný lékař-autor přemýšlel a co se dělo v jeho hlavě.

Právě tyto pasáže, kdy lékař líčí své pozorování nemocného, pitvy zemřelého nebo v pozdější době mikroskopuje buňky nemocného, jsou tím, co podle mého názoru nejlépe vypovídá o změnách paradigmatu a tím, co dalo tyto změny do pohybu. Takové pasáže jsem se, s pomocí sekundární literatury, pokusil vyhledat a ocitovat, případně v rozumné míře uvést doslovně. Ve své práci aplikuji přístup anachronní, tedy na staré lékařské texty hledím a komentuji je z pozice současné západní školské medicíny.

Nejzajímavějším obdobím, kdy se vymezení nádorů jako samostatné "třídy" nemocí odehrálo v součinnosti s vývojem biologie jako takové, je podle mého názoru novověk, tedy zejména 18. a 19. století, kdy se teoretická medicína radikálně mění po dlouhém neměnném středověku. Ve své práci zkoumám dílo lékařů, kteří nádorové paradigma nějakým významným způsobem posunuli; jejich specializace je pak poměrně různorodá. Odklon od antického učení najdeme u málo známého francouzského ranhojiče Henri Françoise Le Drana, rozvoj systematické patologické anatomie a vrcholného ontologismu v chápání etiologie nemocí je dílem italského lékaře a anatoma Giovanni Battisty Morgagniho, který své pacienty léčil i pitval. Dalším významným chirurgem a anatomem, který nádorové paradigma vědomě posouvá, je Skot John Hunter. Na poznatky Huntera a Morgagniho navázal patologický anatom Mattheew Baillie. Práce těchto osobností je předmětem výzkumu této práce. Dějištěm dalších zásadních změn paradigmatu, či chceme-li, rozvoje poznání, je podle mého názoru Německo, kde se v 19. století na univerzitách rozvíjí laboratorní výzkum a v patologii zejména mikroskopie. Práce těchto mikroskopiků jsou také stěžejním objektem mého zkoumání, zásadní práce pak podle mého názoru světa zanechali Johannes Peter Müller, Julius Vogel, Hermann Lebert a samozřejmě Rudolf Virchow, v jehož práci získává nádorové paradigma současnou podobu.

Pouze okrajově se zabývám lékařským písemnictvím francouzským, které je na přelomu 18. a 19. století mimořádně objemné. Jedním (snad ne hlavním) důvodem je fakt, že neumím francouzsky a při studiu pramenů jsem omezen pouze na překlady. Hlavním důvodem je však to, že francouzští lékaři této doby byli mistry klinického vyšetřování (poslech, poklep apod.) a uměli výborně lokalizovat lézi v těle živého nemocného, avšak na poli patologicko-anatomickém či histologickém jsem v jejich díle žádné zásadní změny pojetí nádorových onemocnění nenalezl, na rozdíl od zmíněných

autorů německých. Proto francouzské medicínské škole nevěnuji samostatnou kapitolu a je probrána ve Shrnutí a diskusi, což je klíčová kapitola této práce.

Dále se velmi málo zabývám pojetím nádorů v antice, neboť, jak bylo řečeno, je mi antická medicína svým způsobem uvažování velmi vzdálená a má poměrně málo styčných bodů se současnou medicínou. Prozaickým důvodem je také to, že neovládám řecký a na dostatečné úrovni ani latinský jazyk – spisy antických lékařů jsou sice dostupné v překladech do angličtiny, je zde ale velký nepoměr mezi jejich značným objemem a malou relevancí pro vývoj nádorového paradigmatu do dnešní podoby. Pro popis “výchozího stavu” se pokusím vystačit s literaturou sekundární.

Je možné, že na více místech práce nepatřičně podporuji dojem, že v díle Rudolfa Virchowa bylo nádorové paradigma hotové a přežilo dodnes bez podstatnějších změn. To je pravda pouze z části – Virchowova práce je záležitost cca poloviny 19. století, přičemž nauka o nádorech byla od těch dob obohacena o poznatky embryologie, genetiky a molekulární biologie. Písemnictví v tomto poli je příliš objemné a pro většinu čtenářů málo přístupné, pojednal jsem tedy autory a práce, které považuji za novátorské či průlomové – objev vztahu mezi genetikou a vznikem nádoru je pak dílem Němců Walthera Flemminga, Paula von Hansemanna a Theodora Boveriho.

Pouze ve stručnosti je zmapován také vývoj onkologické léčby, která se ve větší míře rozvíjí až ve století dvacátém. Byť je toto téma neuvěřitelně zajímavé, rozhodl jsem se zmínit jen několik stěžejních průlomových osobností a prací na tomto poli. Důvodem je jednak potřeba nerozšiřovat již tak dost objemnou práci, dále fakt, že rozvoj léčby je většinou empirický, kdy šťastný lékař “náhodou zakopl” o nějakou potenciálně léčebnou metodu, v menší míře byl tento rozvoj léčby vázán na popsání poznatky a hypotézy teoretické. Navíc, jak bude popsáno dál, existuje o historii onkologické léčby poměrně komplexní a podrobná recentní literatura.

Páteří práce je tedy výzkum prací lékařů-kliniků i patologických anatomů v 18. a 19. století, kdy se podle mého názoru odehrály klíčové poznatky a změny nazírání nádorových onemocnění.

Jaký je přínos této práce? Má práce nemá ambice být kompilací všeho, co bylo ve zmíněném období o nádorech napsáno. Je to pokus o co možná nejkonkrétnější popis a snahu pochopit to, co se dělo v myslích lékařů, jejichž dílo posléze skutečně paradigma změnilo. Někteří ze zmíněných lékařů na sebe navazovali a vzájemně se citovali. Přínosem pak budiž zejména zaplnění určité “díry na trhu” s literaturou tohoto zaměření. Není mi známo, že by podobná práce již existovala. Dějiny patologické anatomie a histopatologie, které se týkají do značné míry i nádorů, recentně zpracovány byly, např. Šteinerova *Historie české patologie* (2015) nebo Dhomova *Geschichte der Histopathologie* (2001). Jedná se však především o faktografické a biografické monografie, které podávají zejména soupis životních událostí a počínů řady významných osobností. Pokus o popis a pochopení toho, jaké změny se odehrály v jejich chápání, zde nenajdeme. Tato práce tedy nemá být vyčerpávající faktografií (“battles and kings”), ale právě pokusem o interpretaci kontextu uvažování starých lékařů.

Dále v recentních publikacích nalezneme i řadu přehledů dějin onkologie, z nichž vyčnívá zejména práce Američana Siddharthy Mukherjee *The emperor of all maladies: a biography of cancer* (2010, česky 2015), která vyhrála Pulitzerovu cenu. Kniha je nepochybně mimořádně zajímavá, ale vzhledem k tomu, že autor je klinik-hematoonkolog a Američan, je spis zaměřen zejména na zmapování dějin léčby, zejména pak léčby leukémií a lymfomů: stěžejní okamžiky rozvoje onkologické léčby i příslušné zdravotnické politiky se pak udály ve Spojených státech ve 20. století. Moje práce je pak zaměřená více na samotný prvotní základní výzkum v Evropě, dále se nevyznačuje tak populárním až bombastickým stylem jako zmíněná úspěšná kniha. V literatuře, a zejména v periodických určených lékařům, lze najít mnoho historických prací, které se však často omezují na biografické a faktografické přehledy, medailonky osobností apod. I ve zmíněné Mukherjeeově knize je vývoji paradigmatu věnován poměrně malý prostor.

Proč však píšu právě o nádorech a rakovině a ne o jiné oblasti lidské patologie? Zde si dovoluji volně navázat na uvedeného Mukherjee. Tímto důvodem je, že rakovina je nemocí naší doby, dvacátého a jedenadvacátého století (Mukherjee, 2015, s. 45-47). Různé epochy mají své nemoci, které lidi nejvíc děsí a nejvíc decimují a způsobují nejvíc bolesti. Před dvacátým stoletím měly nad lidmi navrch samozřejmě různé infekční choroby. Po neolitické zemědělské revoluci a domestikaci řady zvířat byl pravděpodobně vytvořen rezervoár pro evoluci lidských patogenů, vypalování lesů a rozvoj závlahového zemědělství umožnil množení hmyzích vektorů, koncentrace většího množství lidí ve městech vedla k rozvoji epidemií (Porter, 2013, s. 35-40). Staří Římané byli decimováni spalničkami, první tisíciletí v Evropě a na Blízkém východě patří pravým neštovicím, vrcholný středověk je tradičně spojován s morem. V renesanci v Evropě řadí syfilis, "galská nemoc", v novověku děsily a smrtily tyfus a cholera. Devatenácté století patří romantismu a tuberkulóze, nemoci básníků a symbolu této éry. Tuberkulóza a rakovina jsou si pak nápadně podobné: "Obě nemoci vysávají vitalitu, obě vedou ke smrti, v obou případech se nemoc definuje spíše umíráním než smrtí samotnou" (Mukherjee, s. 45). Obě děsily a děsí lidi patrně víc než třeba srdeční infarkt, ač jsou kardiovaskulární onemocnění nejčastější příčinou smrti v západním světě. Tuberkulóza však přes všechny paralely patří do jiného století: "horečnatá, sveřepá, dechberoucí a nesmlouvavá" (tamtéž, s. 45). Dnešní doba si na romantické umírání příliš nepotrpí. Rakovina pak vystihuje společnost současnou mnohem spíše než kteroukoliv jinou éru: rakovinné buňky jsou bezohlední individualisté "toužící" po neustálém růstu: "jestliže tuberkulóza kdysi své oběti zabíjela patologickým rozkladem (...), rakovina nás dusí tím, že tělo zaplní příliš vysokým počtem buněk (...). Je to rozklad v jiném významu – patologie nadbytku" (tamtéž, s. 46).

Po vymýcení infekčních chorob očkováním a antibiotiky tak v současné době rakovina vyčnívá jako neblahá "přeživší" mezi nemocemi, ačkoliv prokazatelně existuje od nepaměti a vyskytuje se i u zvířat. V éře úspěchů moderní onkologie mortalita rakoviny v západních zemích dlouhodobě stagnuje při stabilně rostoucí incidenci. Tématem se tedy zabývám, protože je medicínsky aktuální a mezi lidmi neuvěřitelně živé – rakovina obvykle platí za chorobu, které se lidé nejvíce bojí.

Na konci práce je zařazena kapitola, která ze žánru čistě historické práce vybočuje a zabývá se zejména tím, co bylo letmo naznačeno a co vlastní vývoj dominantního vědeckého paradigmatu v podstatě vyřadil: psychosomatický, metaforický a symbolický rozměr nádorových onemocnění. Tato poslední kapitola pak nemá ambice být vědeckým historickým pojednáním, spíše určitým subjektivním pohledem do budoucna a pokusem o položení otázek, kam se může další vývoj paradigmatu ubírat.

2. NÁDORY – DEFINICE A CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI PODLE SOUČASNÉ BIOLOGIE

2.1. OBECNÉ CHARAKTERISTIKY

Nejobecnější mezinárodní označení pro nádor, *tumor*, pochází z latiny a znamená zároveň nádor i otok. Mezinárodně vžitě odvozeniny od řeckého *karkinos* jako *carcinoma*, *cancer*, *Krebs*, rak či rakovina pramení z podobnosti jeho tvaru a konsistence korýšům; údajně připomínal nádor prsu na řezu svou uzlovitou bělostí a téměř kamennou tvrdostí se solidním centrem a paprscitě do okolí vybíhajícími výběžky Hippokratovi a Galénovi korýše (Hajdu, 2011). Řecké slovo *karkinos* pak znamená krab. Český odborný název *nádor*, emocionálně méně nabitý než variace na raka, je odvozen od *duření*, *zduření*, *naduření*, odpovídá expanzi a ztvrdnutí tkáně. Duření je příbuzné s latinským *durus*, tvrdý. Nádory jsou většinou tvrdé, na pohmat i metaforicky. K etymologii slova *onkologie* je třeba doplnit, že *onkos* znamená zduření, otok, nádor; slovo má pak ekvivalent v latinském *uncus*. *Logos* je pak samozřejmě slovo, smysl, „věda“.

Z přirozeného zkušenostního postřehu nelze však odvozovat úplně obecnou vlastnost či definici, například „tekuté nádory“, zhoubná proliferativní onemocnění krvetvorných buněk, na pohmat tvrdé nejsou. Kromě různých odvozenin tvrdosti má k povaze zhoubných nádorů blízko řecký pojem *neoplazma*, pochází z řeckého *neo* (nový) a *plasma* (tvoření). Definice nádorů v odborné literatuře jsou souhrnem jejich společných atributů. Autoři české učebnice obecné patologie Kodet a Mrhalová (2011) uvádějí: „Nádor, novotvar, *neoplazma*, je novotvořená masa tkáně, jejíž růst přesahuje anatomické a funkční potřeby tkáně normální a pokračuje i poté, co příčiny vyvolávající nádorové bujení přestaly působit.“ Slovo masa je užito záměrně, protože nádorová tkáň postrádá diferencované makroskopické i mikroskopické uspořádání normální tkáně a po funkční stránce se nepodílí na fyziologické činnosti buněk (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 135). Jedná se tedy o abnormální masu tkáně vzniklou nadměrným nekontrolovaným progresivním buněčným dělením, která nemá v těle žádnou funkci.

Ani tato definice však není bez výjimek, ač se jedná o atribut typický a klíčový, může chybět ona *progresivita*. Jsou známy příklady nezhoubných i zhoubných nádorů,

kteřé samy od sebe zcela regredují¹. Ve většině případů tedy nádor roste neustále, neregulovaně a nevratně. Z medicínského hlediska je zcela zásadní klasifikace nádorů na základě histopatologických charakteristik² a zejména pak rozdělení podle biologické povahy a jejich potenciálního vývoje na nádory benigní a maligní, případně nádory semimaligní, jejichž chování nejde spolehlivě odhadnout. Maligní nádory se navíc vyznačují různým stupněm malignity; a to jak při porovnání různých nosologických jednotek, tedy „druhů“ nádorů, tak i v rámci jedné jednotky (jeden typ nádoru u různých nemocných). Rozdělení na benignitu a malignitu lze provést podle čtyř základních vlastností: morfologické charakteristiky nádorových buněk (diferenciace versus anaplazie), rychlost růstu (pomalý versus rychlý), chování vůči okolní tkáni (expanzivní versus invazivní, destruktivní růst) a konečně schopnost zakládat dceřiná ložiska – metastazování, definující maligní nádory.

Existují nádory sestávající z buněk na primitivní prekurzorové úrovni. Nediferencované buňky jsou tedy primitivní, morfologicky je nelze snadno zařadit, jejich morfologickým znakem je zvětšení buněčného jádra na úkor cytoplazmy. Dalším znakem maligních nádorů je zvýšená mitotická aktivita. Nízký stupeň diferenciace se nazývá *anaplazie* (tvořit zpět). Zde je třeba dodat, že většina maligních nádorů vzniká z kmenových buněk orgánů a tkání spíše než tak, že by původně diferencovaná zralá buňka tuto diferenciaci ztratila; ačkoliv tato možnost pravděpodobně také existuje. Termín „dediferenciace“ či „anaplazie“ tedy znamená vyšší stupeň buněčných a jaderných nepravidelností. Tento se může nazývat také *polymorfismus*, *polymorfie* či *pleomorfie* (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 138). O diferenciaci a anaplazii platí, že nádorové buňky mají schopnost se alespoň částečně diferencovat v buňky morfologicky i funkčně podobné tkáni, ze které nádor vzniká. Benigní nádory jsou tvořeny relativně uniformně sfázovanými diferencovanými buňkami; maligním nádorům je pak vlastní určitý stupeň dediferenciace, a to od buněk zcela nediferencovaných po buňky cytologicky a funkčně zralé (tamtéž, s. 137).

Zhoubným nádorům (kromě leukémií) je vlastní zpravidla destruktivní růst, kdy populace nekontrolovaně se dělících buněk infiltruje okolí. U solidních zhoubných nádorů z epitelu (karcinomů) či z pojiva (sarkomů) je pak tento invazivní růst spojen s jejich schopností prorůst do mízních a krevních cév, případně na serózní povrchy (pobřišnice, poplicnice, osrdečník). Popsané typy invaze pravděpodobně podmiňují schopnost solidních zhoubných nádorů zakládat metastázy. Pro diseminaci některých leukémií a lymfomů je charakteristická *infiltrace* tkání nebo celých orgánů, např. jater,

¹ Spontánní regrese je popsána téměř u všech typů nádoru, typicky u neuroblastomů (Yamamoto et al. 1998), obrovsko-buněčného kostního nádoru (Kay et al., 1994), maligního melanomu (McGovern 1975), basocelulárního karcinomu kůže (Curson, 1979) či karcinomu ledvin (Lokich, 1997), ojedinele je popsána téměř u všech zhoubných nádorů (Papac, 1998). V úvahu dále pochopitelně přichází zastavení dělení nádorových buněk nebo zničení nádoru imunitní odpovědí postiženého organismu. Nízce maligní nádor, B-buněčný lymfom žaludku (slizniční lymfatické tkáně), pravidelně mizívá po eradikaci bakterie *Helicobacter pylori* antibiotiky (Wotherspoon et al., 1993). Mezi infekčními a nádorovými onemocněními, chápanými laiky i lékaři často jako něco bytostně odlišného, pravděpodobně není až tak markantní hranice.

² Toto rozdělení má na starosti patologie jako základní diagnostický medicínský obor.

myokardu, sleziny či mízních uzlin, bez destrukce původní struktury tkáně. Nezhoubné nádory rostou expanzivně a okolí poškozují pouze tlakovou atrofií.

Vlastností definující malignitu solidních nádorů je schopnost zakládat dceřiná ložiska, metastázy, na vzdálených místech. Současná patologie soudí, že metastázy vznikají skrze šíření nádorových buněk lymfatickými či krevními cévami, jde tedy o metastazování lymfogenní do mízních uzlin nebo hematogenní ve směru žilní drenáže orgánu s primárním nádorem. Dále známe tzv. implantační metastázy, kdy se nádorové buňky šíří na serózních blanách, např. na pobřišnici či poplicnici³. Výjimkou jsou nádory mozku, které zpravidla nemetastazují. Zahubit svého nositele mohou i nádory biologicky nezhoubné, pokud se vyskytují v nepříznivé lokalizaci, např. nitrolební meningiom, myxom srdeční síně či jiné nádory, které mohou ucpat nebo utlačit životně důležité struktury v těle.

Nádor, potažmo zhoubný nádor, může vzniknout z jakékoliv jaderné buňky v těle. Různé druhy nádorů z různých orgánů představují jakoby variaci na jedno morfologické a někdy i funkční téma, téma rostoucí masy různého vzhledu (pouhým okem i mikroskopicky) a různých stupňů své progresse (či života?), avšak u různých jedinců s podobným výsledkem. Zhoubný nádor bez léčby či vzácné spontánní regrese vede zákonitě k smrti hostitele. Všechny nádory teoreticky vznikají z jediné buňky či velmi malé skupiny buněk, což se vzhledem k jejich podobnosti morfologické, genetické i biologické nabízí, tento „okamžik vzniku“ z jedné buňky však nebyl nikdy spatřen.

Zhoubné nádory vznikají nejčastěji z hojně se dělících populací buněk – krycí i žlázoé epitely (střevo, plíce, kůže, prs, prostata), krevní elementy (leukémie a lymfomy). Naopak, u dospělých jedinců jsou velmi řídké nádory z kostních či nervových buněk, které se v dospělosti dělí minimálně (u mláďat a dětí toto neplatí). Z tohoto hlediska je pochopitelné, že např. nádory varlat jsou častější u mužů mladých než u starých, avšak kupodivu např. u karcinomu sliznice děložního těla je tomu, vzdor atrofii a nízké proliferaci endometria ve stáří, naopak.

2.2. MOLEKULÁRNÍ PODSTATA VZNIKU NÁDORŮ PODLE SOUČASNÉ BIOLOGIE

Základem vzniku nádoru jsou podle současné patologie *neletální* změny genomu (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 153). Ty mohou být způsobeny faktory prostředí (ionizující záření, chemikálie, virové infekce), faktory intrinsickými (působení toxických radikálů na DNA) nebo mohou být zděděny jako mutace v zárodečné buňce. Podle současného pojetí vzniká většina nádorů klonální expanzí jedné progenitorové buňky, proto většinu nádorů považujeme za monoklonální choroby. Popsané neletální mutace, které však vedou k nádorové transformaci buňky, se musí vyskytovat v genech, které nějakým způsobem regulují proliferaci a kontrolu buněčné smrti buněk. Základními čtyřmi skupinami genů podle současné biologie jsou *protoonkogeny*, podporující buněčné

³ Typickým stavem je třeba karcinóza peritonea či pleury, tedy mnohočetný výskyt implantačních metastáz na těchto blanách pokrývajících orgány. Typicky se takto šíří např. karcinom vaječníku.

dělení⁴, *supresorové geny*, které růst brzdí⁵, *geny regulující apoptózu* a *geny řídící reparaci DNA*. V poslední době se otevírá dosud méně prozkoumané pole *onkogenních mikroRNA* a genů, které je kódují (Lee a Dutta, 2006).

Zmíněné geny řídící reparaci DNA pak nevedou k nádorové transformaci přímo; jedná se o *strážce genomu (gatekeepers)*, typickým příkladem je gen kódující protein p53, jehož funkcí je aktivovat u buňky s poškozeným genetickým kódem apoptózu, programovanou buněčnou smrt, a potenciální nádorová buňka je takto sama usmrcena. Druhou skupinou jsou tzv. *dozorčí geny (caretakers)*, jejichž rolí je detekovat a případně podle komplementárního řetězce DNA opravovat bodové mutace. Při selhání těchto DNA-reparačních genů roste pravděpodobnost mutace protoonkogenů a supresorů, která pak vede k nádorové transformaci.

Kancerogeneze je současnou biologií již dlouhou dobu vnímána jako mnohokrokový proces (Callahan a Campbell, 1989). Stupňovitě se mění genetika i fenotyp buněk, které tuto transformaci prodělávají. Vznik nádorů je tedy následkem několika mutací a následné poruchy regulace fyziologických drah řídících dělení a metabolismus buňky. Mezi fenotypové vlastnosti maligního nádoru patří nadměrný neusměrněný růst, lokální invaze a zakládání metastáz. V průběhu času dochází k tzv. progresi nádoru, kdy v rámci populace nádorových buněk nabývají určité subklony zmíněné vlastnosti a části populace nádorových buněk se stávají více maligními. Progrese nádoru dle současné doktríny vzniká kumulací dalších mutací, kdy vznikají heterogenní subklony nádorových buněk, které mohou mít rozdílnou schopnost metastazovat, rozdílně odolávat imunitní reakci hostitele a reagovat na protinádorová léčiva. Přestože většina zhoubných nádorů má monoklonální původ, v době rozpoznání, diagnózy, je nádor značně heterogenní. Jednotlivé subklony jsou pak vystavovány selekčnímu tlaku a fenotyp nádoru se zejména v závislosti na své receptorové výbavě⁶, na imunitě a na léčbě mění. Gerlinger et al. (2012) sekvenovali DNA z mnoha vzorků z jednoho karcinomu ledviny u jedné osoby; žádná dvojice vzorků pak nevykazovala shodný genom.

Je třeba zdůraznit, že naprostá většina maligních nádorů není vyvolána mutací jediného genu. Po mutaci několika genů vybočuje metabolismus a chování z fyziologického řádu. Mutace mohou být buď opraveny tzv. dozorčími geny, pokud tento krok selže, strážci genomu zastaví proliferaci nebo usmrtí buňku v programované buněčné smrti. Třetí instancí, která pravděpodobně mnohokrát za život člověka zabrání vzniku zhoubného nádoru, je usmrcení transformované buňky imunitním systémem, např. cytotoxickými T-lymfocyty (Kedar a Bonavida, 1975).

Genetické změny vedoucí k nádorové transformaci mohou probíhat z molekulárního hlediska různými mechanismy. Jsou to zejména bodové mutace (změna jednoho nukleotidu za jiný), vyřazení proteinu změnou čtecího rámce (frame-shift

⁴ Mutované alely protoonkogenů se nazývají onkogeny a jejich transkripty stimulují buněčné dělení. Jejich funkce (nikoliv dědičnost) je *dominantní*, k nádorové transformaci může vést mutace jedné alely.

⁵ Tyto geny jsou z hlediska funkce, nikoliv dědičnosti, *recesivní*, neboť k plné nádorové transformaci je zapotřebí porucha funkce obou alel.

⁶ Např. buňky s malými nároky na stimulaci růstovými faktory jsou zvýhodněny.

mutation), zejména při bodové delecii. Změny mohou postihovat části chromosomů nebo celé chromosomy; některé „druhy“ nádorů obsahují stereotypní genetické změny, které spolu s typickou morfologií vymezují jednotlivé nosologické jednotky. Jde zejména o balancované translokace⁷ (translokace částí chromosomů jsou charakteristické zejména pro lymfomy, což lze snad zdůvodnit častými fyziologickými translokacemi v lymfocytech za účelem variability protilátek a T-buněčných receptorů), delece⁸ či amplifikace genů. Další možností je vznik fúzního (chimérického) genu, kde se spojí dva fragmenty různých chromosomů a výsledný transkript má charakter fúzního proteinu, který může mít onkogenní potenciál⁹. Dále mohou vést k nádorové transformaci genové amplifikace¹⁰, mikroRNA či epigenetické změny (metylace).

Mezi transkripty, které mohou vést k nádorové transformaci, patří zejména růstové faktory, receptory pro růstové faktory, proteiny intracelulárního přenosu informace (zejména pak proteiny rodin *RAS*, *RAF* či *ABL*), jaderné transkripční faktory (kódované např. protoonkogeny *MYC*, *MYB*, *JUN*, *FOS*, *REL*), cykliny a cyklindependentní kinázy řídící vstup buňky do fáze mitózy v buněčném cyklu; dále strážci genomu (zmíněný *p53*, *RB1* či *APC¹¹*), antiapoptotické geny v roli onkogenů a proapoptotické geny v roli supresorů, telomerázy¹², geny zajišťující tzv. kontaktní inhibici dělení buněk¹³ a geny zajišťující reparaci DNA.

⁷ Příkladem je translokace t(14;18)(q13;q32) u folikulárního lymfomu, kdy se v B-lymfocyту gen tlumící apoptózu *BCL2* (18q21) přesune na místo genu kódujícího vznik protilátek, imunoglobulinů, *IGH* (14q32) (Yunis et al., 1982). Funkcí B-lymfocyту je produkce protilátek, příslušné místo v genomu je tedy přirozeně „overexprimováno“. Při translokaci se na tento lokus dostává antiapoptotický gen, což vede k neregulovanému přežívání nádorových buněk.

⁸ Delece je zánik části chromosomu. Tyto jsou častější u solidních nádorů než u lymfomů a leukémií, kde se naopak typicky vyskytují translokace. Např. u karcinomů tlustého střeva jsou často přítomny delece ramének 17p, 5q a 18q, které obsahují tumor supresorové geny. Většina malobuněčných karcinomů plic obsahuje delecii 3p, která vede ke ztrátě několika supresorových genů.

⁹ Přítomnost fúze lze prokázat morfologickým vyšetřením karyotypu. Typickým příkladem translokace se vznikem fúzního genu je jedním z prvních známých genetických korelátů konkrétní nosologické jednotky: konstantní a diagnosticky využívaná je translokace t(9; 22)(q34; q11) za vzniku tzv. filadelfského chromosomu s fúzí genů *BCR* a *ABL* u chronické myeloidní leukémie (CML). Fúzní gen kóduje chimérický protein *BCR-ABL*, který má tyrosin-kinázovou aktivitu a stimuluje buněčné dělení; protein pro svou velikost navíc neproniká do jádra, kde se *ABL* fyziologicky vyskytuje. Stimulace proliferace je tak přítomná v cytoplazmě neustále, což vede k excesivnímu buněčnému dělení krvetvorných buněk a vzniku myeloidní leukémie (Johansson et al., 2002). Aktivitu fúzního proteinu *BCR-ABL* lze terapeuticky blokovat protilátkou imatinib, což vede k zástavě progresu leukémie. CML je spektakulárním příkladem poměrně vzácného scénáře, kdy má systematický základní výzkum přímé a nesporné výsledky v praxi (Bennour et al., 2016)

¹⁰ Zde by jako příklad sloužila amplifikace *MYCN* u neuroblastomů, relativně častých nádorů dětí ze sympatických ganglií, či amplifikace genu *ERBB2* u karcinomů mléčné žlázy (Fontaine et al., 1988). Tento gen kóduje tyrosin-kinázový receptor, jehož overexpresi lze diagnosticky stanovit a aktivitu terapeuticky blokovat protilátkou trastuzumab.

¹¹ U osob postižených mutací jedné alely tumor-supresorového genu *APC* se vyskytuje choroba zvaná familiární adenomatózní polypóza (FAP), kdy vznikají, nejspíše při sporadických mutacích druhé alely, mnohočetné adenomy (nezhoubné polypy) tlustého střeva, které jsou spojené s vysokým rizikem transformace v karcinom; průměrný věk vzniku karcinomu je u postižených FAP 36 let (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 167).

¹² Enzymy, které replikují koncové úseky chromosomů, normálně aktivní jen v gametách a embryonálních buňkách; telomery se v somatických buňkách za normálních okolností postupem života organismu zkracují, což je považováno za korelát a příčinu stárnutí. Pokud jsou v nádorových buňkách aktivní

Mezi příklady poruch poslední uvedené skupiny genů patří různé hereditární syndromy spojené s vysokým rizikem nádorových onemocnění. Např. u mutace jedné alely genu *BRCA1* (podle *breast cancer*) nebo *BRCA2* v zárodečné linii je postižená ohrožena vysokým výskytem karcinomů prsu, endometria či ovaria, u mužů pak rakoviny prostaty; malignity vznikají z buněk, u nichž dojde ke sporadické mutaci druhé, v zárodečné linii zdravé alely.

K poruše genů kódujících molekulární aparát pro správné párování nukleotidových bazí při replikaci DNA (*DNA mismatch repair*) dochází při Lynchově syndromu, což je hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva (HNPCC). Při tomto onemocnění je nemocný ohrožený vysokým rizikem rakoviny tlustého střeva, na rozdíl od familiární adenomatózní polypózy (FAP, viz poznámka 11) však chybí polypy jako příznak prekancerózního stavu. Postižení Lynchovým syndromem jsou též ve zvýšeném riziku nádorů endometria, ovarií, žaludku, mozku, močových a žlučových cest (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 173). Oprava pyrimidinových dimerů (např. thymin-thymin či thymin-cytosin), které běžně vznikají např. v kožních buňkách při expozici UV-zářením, vážne u vrozeného autozomálně recesivního onemocnění *xeroderma pigmentosum*. Lidé trpící touto chorobou jsou výrazně fotosensitivní a i malé dávky UV vyvolávají puchýřnatou dermatitidu. Delší expozice slunečnímu záření vyvolává ve vysoké míře kožní prekancerózní změny, dlaždicobuněčné i bazocelulární karcinomy kůže či maligní melanomy.

Příkladů poruch uvedených typů genů by se dala najít obsáhlá řada, uvedené slouží pouze pro ilustraci praktického dopadu objevů v molekulární biologii nádorů. Pro další příklady a podrobnější vysvětlení je nutno odkázat na učebnice molekulární patologie a onkologie či lékařské genetiky. Také časopiseckých publikací na toto téma vzniklo v posledním půlstoletí nepředstavitelné množství.

2.3. MECHANISMY INVAZE A METASTAZOVÁNÍ NÁDORŮ

Výše popsané mechanismy, byť velmi stručně, shrnovaly genetické příčiny vzniku klonu maligních buněk v pojetí současné biologie. Aby se však solidní nádor (nikoliv leukémie nebo lymfom) choval skutečně maligně, potřebuje dle definice růst invazivně a být schopný zakládat vzdálené metastázy. Rozvoj tohoto fenotypu má několik dalších podmínek. Jednou z nich je schopnost tvořit cévy, schopnost angiogeneze. Stejně jako normální tkáň, tumor potřebuje přívod kyslíku a živin a odvod metabolitů a oxidu uhličitého. V embryogenezi se vývoj cév uskutečňuje diferenciací mezenchymálních buněk v endoteliální buňky, které se organizují do trubic (*vasculogenesis*) a pučí (*angiogenesis*). Tento proces probíhá také při reparaci endometria po menstruaci a při

telomerázy, brání to zkracování telomer; důsledkem je nesmrtelnost nádorových buněk; jev byl popsán např. u plicních karcinomů (Aida et al., 2015).

¹³ Kontaktní inhibice je mechanismus, který tlumí buněčné dělení v buňkách, které jsou v těsném fyzickém kontaktu s jinými. Za touto mechanistickou představou se skrývá např. činnost genu NF-2, jehož transkript diriguje souhru mezi cadheriny (mezibuněčné spoje) buněčného povrchu a transmembránovým tyrosin-kinázovým receptorem, jenž stimuluje proliferaci (Curto et al., 2007). Při mutaci genů skupiny NF v zárodečné linii trpí postižený nešťastník neurofibromatózou, kdy mu po celém těle rostou nezhoubné tumory, neurofibromy, a to ve značném množství.

hojení ran, avšak pouze přechodně. Naproti tomu, při progresi nádoru je proces angiogeneze („*angiogenic switch*“) neustále aktivován a přetrvává, pomáhaje pučením nových cév udržovat neoplastický růst¹⁴ (Hanahan a Folkman, 1996). Mezi dobře známé příklady tohoto „angiogenního switche“ patří např. exprese VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*) či thrombospondin-1. Expresе příslušného genu a produkce VEGF-A je stimulována hypoxií či onkogenní signalizací (Shinkaruk et al., 2003), dále při aktivitě proteáz v extracelulárním matrix (Kessenbrock et al., 2010).

Krevní cévy budované nádorem s chronicky aktivovanou angiogenezou jsou typicky aberantní; vyznačují se překotným pučením, excesivním větvením, nerovnoměrným průtokem či drobnými krváceními (Nagy et al. 2010). V některých nádorech je angiogeneze vyvolána přímo expresí onkogenů (např. Ras nebo Myc), která „up-reguluje“ expresi angiogenních faktorů, zatímco u jiných je tato produktem imunitních buněk, které se účastní reaktivních zánětlivých změn při nádorovém procesu. Recentní výzkumy naznačují, že fyziologické procesy hojení rány či ukládání tuku jsou řízeny mimo jiné inhibitory angiogeneze, které působí jako tělu vlastní mechanismy, které brání perzistenci angiogeneze u počínajících novotvarů (Hanahan a Weinberg, 2011).

Ve třetím tisíciletí je mechanismus invaze a metastazování nádorů stále velkou záhadou. Rakovinné buňky typicky nesou alteraci svého tvaru, jakož i poruchu spojení s ostatními buňkami a s extracelulárním matrix. Nejlépe popsanou změnou tohoto druhu je ztráta exprese E-cadherinu v nádorových buňkách. E-cadherin je klíčovou molekulou mezibuněčných pevných spojů (*tight junction, macula adherens*). Chybí-li tyto molekuly na buněčném povrchu, buňka se může snadno „oddrolit“ a odcestovat jinam. Často pozorovaná „down-regulace“ E-cadherinu v lidských karcinomech je silným důkazem jeho role při vzniku schopnosti nádorů metastazovat (Berx a van Roy, 2009). Naopak, adhezní molekuly asociované s buněčnou migrací, fyziologicky aktivní např. při zánětu nebo během embryogeneze, jsou v nádorových buňkách „up-regulovány“. Sekvence invaze – metastazování obsahuje biologické změny podmíněné rozličnými mechanismy – lokální invaze do pojivové tkáně, intravazace (průnik nádorových buněk do lumina cév), extravazace (průnik z cév do parenchymu vzdálené tkáně), formace malých skupinek rakovinných buněk a konečně růst těchto „mikrometastáz“ v makroskopický tumor, tento poslední krok se nazývá „kolonizace“ (Hanahan a Weinberg, 2011). Výzkum v této oblasti během posledních patnácti let dramaticky pokročil a byly identifikovány klíčové regulatorní geny. Řada z těchto genů se účastní zánětu a embryogeneze. Během nádorové transformace získává epiteliální buňka (v případě karcinomů) některé

¹⁴ Je-li proliferace nádorových buněk rychlejší než tvorba cév, dodávka kyslíku a nutrientů nestačí křýt metabolické potřeby a části nádoru odumírají. Morfologickým korelátem tohoto jevu jsou nekrózy vyskytující se v maligních nádorech (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 139). Některé tumory, včetně vysoce agresivních, např. adenokarcinom pankreatu vývodového typu, je hypovaskularizovaný a tvořen z velké části vazivovými „pouštěmi“ bez cév a bez buněk, a může být aktivně antiangiogenní (Olive et al., 2009). Jiné tumory, např. renální karcinom nebo neuroendokrinní nádory pankreatu, jsou vysoce angiogenní a tím pádem i hustě cévnaté (Zee et al., 2010).

vlastnosti buněk mezenchymálních, což jí umožňuje migraci (Micalizzi et al., 2010)¹⁵. Kromě toho je s rostoucí evidencí zřejmé, že ve schopnosti nádorů infiltrovat do stromatu a metastazovat hraje roli mezibuněčná komunikace mezi vlastními nádorovými buňkami (epiteliálními buňkami v případě karcinomů) a mezenchymálními buňkami nádorového stromatu. Lokální invazi tumoru do pojiva pomáhají zejména tkáňové makrofágy svými matrix-degradujícími proteázami (Kessenbrock et al., 2010), jedním z prozkoumaných mechanismů jejich aktivace je produkce interleukinu 4 rakovinnými buňkami (Gocheva et al., 2010). Tyto makrofágy pak recipročně produkují EGF (*epidermal growth factor*) a uvolňují faktory usnadňující intravazaci do cév (Qian a Pollard, 2010). Nádory mají tendenci spíše stimulovat svými působky peritumorozní zánět, než aby jejich buňky degradovaly proteiny matrix samy¹⁶. U některých karcinomů s nízkým rizikem metastazování (např. dlaždicobuněčný karcinom kůže) je popisována tzv. „kolektivní invaze“ velkých nádorových čepů, u nádorů s vyšším stupněm malignity pak „améboidní invaze“ buněk-jednotlivců (Hanahan a Weinberg, 2011).

Výše popsaná pozorování naznačují, že fenotyp maligních tumorů nevzniká výhradně na úrovni vlastní rakovinné buňky; jejich vznik nemůže být vysvětlen „pouhou“ analýzou jejího genomu. Většina kroků sekvence invaze – metastáza musí být asociována s některými jinými mutacemi, které ovlivňují interakci tumoru s okolím, nejen jeho vlastní nádorovou transformaci.

Vznik metastáz, skryté šíření nádorů do míst anatomicky vzdálených původnímu ložisku, má podle obecné onkologie několik fází změny fenotypu nádorových buněk. Z počátku nádorová buňka penetruje bazální membránu epitelu či mezibuněčné matrix pomocí receptorů pro laminin (protein bazálních membrán), pro integriny (protein spojující buňku s mezibuněčnou hmotou) a pomocí proteolytických enzymů. Expresí patřičných proteinů (např. E-cadherin) mohou nádorové buňky pronikat do mizních či krevních kapilár. V cévách jsou nádorové buňky vystaveny mnoha buňkám imunitního systému, toxickému množství kyslíku a oxidu dusnatého, velká část jich na této úrovni hyne. Mohou však vzniknout agregáty s krevními destičkami pomocí adhezivních molekul, tyto agregáty se snáze usadí v kapilárním řečišti dobře prokrvených orgánů. Aktivací destiček (tromboxan A2) agregát přilne na stěnu cévy. PDGF (růstový faktor odvozený z destiček) stimuluje tyto mikrometastázy k růstu, do velikosti 1-2 mm je živena difuzí z okolí, posléze si tvoří vlastní cévy (viz níže). Toto schéma vzniku metastáz

¹⁵ Zánik tight junctions při ztrátě exprese E-cadherinu, klíčového supresoru motility a invaze, vede ke ztrátě apiko-bazální orientace epiteliálních buněk, exprese integrinů (proteinů spojujících buňky s extracelulární matrix) místo cadherinů vede k vycestování buňky do stromatu; mění se i složení cytoskeletu, kdy nádorové buňky často produkují místo cytokeratinů vimentin. Mezi regulující geny EMT (*epithelial-mesenchymal transition*), které hrají roli při vývoji, a zároveň byly prokázány v rakovinných buňkách, patří např. geny Snail/Slug, Twist, Six1 či Cripto. Popsané změny se projevují i v morfologii buňky, kdy se polygonální epiteliální buňka mění v buňku vřetenatého, což připomíná buňku mezenchymální.

¹⁶ Peritumorozní zánět je však v řadě studií chápán jako příznivý prognostický faktor, předpokládá se, že může nádorové elementy destruovat – tato korelace je dobře popsána u kolorektálního karcinomu (Maeda et al., 2015).

je zjednodušené a nepostihuje nejnovější poznatky ze „života metastáz“, které hovoří o určité úrovni organizovanosti a spolupráci mezi buňkami metastázy.

Tato kapitola má stručně představit pozici současné biologie a medicíny k nádorovým onemocněním, což není hlavním tématem této práce. Základem současného paradigmatu je buněčná doktrína, tj. přesvědčení, že nádor je masou nadměrně se množících buněk. Toto poznání bylo učiněno v 19. století německým patologem Rudolfem Virchowem. Hlavním cílem práce je zmapovat a interpretovat vznik tohoto paradigmatu z nauk předchozích. Zájemce o hlubší studium problematiky nádorové molekulární biologie nezbyvá než odkázat na velmi rozsáhlou recentní literaturu.

2.4. ZHOUBNÉ NÁDORY U OBRATLOVCŮ

Při studiu podstaty fenoménu zhoubných nádorů je z biologického a medicínského hlediska zajímavý pohled na základní přehled výskytu různých druhů nádorů u různých taxonů evolučních předků a příbuzných člověka. Malignity jsou, ve srovnání se savci, vzácnější u ptáků a velmi vzácné u plazů, obojživelníků a ryb (Lombard a Witte 1959; Ratcliffe 1933, Efron et al. 1977).

U ryb existují opakované reference o kožních papilomech virového původu a tumorech pojivové tkáně (osteomy, fibromy, sarkomy), jsou popsány i adenokarcinomy žáber, plynového měchýře (vývojová paralela plic vyšších obratlovců), jakož i melanomy a nádory nervové tkáně (Schlumberger a Lucké 1948). Byla též popsána nakupení nádorů stejného druhu v jedné populaci ryb, což svědčí pro virový původ. U obojživelníků je situace srovnatelná, jen s poněkud chudší příslušnou literaturou. Za zmínku stojí vysoký výskyt adenokarcinomů ledvin, zhusta metastazujících do plic a do jater, u žáby *Rana pipiens*; adenokarcinom pak vykazoval intracelulární inkluze virového původu (Lucké, 1938).

Ve velkých pitevních studiích pátrajících po malignitách u plazů se vyskytují nádory ojediněle, jakož i ve fosilních pozůstatcích dinosaurů, a to navzdory předpokládané délce života v řádu staletí. U želv byly popsány kožní a korneální papilomy, gelatinozní tumor žaludku, rabdomyom srdce; u krokodýla pak případ metastazovaného lymfosarkomu jater (u dospělých plazů je v játrech aktivní krevtvorba); u ještěrek známé kožní papilomy a kondylomy, jeden případ dlaždicobuněčného karcinomu kůže, mnohotný výskyt enchondromů (benigních nádorů chrupavky. Metastazované melanomy byly ojediněle popsány u hadů (Lucké, 1938).

Četnější frekvenci tumorů u savců a ptáků by teoreticky bylo možné dát do souvislosti s jejich teplokrevností, oproti studenokrevným několikrát aktivnější metabolismus produkuje podstatně více kyslíkových radikálů poškozujících proteiny i DNA, potencujících zánět i vznik mutací v genomu (Adelman et al. 1988), u ptáků pak o něco méně než u savců (Perez-Campo et al. 1998). Spotřeba kyslíku pak klesá s poměrem povrchu a objemu těla, produkce volných radikálů je tedy vyšší u myši než u člověka. Zajímavé je, že u ptáků je většina malignit virového původu (Efron et al. 1977), jako například viry vyvolaný lymfosarkom (Kanzaki et. al, 1975). U savců je dominantní

situs malignit v trávicím traktu, u ptáků v močopohlavním (Ratcliffe, 1933), což lze vysvětlit pohlavním přenosem onkogenních virů. Podle rozsáhlé pitevní studie z filadelfské zoologické zahrady jsou nádory u ptáků méně časté než u savců (Lombard a Witte, 1959), u ptáků pak výrazně převažují nádory virového původu, zejména u mlád'at (Helmsley, 1966). U mlád'at savců oproti tomu převažují tzv. embryonální nádory, virové jsou řídké (Reece, 1996). Zhoubné nádory, zejména pak tzv. "akcidetální", bez vazby na virovou infekci, jsou tedy doménou savců.

Neobvyklé vysvětlení nabízí Galis (1999): je nápadné, že počet krčních obratlů u savců je konstantní (sedm), s výjimkou kapustňáků a lenochodů (šest až devět). Oproti tomu ptáci, plazi a obojživelníci mají počet krčních obratlů variabilní. Embryogeneze osového skeletu je řízena aktivací několika HOX-genů, jejichž mutace u savců jsou spojeny s poruchami vývoje krční páteře a s vysokou frekvencí embryonálních nádorů (např. neuroblastomu). Taxony s variabilním počtem krčních obratlů trpí malignitami obecně méně až velmi málo, tyto jsou pak převážně virového původu a embryonální nádory u nich nejsou popisovány vůbec. Galis vysvětluje vysokou incidenci malignit a konstantní počet krčních obratlů u savců spřažením funkcí HOX-genů, toto spřažení pak u ptáků, plazů a obojživelníků chybí.

U savců, kteří jsou hubeni malignitami ze všech zvířat nejvíce, je zajímavé porovnání výskytu nádoru u jednotlivých řádů a čeledí. Z velkých pitevních studií uhynulých zvířat v zoologických zahradách (Effron et al, 1977; Lombard a Witte, 1959) vyplývá, že nejvyšší výskyt je 12% u šelem (*Carnivora*), u jednotlivých čeledí v tomto pořadí: cibetkovití (*Viverridae*) > kunovití (*Mustelidae*) > medvědovití (*Ursidae*) > kočkovití (*Felidae*) > mývalovití (*Procyonidae*) > psovití (*Canidae*). Násobně nižší je pak frekvence zhoubných nádorů u řádů úplně či spíše býložravých, 2,2% u hlodavců (*Rodentia*), 2,0% u primátů (*Primates*), 1,7% u sudokopytníků (*Artiodactyla*) a 1,1% u vačnatců (*Marsupialia*). Vzhledem k relativní fylogenetické heterogenitě býložravých řádů se lze domnívat, že oním faktorem, násobně zvyšujícím výskyt tumorů, může být masitá potrava, známý rizikový faktor vzniku karcinomu tlustého střeva u lidí, tedy maso vyšších obratlovců, ne ryby (Norat et al. 2005). Zajímavé by bylo mít k dispozici podobnou studii u ploutvonožců, evolučních příbuzných šelem, kteří se živí rybami místo červeného masa.

Jak známo, jsou savci až na výjimky živorodí a svá embrya vyživují deriváty trofoblastu (chorion), který se rozděluje zhruba v období nidace zárodku v děložní sliznici na cytotrofoblast a syncytiotrofoblast; druhý je tvořený obrovskými buňkami, které vznikají fúzí buněk cytotrofoblastu. Obrovské vícejaderné buňky syncytiotrofoblastu pak klestí cestu choriovým klkům ke krevním cévám mateřské sliznice v *decidua spongiosa*. Tento moment připomíná angioinvasi nádoru – invaze do cév je jedním z konstitutivních rysů a podmínkou tvorby vzdálených metastáz přes krevní a lymfatické cévy. Syncytiotrofoblast se postupně diferencuje v placentu.

Při vývoji trofoblastu a placenty jsou aktivovány některé onkogeny (Quenby et al, 1998), fúzi buněk cytotrofoblastu za vzniku obrovských soubuní syncytiotrofoblastu i fúzi některých nádorových buněk, mnohdy bizarních forem, provází exprese stejných

proteinů – např. syncytinu 1 (Larsson et al, 2008). Proces tvorby placenty a výživy savčího plodu je tedy umožněn některými společnými mechanismy jako nádorová invaze. Jakýmsi vyvrcholením jevu se může zdát choriokarcinom, extrémně maligní tumor vznikající v gonádách, z placenty nebo z hydatidózní moly. Raritní výskyt malignit u ryb, obojživelníků a plazů, kteří geny pro tvorbu placenty patrně nemají, je v tomto světle pochopitelný¹⁷. Na úrovni biologického či tkáňového popisu má maligní proces a savčí plod skutečně některé společné vlastnosti: schopnost angioinvaze, parazitický způsob výživy a schopnost ovlivňovat metabolismus hostitele ke svému prospěchu. Srovnání není jen literární nadsázkou, jak svědčí popsání geny, invazi choriových klků a nádoru společné. Pochopitelně, povaha a smysl obou procesů je něco zcela jiného, s určitou literární licencí však lze říct, že nádor „zneužije“ fyziologické mechanismy nutné k reprodukci druhu ke svému řádění a škodě hostitele.

2.5. DRUHY NÁDORŮ

Různé typy nádorů a chorob obecně představují různé nosologické a morfologické jednotky, tedy skutečně cosi jako druhy. Foucault ve *Zrození kliniky* (2010, orig. 1963) nazývá tento přístup ke klasifikaci chorob jako *botanické období* medicíny, které odnepaměti třídí choroby podle klinických příznaků. Morfologická klasifikace nemocí, tj. přiřazení symptomů k morfologickému nálezu při pitvě má své počátky v 18. století, kdy začíná tzv. *geografické období*, jeho průkopníkem je Giovanni Battista Morgagni (viz příslušnou kapitolu). Dnešní podobě této klasifikace dal základy Rudolf Virchow. Jeho klasifikace zhoubných nádorů podle morfologie a podobnosti tkáni, ze které nádor vychází, je základem dnešního diagnostického chápání. K vlastní používané klasifikaci budiž zopakováno, že součástí „druhu“, patologické diagnózy, je typ podle výchozí tkáně (např. karcinom z epitelů), jeho základní histologická varianta (např. adenokarcinom = žlázový karcinom), označení typu buněk a strukturního uspořádání (např. mucinózní, světlobuněčný, papilární, z prstenčitých buněk), diferenciaci neboli grading (posouzení míry „zvrhnutí“, dediferenciace, nakolik se nádor „vzdálil“ vzhledu výchozí tkáně) – tradiční je dělení na dobře, středně a špatně či málo diferencované nádory. U mnoha typů nádorů, např. u leukemií a zhoubných melanomů, se grading nepoužívá. Součástí diagnózy je také anatomická lokalizace a výchozí tkáň (v případě vzdálené metastázy není shodná s lokalizací). Úplná diagnóza („druh“) je tedy např. málo diferencovaný světlobuněčný adenokarcinom těla dělohy.

Pochopitelně se nejedná o druhy ve smyslu tradičně biologickém, ale o soubor jedinců, jejichž vzhled (vzhled ve světelné mikroskopii je rozhodujícím kritériem tradiční patologie) a vlastnosti (např. exprese určitých molekul) se nachází v rozmezí „eidetické variace“ (eidos – vzhled, podoba). „Eidetickou variací“ se ve fenomenologii míní neuvědomělá hra obměn daného konkrétního vzhledu v představách, pomocí kterých si vnímající subjekt „zkouší“ zda a až kam by danou podobu (eidos) ještě nahlížel jako *totéž* (Neubauer, 1997, s. 126). Zhoubné nádory klasifikuje pozorovatel –

¹⁷ Některé druhy plazů mají primitivní formy placentace, pravá živorodost se vyskytuje u scinků rodu *Tiliqua*.

patolog – podle vzorku jejich tkáně ve světelném mikroskopu. Přes četné snahy zavést do tohoto procesu arbitrárně nějaká měřitelná kritéria, například buněčná jádra větší než 15 mikrometrů, více než 10 mitóz na zorné pole a podobně, se praktická diagnostika řídí podle mnohdy variabilních, nekonstantních znaků. Esenciální danému „druhu“ či typu nádoru (i jiných chorob) je pak samotná logika této variace.

Moderní patologie a medicína se opodstatněně snaží diagnostiku objektivizovat, tedy učinit nezávislou na pozorovateli. Kromě „lidových“ histologických kategorií, o kterých hovoří patologové mezi sebou ve své hantýrce, existují také diagnózy, nosologické jednotky, uznané dohodou, např. Světové zdravotnické organizace. Výrazy histologů jako „něco maligního“, „něco neuroendokrinního“, „obyčejný dlaždicobuněčný karcinom“ či „divný dlaždicobuněčný karcinom“ jdou ruku v ruce s eidetickou kategorií pozorovaného nádoru (i jiné tkáně či jakékoliv přírodní), pomocí víceméně arbitrárních kritérií (např. podíl dělících se buněk pod či nad 20%) jsou pak neintuitivně přiřazovány do „objektivní“ nosologické jednotky. Věta typu: „vypadá to jako melanom, ale *ve skutečnosti* je to karcinom“ tak vzdor jisté dávce absurdity běžná v diagnostické praxi. Zajímavou otázkou však je, zda je pak diagnóza tohoto typu „správná“, když její ověření na hlubší úrovni než v mikroskopickém vyšetření zpravidla není k dispozici. Histologie, která má k dispozici samotnou tkáň, má v ruce doslova „chorobnou hmotu“, je vlastně poslední instancí diagnostiky, za ní už je „sama realita“. Běžně se vyšetřuje exprese různých proteinů imunohistochemickým vyšetřením, tato je však jen částečně specifická, u většiny zkoumaných látek je jejich přítomnost variabilní a v určitém procentu chybí. Ani vyšetření genomu tumorů neumožňuje mnohdy jednoznačné rozhodnutí a stává se spíše klíčem k arbitrárnímu rozdělení¹⁸.

Např. neuroendokrinní tumory trávicího traktu se podle diagnostických kritérií Světové zdravotnické organizace z roku 2010 dělí do 3 prognostických skupin: NET 1 (neuroendokrinní tumor), NET 2 a neuroendokrinní karcinom. Klasifikujícím kritériem je pak míra proliferace (buněčného dělení), rozdělená arbitrárně (<2%, 2-20%, >20% buněčnosti nádoru). Metastazovat však mohou s různou pravděpodobností všechny tři, vzdor tomu, že malignita je slovem karcinom přiřknuta jen třetímu. Není na místě pochybnost o skutečné existenci rozdílu např. mezi folikulárním a anaplastickým karcinomem štítné žlázy, ale je třeba mít na paměti, že pokud stanovujeme diagnózu založenou na arbitrárním kritériu, neodhalujeme nějakou přírodní skutečnost, ale aplikujeme lidské kritérium – pacient tedy „ve skutečnosti“ nemá neuroendokrinní karcinom, ale neuroendokrinní tumor s podílem proliferace vyšším než 20%. „Správná“ diagnóza je zásadní, podle ní se řídí léčba pacienta. Je však na místě si uvědomit, že některé jednoznačné diagnózy se opírají o pravdu čistě „přírodní“, s detailností (např. při typizaci renálních karcinomů ledvin) a specificitou přibývá „sociální vykonstruovanosti“ diagnózy. Totéž samozřejmě platí i v klinické diagnostice (depresi má ten, kdo má pokleslou náladu déle než čtyři týdny a uvádí poruchu spánku = komu je více jak měsíc smutno a špatně spí, ten má depresi...).

¹⁸ Např. v rozvaze mezi folikulárním a anaplastickým karcinomem štítné žlázy – má-li tumor mutaci k-Ras, je diagnostikován jako anaplastický.

Stanovení diagnostických kritérií je pro dohodu mezi lékaři jistě nutné, neb pacienta s nádorem ošetřuje celý tým lékařů, rozhodování o diagnóze a léčbě by nebylo moudré ponechat na subjektivitě patologa. Míru sociální vykonstruovanosti té které diagnózy je však třeba mít na zřeteli, s ohledem na klinický stav pacienta. Syntéza tradiční klasifikace starých patologů z 19. století, kombinovaná s použitím imunohistochemických a genetických metod přináší s novými poznatky i problémy tohoto typu. Komplikovanost přírodně-kulturní či objektivně-konstruktivistické dichotomie se ironicky zrcadlí už v samém slovu *skutečnost*, která je tím, co se „skutí“.

Možnost mezioborové, všeobecné a celosvětové dohody na diagnostických kategoriích je jistě potřebná, avšak lékaři a vědci zapomínají na to, že věda není strojem dodávajícím neměnné velké pravdy, ale je to způsob společného tázání (Neubauer, 1997, s. 117). Lékaři touží po absolutní diagnóze nezávislé na čase, pozorovateli a kontextu a často jim uniká intersubjektivní povaha nosologických jednotek. Samotná kategorie druhu však nemusí být ani odvěkou obecninou, ale ani pouze smluvním souborem jedinců s určitou mezí variace (Kratochvíl, 1994, s. 60). Zajímavá diskuze na téma primárnosti vnímaného, subjektivního, a odvozenosti objektivního společenskou dohodou je však mimo rámec tohoto pojednání.

Snaha o objektivní patologii má svůj původ v 19. století, u jejího zrodu stáli např. Claude Bernard, Marie François Xavier Bichat či Rudolph Virchow. Chtěli upřít nemoci její kvalitativní rozměr, její hodnotu, význam. Nemoc, stejně jako zdraví, se odehrává v rámci „objektivních“ přírodních zákonů. Francouzský epistemolog Georges Canguilhem však možnost ustanovit objektivní patologii opomíjející význam chorob rozporuje. Vzdor zdánlivé objektivitě nesou oficiální patologické pojmy nejrůznější zprávy pro nemocné – je-li nádor dobře, středně nebo špatně diferencován, neznamena jen, že je hodně, středně nebo málo podobný výchozí tkáni, ale též míru jeho malignity. Samy pojmy jako „benigní“, „maligní“ či „zhoubný“ jsou velmi hodnotící. A stěží tomu může být jinak. Kvalita, povaha či hodnota choroby je přece tím, co nemocného a jeho lékaře především zajímá. Jak by se asi tvářil chirurg, kdyby mu na otázku, zda je nádor zhoubný nebo nezhooubný, patolog odpověděl: „nahloučení buněk s jádry velkými okolo patnácti mikrometrů, s podílem mitóz 15%...“? Canguilhem ve své práci *The Normal and the Pathological* (1991, s. 220) trefně poznamenává, že upírat stavům zdraví a nemoci hodnotu je podobné jako upírat hodnotu jídlu a exkrementu, které také podléhají stejným přírodním zákonům; rozdíl mezi jídlom a exkrementem nebude ani tak v chemicko-fyzikálním popisu, ale v biologické hodnotě, kterou má pro subjekt.

2.6. PODOBNOST NÁDORŮ S NĚKTERÝMI ORGANISMY A CHOROBAMI, ONTOLOGICKÝ STATUS

Při studiu obecných vlastností nádorů a při jejich pozorování v chirurgických preparátech či pod mikroskopem se nabízí řada podobných vlastností s různými taxony živých organismů. Svou eukaryotní buňkou, mnohobuněčností, autonomií, organizovaností, relativní komplexností a vznikem z jediné buňky se odlišují od ostatních chorob, tvoří dojem, že jde o jakýsi samostatný parazitický organismus, který

tvoří a organizuje sám sebe, jak líčí živé organismy Adolf Portmann v *Neue Wege der Biologie* (Portmann, 1997, orig. 1960), viz závěrečnou kapitolu.

Mnoho společných vlastností mají zhoubné nádory s vyššími houbami, a to nejen benigo-maligní a jedle-nejedlou dichotomií. Kromě eukaryotní buňky a mnohobuněčnosti jsou si blízcí parazitickým způsobem života, málo diferencovaným „tělem“, u nádorů často na epitel a stroma. Houby i nádory tvoří čas od času polypózní formy prominující nad povrch, přičemž jejich základ se skrývá pod povrchem, ať už podhoubí, nebo vlastní invazivní část (u karcinomů, epitelových nádorů sliznic, je invazivní růst to, co dělá zhoubný nádor zhoubným nádorem). Houby i nádory (též nezahoubné) tvoří morfologicky rozmanité formy co do tvaru, barvy a celkového uspořádání, viz např. různé druhy střevních polypů – hyperplastický polyp, tubulární a vilozní adenom, Peutz-Jeghersův polyp, přisedlý pilovitý adenom, adenokarcinom atd. Houby i nádory se množí (nádory výhradně) nepohlavně s odloučením jediné buňky (u hub výtrusu), zanesením na vzdálené místo, usazením a proliferací v nového jedince nebo metastázu. „Zárodečné“, na vzdálená místa zanesené buňky jsou pravděpodobně produkovány ve výrazně větším množství, než je množství makroskopicky patrných dceřiných ložisek či jedinců. „Zárodečným“ buňkám se v některém prostředí daří dobře, v jiném hůře. Kde ponejvíce roste křemenáč březový (*Leccinum scabrum*) nebo třeba křemenáč osikový (*Leccinum rufum*) vyplývá z názvu. Je známo, že různé nádory metastazují predilekčně do určitých tělních krajin nemocného, pokud hovoříme o metastazování krevní cestou - metastazování lymfatickými cévami do mízních uzlin, které filtrují lymfu z dané oblasti, je běžné. Karcinomy tlustého střeva metastazují v první řadě do jater, karcinom jater či světlobuněčný karcinom ledviny do plic, karcinomy plic a bronchů do mozku; to lze snadno vysvětlit anatomíí krevního oběhu – z nádoru se oddrolí buňka a usadí se v nejdostupnějším kapilárním řečišti. Proč karcinomy plic, prsu či prostaty „ochotně“ metastazují do kostí, je už otázka složitější. Proč se metastázy světlobuněčného karcinomu ledviny často objevují ve štítné žláze, malém orgánu vážícím do 20g, a ne třeba v řádově hmotnějších svalech končetin, je už úplná záhada (Green et al., 1986; Carcangiu et al., 1985). Invazi jednobuněčných eukaryotních organismů, jakýchsi nesmrtelných prvoků, připomínají leukemie, „tekuté nádory“, které nejsou vázány na konkrétní orgán, jedná se o množící se populaci zvrhlých bílých krvinek, které zaplavují krevní oběh, kostní dřeň, slezinu apod.

Klinikům a patologům se před objevem patogenních mikrobů jevily jako nádory také specifické infekce, tuberkulóza, syfilis a lepra. Mají společné celkové příznaky, hubnutí, nechutenství, slabost, noční pocení, ztrátu pocitu zdraví, poruchy spojené s postiženým orgánem, např. vykašlávání krve, neurologické příznaky, což by se dalo považovat za příznaky společné mnoha chronickým onemocněním.

Zvláštní je však u specifických infekcí i u nádorů postupné šíření (metastazování) chorobných ložisek v různých místech těla nemocného, spojené s rozsáhlou destrukcí tkáně, často se toto šíření děje predilekčně do určitých orgánů, do jiných méně. Tato ložiska mají všechna společný vzhled v rámci jedné nosologické jednotky. Např. tuberkulózní granulom či syfilitické gumma mají specifický vzhled ve světelné

mikroskopii, něco podobného se vyskytuje jen u nich a není známo, že by byly spatřeny někde jinde a lze je diagnostikovat morfologicky, jejich vznik může vyvolat jen bakterie rodu *Mycobacterium tuberculosis* či *Treponema pallidum*. Nejsou přitom produktem „kreativity“ nějakého zvrhlého klonu buněk nebo nějaké takto samostatné entity, granulomy specifických infekcí jsou produktem imunitních pochodů těla hostitele. Tuberkulózní granulom pak morfologicky vypadá podobně u ptáka, psa i člověka. U jiné choroby či v důsledku působení jiného mikroba se nevyskytuje. Má nějaký význam na úrovni evoluce, že imunitní systém tvoří specifickou reakci proti malé skupině patogenů?

Podobnost nádoru s embryem, zejména s trofoblastem, který svými klky vylučujícími proteázy nemilosrdně invaduje pojivo děložní sliznice, proniká do cév a koupe své klky v mateřské krvi, už byla zmíněna. Společným rysem s vlastním embryoblastem je zajisté intenzivní proliferační aktivita, nediferencovanost tkání a potence diferencovat se rozličným způsobem. Teratomy, poměrně časté nádory pohlavních žláz, se vyznačují právě nahodilou tvorbou různých typů tkáně, např. chrupavky, kůže a kožních adnex, vlasů, zubů, nervové tkáně apod., pochopitelně chaoticky a bez funkčního zapojení. Malignějším příbuzným diferencovaného teratomu jsou pak nezralý teratom, embryonální karcinom či karcinom žloutkového váčku, všechno analoga embryonálních struktur. Obecně platí, čím méně je nádor diferencován, čím více se blíží totipotentním embryonálním buňkám, tím je zhoubnější. U výše zmíněných, tzv. germinálních nádorů to platí. Zajisté není náhodou, že germinální nádory jsou zdaleka nejčastější ve varlatech a ve vaječnicích, kde vznikají z předstupňů gamet (spermatogonie a ogonie) a mají tak potenci k diferenciaci v jakoukoliv embryonální strukturu – trofoblast, embryo či žloutkový váček.

Čím se však nádory odlišují od ostatních nemocí, je jejich „ontologický status“. V klasické tomistické ontologii známe kategorii *substance* (to, co existuje samo o sobě) a *akcident* (to, co existuje v jiném, neexistuje samo o sobě). Všechny nemoci kromě nádorů jsou akcidenty, jsou vlastnostmi postiženého jedince. Příkladem budiž spálová angína, což je soubor klinických příznaků – horečka, hnisavě povleklé zvětšené a bolestivé krční mandle, červený jazyk, vyrážka v tříselech a olupování pokožky na dlaních vyvolané bakterií *Streptococcus pyogenes* produkující erytrogenní toxin. Spálová angína nemůže existovat mimo nemocného člověka. Její původce, pyogenní streptokok, může žít samostatně třeba v kultivační půdě, ale to není spálová angína. Nádor jako populace neregulovaně se dělících buněk může přežívat třeba v tkáňové kultuře, některé (reálně v praxi jen nemnohé druhy) tak skutečně existují. Nádor je tedy substance, ostatní nemoci jsou akcidenty (existují jen v jiném).

Poškodí či zahubí-li člověka infekce, je to důsledek aktivity konkurenčního biologického druhu. Celá řada dnes běžných civilizačních nemocí, třeba ischemická choroba srdce, je pak v podstatě poruchou fyziologického mechanismu, který slouží životu. Zda někomu nebo něčemu slouží nádor, substanciální choroba, se pokusíme zkoumat v poslední kapitole.

3. MALÉ DĚJINY LÉKAŘSKÉ ONKOLOGIE

Následující kapitola, jádro této práce, mapuje v obecných rysech vznik a vývoj pojetí nádorových onemocnění jako samostatné skupiny onemocnění, která se svou podstatou od ostatních odlišuje. Hlavní důraz je kladen na vznik nového paradigmatu v polovině 19. století, který je spojen s osobností německého patologa Rudolfa Virchowa; a na tehdejší obrat přírodovědy a medicíny k paradigmatu tzv. buněčné teorie v úzkém slova smyslu, tzn. tezi, že všechny živé organismy sestávají z buněk a buňky nemohou vzniknout jinak než z jiné buňky. Tento posun v paradigmatu měl klíčový dopad na teorii i praxi celé medicíny a onkologie zvláště, zejména co se týká základního principu léčebné strategie. Cílem přehledu je zmapovat, jaké objevy, díla a společenské instituce v posledku ke vzniku a dalšímu rozvoji¹⁹ tohoto paradigmatu vedly a jaké bylo jejich myšlenkové „podhoubí“. Těžiště přehledu je zejména v novověké biologii a medicíně do začátku 20. století. Cílem není podat vyčerpávající přehled všeho podstatného, co bylo o nádorech v tomto období napsáno, nýbrž se pokusit analyzovat ty práce a ty osobnosti, jejichž přínos považuji za klíčový nebo v něčem nový; vybrané aspekty těchto prací pak rozebrat poněkud detailněji.

Metodou výkladu budiž pokus dívat se na problematiku očima pojednávané osobnosti v rámci konkrétního díla, zejména tedy klinického lékaře, který zkoumá příznaky onemocnění popisované nemocným, prohmatává jeho břicho, ochutnává tělesné tekutiny, poslouchá jeho dýchání a počítá tep; dále očima patologického anatoma, který preparuje útroby zemřelého pacienta při pitvě a nakonec laboratorního badatele, který hledí do mikroskopu. Nálezy dávných lékařů se pokusím vysvětlit prizmatem současné medicíny a okomentovat v kontextu současného diskursu.

Práce se zabývá procesem odklonu medicínského myšlení od antického učení o čtyřech šťávách, které chápe vnitřek lidského těla jako směs čtyř šťáv, k patologické anatomii, tedy, odklon od holismu či humoralismu k lokalismu, jenž považuje orgány a tělesnou materii nikoliv za pouhé jeviště nerovnováhy šťáv, ale přímo za místo, kde choroba sídlí nebo které chorobou je. Patologická anatomie a buněčná patologie, která vládne medicínskému paradigmatu dodnes, připouští, že může být jedno místo v těle nemocné a zbytek zdravý. V humorálním pojetí je nemocný vždy celý člověk.

Hlavním tématem práce je tedy změna medicínského myšlení; výchozí stav, tedy antická medicína, bude pojednána velice stručně a na základě sekundární literatury, neboť rozsáhlá rešerše antických nauk o nádorech by nepřiměřeně prodlužovala text a pro neznalost řečtiny nejsem schopen adekvátně prozkoumat patřičné prameny. Stejně tak vývoj onkologie po Virchowovi, který současné paradigma ustanovil, bude pojednán pouze stručně. Páteří pojednání jsou tak nauky a autoři pojednávající o nádorech v 18. a 19. století.

¹⁹ Dalším rozvojem zde myslíme poznatky o buněčném dělení, o chromozomech a genetické podstatě nádorového bujení.

3.1. PRAVĚK, STAROVĚK A STŘEDOVĚK

Úplně nejstarším popsáním nádorem u člověka, resp. u hominida, je nedávno objevený nádor distální části levé páté zánártní kosti velikosti cca 5 cm, jedná se pravděpodobně o osteosarkom²⁰ u jedince druhu *Homo ergaster* nebo *Paranthropus robustus*. Fosilie je stará asi 1,7 miliónu let a byla objevena v jeskyni Swartkrans nedaleko Johannesburgu v Jihoafrické republice (Odes et al., 2016). Druhým nejstarším popsáním nádorem člověka je „kanamská mandibula“, fragment dolní čelisti příslušníka *Homo erectus* stáří okolo 1,5 milionu let, jedná se patrně o zkostratělý Burkittův lymfom nebo osteosarkom, možná však jen zbytnělý svalek po zhojené zlomenině (Capasso, 2005). V temenní kosti člověka neandertálského stáří cca 35 000 let byl objeven ve Stettenu v jižním Německu tumor obsahující novotvořenou kost, patrně meningiom.

Paleopatologie však může zkoumat jen kostní či zvápenatělé pozůstatky lidských tkání, chceme-li se něco dozvědět o měkkotkáňových nádorech v minulosti, jsme odkázáni na písemné prameny.

Nejstarší písemné zmínky o rakovině pocházejí ze starého Egypta – např. v Ebersově papyru nebo v papyru Edwina Smithe, které pojednávají o poznacích medicíny a chirurgie ve druhém a třetím tisíciletí př. n. l. V papyru Edwina Smithe je nejstarší zmínka o rakovině prsu, uvádí se zde, že proti ní není léku. V Ebersově papyru jsou popsány nádory dělohy, kůže, konečníku, hltanu či žaludku (Hajdu, 2004).

V hippokratovských spisech se často referuje o rakovině, nemoci jsou klasifikovány podle hlavních příznaků a vzniku rakoviny, stejně jako ostatních nemocí, se přisuzují přírodní příčiny. Nádory se podle hippokratovských spisů objevují hlavně u dospělých. Jejich tvar a růst připomínal kraba, objevují se zde tedy termíny *karkinos*, *karkinóma* (zhoubný nádor) a *skirrhos* (tvrdý nádor). Jako příčina chorob, tedy i nádorů, je chápána nerovnováha množství tělesných šťáv. Najdeme popisy nádorů v různých tělesných orgánech a popisy některých příznaků nádorů, používané v diagnostice dodnes, např. krvavý výtok z prsní bradavky či z pochvy, krev v břišní dutině apod. (Hajdu, 2004a). Proč staří řečtí lékaři pojmenovali nejrůznější výrůstky na tělech nemocných právě po rakovi, není jednoznačné. Jednou z možností je, že nádor obklopený shlukem krevních kapilár připomínal kraba zavrtného do písku s nohama roztaženými do kruhu. Jiným pak ztvrdlý povrch nádoru připomínal krabí krunýř, dále lze spekulovat o představách kradmého šíření nemoci po těle nebo po bolesti, kterou způsobuje pevné sevření krabích klepet (Mukherjee, 2015, s. 54).

Aulus Cornelius Celsus (25 př. n. l. - 50 n. l.) ve svém spise *De medicina* navazoval na hippokratovce, popsal několik typů nádorů povrchových na kůži a sliznicích, dále též nádory vnitřních orgánů a jejich různá stádia. Léčebnou naději viděl v chirurgickém zákroku, který odstraní nádor vcelku – tento léčebný přístup řídí onkochirurgii dodnes. Mimochodem, Celsus popsal čtyři hlavní příznaky zánětů, otok, bolest, zrudnutí a zteplání (*tumor, dolor, rubor a calor*), kdy nijak nerozlišuje mezi lézí zánětlivou a

²⁰ Zhoubný nádor kosti postihující zejména dospívající a mladé lidi.

nádorovou (Hajdu, 2004a). Vznikem a vývojem této distinkce mezi nádory a jinými nemocemi se bude zabývat hlavní část tohoto pojednání.

Stručný přehled antické medicíny by nebyl úplný bez Galéna (131-200 n. l.). Galénos systematizoval nauku o čtyřech šťávách a jako příčinu rakoviny chápal černou žluč. Nejlepší léčebnou metodou bylo Galénovi úplné odstranění nádoru s lemlem zdravé tkáně. Soudil, že rakovina je konstitutivní nemoc, postihující zejména melancholické lidi, tj. lidi s přebytkem černé žluče (Karamanou et al., 2016). Černé žluči a melancholickému habitu přisuzoval Galénos také hemoroidy a poruchy menstruace (Hajdu, 2004a). Mukherjee (2015, s. 55) uvádí, že deprese (melancholie) a rakovina, psychická a tělesná nemoc z nadbytku černé žluče, se takto vnitřně propojily. Dalo by se říci, že rakovina byla podle antického učení, které vrcholí v osobnosti a díle Galéna, vlastně onemocnění konstituce, kdy má nemocný přebytek černé žluče, která se pak ukládá ve tkáních ve formě nádorů. To Galénos dokládá např. nárůstem výskytu rakoviny prsu u žen v menopauze, kdy se jejich tělo přestalo zbavovat přebytečné černé žluče. Chirurgická léčba v tomto konceptu nemá smysl – celé tělo je zaplaveno přebytkem černé žluče, která necirkuluje a městná. Je-li rakovina systémové onemocnění, lze nádor vyříznout, ale žluč prosákne hned zpět jako míza vzlínající větvemi stromu (tamtéž). Navzdory Galénovu závěru se však zejména menší povrchově uložené nádory operačně odstraňovaly, nanejvýš z kosmetických důvodů, takovéto operace prokazatelně prováděl i sám Galénos. Rozsáhlejší inoperabilní nádory se léčily tradičním pouštěním žilou a očistnými rituály, což nemocným jistě přivodilo méně utrpení, než chirurgie bez dezinfekce, antibiotik a bez účinné anestezie (tamtéž, s. 56).

Arabský lékař Muhammad Al Rází ibn Zakarija neboli Rhazes (865-925 n. l.) upozorňoval, že pokud se nepodaří odstranit nádor celý a řez dokonale kauterizovat (spálit), nadělá chirurgický zásah víc škody než užitku (Porter, 2013, s. 618).

Po pádu římské říše roku 476 čerpalo evropské lékařství převážně z opisů a reedic starých spisů zejména Hippokratových a Galénových, na zásadní změny si medicína počká až do 16. století, kdy se medicína začíná odklánět od antických nauk a orientuje se více na praktickou zkušenost. Ve středověkém a renesančním písemnictví najdeme nehojně zmínky zejména o poměrně drastických operacích, náznaky zásadní změny smýšlení o podstatě nádorů nikoliv.

3.2. NOVOVĚK

3.2.1. HENRI FRANÇOIS LE DRAN

Henri François Le Dran (1685-1770) Le Dran byl francouzský chirurg, který přednášel na Královské lékařské akademii v Paříži a provozoval praxi chirurga v *Hôpital de la Charité*, spolupracoval se slavným Jeanem-Louise Petitem, mezi jeho žáky patřil mimo jiné slavný fyziolog Albrecht von Haller. Kromě originálních teorií o rakovině zavedl do medicíny termín šok (*choquer*), jeho nejvýznamnější prací je spisek *Traité des opérations de chirurgie*, který publikoval v roce 1749 a posléze vyšel anglicky jako *The Operations in Surgery* (1749). V této práci čerpám právě z tohoto anglického překladu.

Termín *schirrus* užívá již v kapitole o zánětu, a sice bez konotací o malignitě, *schirrus* znamená prostě tuhou tkáň a je jedním z možných výsledků zánětlivého procesu ve tkáni, vedle resoluce zánětlivé tekutiny, zhnisání a gangrény. Zánět provází podle Le Drana místní obstrukce tekutin, není-li tato vyprázdněna či vstřebána ani se fermentací nezmění v hnis, dochází k inspizaci (zatumnutí) tekutiny a vzniká tuhý indolentní²¹ tumor. Toto se má dít zejména v žláznatých částech těla (Le Dran, 1749, s. 13).

O rakovině (*cancer*) pak říká, že se sice jedná o chorobný, šířící se nevyléčitelný vřed, ale tato definice nepopisuje, zda se jedná o počínající nebo pokročilou rakovinu. Každá rakovina začíná ucpaním jedné nebo více žlázek, zprvu se jedná o tumor tvořený touto obstrukcí, ale poté se stává schirrozním a poté karcinomatozním. Každá žláza se může stát karcinomatozní a každá část těla vybavená žlázami může být postižena rakovinou (s. 287). Dokud je tekutina v ucpané žláze pouze skladována, je tumor pouze druhem *schirru*, který se více nebo méně zvětšuje, jakmile jsou šťávy zkaženy, tumor je karcinomatozní – to závisí na druhu alterace (poškození) šťávy. V této fázi může být afekce velmi bolestivá, bez zjevného zánětu či změny barvy kůže (s. 288).

Le Dran klade otázku, proč a jak dojde k tomu, že některé ucpané žlázy se změní v rakovinu a jiné ne. Snazší by podle Le Drana bylo usoudit, co se stane s vínem čerstvě vymačkaným z hroznů, které může zkysnout, zhořknout, stát se olejovitým nebo excelentním nápojem. Při řešení této záhady se omezujeme na naše smysly bez plýtvání časem velkými úvahami – spokojme se tedy s tím, že šťávy v ucpaných žlázách se mohou zkazit, píše Le Dran (s. 289). Zkažené šťávy mohou rozežít cévy, tak se změní karcinom v ulcerovanou rakovinu. Le Dran popisuje, jak si potřísnil tvář tekutinou při operaci cystického nádoru prsu; tato ho údajně píchala na kůži několik hodin poté, co si tvář omyl.

Ženy mají být podle Le Drana náchylnější k rakovině než muži, neboť prsa a děloha obsahují velké množství žláz, které se mohou zejména během menses ucpat (s. 290). *Schirrus* tvoří větší nebo menší bezpříznakový tumor, zpravidla kulovitý a často pohyblivý při pohmatu. Během své progresse může adherovat k okolním částem, mění se v nádor kancerozní, je více či méně bolestivý podle stupně zkažení šťávy, která v něm fermentuje. Nádor nabývá nepravidelného tvaru a jeho objem roste – žíly na povrchu nádoru jsou varikózně rozšířené a pod kůží dobře viditelné, podle čehož, uvádí Le Dran,

²¹ Indolentní znamená nebolestivý, přeneseně také bezpříznakový, klinicky němý.

dali staří chorobě název *cancer*, neboť jim tyto žíly připomínaly klepeta kraba (s. 291). Poté nádor ulceruje, bolest zesiluje a stává se setrvalou, kůže nejprve zarudne, posléze se vytvoří strup, který pokračuje gangrénou s destrukcí části tumoru – v centru se objeví tekutiny, které mohou vytékat z těla ven; což je projev úplné obstrukce. Vřed s hnilobnou spodinou nikdy nevytvoří zdravé maso (s. 292).

Cancer se často vyskytuje na kůži obličeje, zejména na nose, očních víčkách, rtech, v prsu se může vyskytnout u ženy i u muže. Zřídka pak podle Le Drana nacházíme dvě rakoviny, které jsou stejné²², rozdíly mezi nimi mají pak velký význam pro léčbu. Liší se velikostí i pohyblivostí vůči okolí, bolest může být vyvolána zánětem v okolí, tlakem tumoru na nerv nebo z vlastních zkažených šťáv uvnitř žlázy – pak se jedná o karcinomatозní žlázu. Často nacházíme rakovinu u tlustých žen²³ poté, co ustane jejich menses, prs je nepřírozeně velký a objevuje se vtažení bradavky (s. 293), kromě toho Le Dran popisuje krvavý nebo hnisavý výtok, který rakovinu prsu provází (s. 294).

A to nejzajímavější o rakovině prsu u Le Drana nakonec: nádory prsu mohou růst rychle nebo pomalu (což záleží na dispozici stagnujících tekutin), mohou a nemusí prorůstat do masité tkáně pectorálních (hrudních) svalů; při chirurgické exstirpaci tumoru Le Dran někdy nachází podpažní jamku plnou schirrozních až kancerozních žláz²⁴ (s. 293-4).

Dále Le Dran pojednává o rakovině dělohy, která se může vyskytnout jak v hrdle, tak v těle děložním a prostupovat dělohu zevnitř nebo růst z dělohy ven, přičemž rakovina produkuje skirrhozní induraci pánve. K nádoru jsou podle Le Drana náchylnější ženy, které mají sklon k velkému krvácení při menses²⁵. Nádory samy pak často krvácejí a mohou vystupovat z pochvy v podobě houbovitých hmot. Jindy lze prstem zavedeným do pochvy hmatat nepřírozeně velký a tvrdý děložní čípek. (s. 295)

O prognostice těchto onemocnění Le Dran píše, že nebolestivý schirrus způsobený stlačením může být vyléčen exstirpací, a to dokonce i když se již stane karcinomatозním; rozdíl mezi schirrem a karcinomem je však v tom, že karcinom může

²² Nádory vykazují morfologicky i svým biologickým chováním mimořádnou variabilitu a jejich prognóza je často obtížně předvídatelná; kategorizace do nosologických jednotek vyžaduje často velkou toleranci k morfologickým „výstřelkům“.

²³ Obezita a dlouhodobé tloušťnutí žen jsou po léta známé významné rizikové faktory karcinomu prsu (Morimoto et al., 2002) a dělohy (Kaaks et al., 2002). Příčinou je vznik aktivních estrogenních hormonů v tukové tkáni, kde jsou syntetizovány aromatizací androgenů. Estrogeny pak stimulují proliferaci epitelu mléčné žlázy i endometria a také růst většiny nádorů těchto orgánů.

²⁴ *Lymphatic glands* = mízní uzliny. Dnes víme, že se o žlázy v pravém slova smyslu nejedná. Mízní uzliny jsou drobné kulovité orgány, které filtrují tkáňový mok odváděný mízními cévami, jsou hojně prostoupeny bílými krvinkami, zejména lymfocyty, které mají schopnost tvorby protilátek a imunitní paměti. Mízní cévy vedou mízu jednosměrně do žil krevního oběhu; mízní uzliny jsou pak imunitním i mechanickým filtrem, který zabraňuje různým škodlivinám, bakteriím, prachu ale i nádorovým buňkám aby se dostaly bezprostředně do krevního oběhu a do celého těla. Epitelové zhoubné nádory, karcinomy, zhusta zakládají dceřiná ložiska (metastázy) právě v mízních uzlinách.

²⁵ Zmnožení endometrálních žlázek (hyperplazie endometria) je jednou z nejběžnějších příčin hypermenorrhey, tj. zvýšeného množství menstruační krve, tato hyperplazie pak vzniká v důsledku nadměrného množství estrogenních hormonů (Khan et al., 2016). Hyperplazie endometria je pak nejvýznamnějším rizikovým faktorem, ne-li přímým předchůdcem endometroidního adenokarcinomu sliznice těla děložního (Lacey a Chia, 2009). Le Dran tedy pozoroval tento vztah bez histologie a statistických výpočtů.

recidivovat, „což nemůže být přičteno jiné příčině, než že část humoru (tekutiny), který byl v choré žláze, pronikl do cirkulace a impregnoval mízu stejnou nákazou“ (s. 296).

Schirrus, který vznikl utlumením přirozené evakuace žlázy, je neléčitelný, pokud není tato evakuace zajištěna jinak. Schirrozní tumory jsou tvořeny pomalým nebo rychlým ukládáním chorobného humoru, který může být exstirpací odstraněn dříve, než napadne konstituci a způsobí různé příznaky: bolesti hlavy, pocení apod. (s. 297).

Souhrnně Le Dran říká, že nádory jsou léčitelné, pokud jsou v časně fázi vyříznuty; pokud jsou situovány tak, že nedovolují užití nože, jsou nevléčitelné jakýmkoliv jiným způsobem. To je případ nádoru prsu, u kterého jsou oteklé žlázy (uzliny) v axille. Jsou-li ucpané tyto žlázy, rakoviny vznikají v nejrůznějších částech těla, navzdory exstirpaci toho, který se objevil první. V tomto případě mohou být postiženy stejným kancerózním tumorem kosti (s. 297). Rakovinu, která silně bolí a rychle roste, můžeme brát jako nevléčitelnou: „mohu potvrdit z mnoha zkušeností, že u zdánlivě uzdravených pacientů se choroba vrátí dřív či později ve stejné nebo v jiné části těla. Možná jsou nějaké výjimky, ale tak neobvyklé, že nemohou zneplatnit, co bylo potvrzeno nesčetnými experimenty“ (s. 298).

Kromě chirurgické léčby Le Dran doporučuje léčit rakovinu dobově typickými prostředky, pouštění žilou z paže či nohy, koupele, projímadla a rozpouštědla, která mohu údajně zduření žláz zmírnit: „pokud však *schirrus* dosáhne určité velikosti a tuhosti, nemáme žádného léku, který by ho mohl rozpustit (...)“ (s. 299-300).

Le Dran byl chirurg; na závěr své stati o rakovině popisuje techniku operace rakoviny rtu a prsu. U rakoviny rtu radí vést dva řezy na stranách tumoru, které se v proximální části rtu spojí, čímž vytvorneme klínek tkáně s nádorem, zbývající okraje pak sešijeme, jako když se operuje zaječí pysk²⁶ (s. 300).

Nádor prsu lze vyléčit operací, pokud nevrůstá do pektorálního svalu. Následuje popis prosté mastektomie, která se, podobně jako popsaná klínovitá excize rtu, technicky obdobným způsobem provádí i v dnešních dobách – hlavním pokrokem v chirurgii oproti polovině 17. století je však jistě objev antiseptiky a anestezie v 19. století; teprve od té doby bylo možné pustit se do operací tumorů a afekcí uvnitř těla pacienta. Jediné možné byly operace na povrchu těla, které však byly neuvěřitelně brutální a rizikové, jak doložíme Le Dranovým popisem operačního postupu. Pacientka je k operaci připravena pouštěním žilou a je pročištěna projímadly. Chirurg, který operuje prs, potřebuje k zákroku 2 asistenty, kteří drží ruce nemocné a posléze háky, kterými odtahují z operačního pole horní a dolní kožní okraj rány. „Poté, co odpreparujeme tuk okolo prsní žlázy a tuto vyjmeme, někdy nacházíme ucpané žlázy (*obstructed glands*) v blízkosti axilárních cév, tyto žlázy tam nesmíme ponechat, neboť mohou dát vznik čerstvé rakovině“ (s. 300). Při exstirpaci těchto žláz (uzlin) je třeba vyvarovat se poranění *arteria axillaris*, která může být zdrojem obtížně stavitelného krváčení. Krváčení staví asistent tlakem prstu na ono místo: „pacientka často v tuto chvíli omdlí a krváčení se tím zastaví“.

²⁶ Zaječí pysk je lidový název pro rozštěp rtu, jednu z nejčastějších vrozených vývojových vad.

Nešťastné podmínky nádorové chirurgie demonstruje Le Dranův případ padesátileté ženy, která trpěla 8 let nádorem prsu, který začal ulcerovat; operační preparát dosahoval váhy osmi liber. Operační ránu poté zachvátila gangréna, došlo k arozi cévy a rozsáhlému krvácení – krev tvořila kaluž na podlaze. Le Dran krvácení zastavil, ránu vyčistil a opět sešil (s. 305). Těžko se lze jen představit, jakým utrpením nemocné musil být celý proces provázen. Ve středu jizvy se zanedlouho objevil malý tuhý tumor, jehož objem se postupně zvětšoval: nádor recidivoval. Nemocná zemřela sedm nebo osm měsíců po operaci.

Líčení atmosféry chirurgického zákroku 17. století si nezadá s popisy lazaretů v Krymské válce od Florence Nightingalové nebo s Remarquovými popisy ošetřování raněných v první světové válce. 19. století, Listerův objev antiseptiky a Mortonův objev anestezie podstatně rozšířily možnosti chirurgické léčby – americký chirurg William Stewart Halsted zavedl koncem 19. století tzv. radikální mastektomii, při níž odstraňoval pacientkám kromě prsu též velký prsní sval a vybral všechen tuk a lymfatické uzliny z axilly. Jeho následovníci rozšiřovali výkon na nadklíčkové a mediastinální uzliny, mastektomie se dále ještě radikalizovala o odstraňování žeber a další části hrudního koše, v extrémních případech o amputaci ramene a klíční kosti (Mukherjee, 2015, s. 69). Rozsah operace, který mrzačil pacientky tak, že nemohly pohybovat horní končetinou na postižené straně, byl motivován snahou odstranit i ty nejmenší mikroskopické částičky rakoviny. Dlužno říci, že na prognózu nemocných stran přežití (založení vzdálených metastáz v kostech, játrech a plicích) neměl podstatnější vliv.

Le Dran, pařížský chirurg, akademicky působil v době, kdy chirurgie nebyla příliš dlouho zavzata do medicínské vědy a univerzitního prostředí. Je obecně známo, že ranhojičství bylo v evropském středověku řemeslem, které se netěšilo vysoké prestiži a sdružovalo ranlékaře s bradýři, holiči a lazebníky; integrace chirurgických postupů do medicíny je záležitostí doby osvícenství (Porter, 2013, s. 314-317).

Le Dranovo dílo a styl také odpovídá tomuto kontextu: je stručný, líčí své dlouholeté praktické zkušenosti s řezáním do nemocných, neodvolává se však prakticky na žádnou literaturu ani na antické klasiky. V polovině 18. století byla oficiální evropská medicínská praxe do velké míry pod vlivem humorálního paradigmatu antického lékařství. Ačkoliv van Helmont již v 17. století humoralismus zpochybňuje, od 16. století jsou rozsáhle revidovány antické anatomické poznatky a experimentálně se ve velkém zkoumá fyziologie (viz 1628 Harveyův objev krevního oběhu), do praxe se tento progres v teoretickém poznání dlouho neprosadil. O tomto fenoménu bude hlouběji pojednáno v diskusi.

Le Dran tedy publikoval své pojednání založené na praxi, přičemž zde prezentuje do té doby nevídanou novou všeobjímající teorii rakoviny. Hovoří o ucpaných žlázách, ve kterých mžstnají zkažené šťávy, které se mohou ze žláz dále šířit a otrávit nemocného. I když pravděpodobně vůbec neměl takové ambice a hovoří o šťávách, pohybuje se implicitně v antickém humorálním paradigmatu, nastoluje však již vlastně paradigma nové. V kontrastu s galénismem, který má rakovinu za systémové onemocnění spojené s nadprodukcí a ukládáním chladné černé žluče, *melancholií* (Mukherjee, 2015, s. 55),

hovoří Le Dran o ucpaných dilatujících žlázách a jeho pohled je lokalistický. Nezkoumá, jaká je povaha tekutiny v žlázách a proč se kazí, jako je, podle Le Drana, zbytečné a marné se ptát, proč může víno zkvasit, shnít nebo zkysnout. Podstatné je, kdy a jak lze nádor vyříznout a kdy už pomoci není. Le Dranovo dílo však můžeme chápat jako v historii první práci, která chápe nádor jako lokální a nikoliv celkovou afekci. Zajímavá je pak Le Dranova literární suverenita a samozřejmost, s níž zcela novou teorii prezentuje jako jednoznačnou a evidentní věc.

Le Dranova teorie by se dala dobře přirovnat k pohledu jeho současníka Morgagniho, který také nechce a nemá ambici překonávat antické autority a humoralismus vědomě či nevědomě předpokládá, závěry jeho pozorování jsou však spíše lokalistické. Stručnost, s jakou celý komplexní problém rakoviny vyřešil Le Dran, se samozřejmě nedá srovnávat s detailní přesností a metodickou adekvátností, kterou se vyznačuje rozsáhlé Morgagniho dílo, asi jako nelze srovnávat slaměnou chýši s barokním dómem. Pokud se týká prvenství, o tři roky mladší Le Dran publikoval svou práci o dvanáct let dříve než Morgagni a tak vytvořil první lokalistické dílo o rakovině; Morgagni však vydal svůj pětisvazkový opus coby stařec jako vyvrcholení svého celoživotního bádání. Ačkoliv to nelze nijak prokázat, v Morgagniho hlavě byla pravděpodobně idea lokalismu dříve než v mysli Le Dranově.

3.2.2. GIOVANNI BATTISTA MORGAGNI

Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) je obecně uznáván jako zakladatel moderní praxe patologické anatomie. Byl velmi nadaným dítětem, rozebíral filosofické eseje a psal poezii již ve svých čtrnácti letech. Jeho lékařská kariéra začala pod patronátem Antonio Maria Valsalvy v Boloni, kde také nastartoval svou učitelskou dráhu. Morgagni se naučil od Valsalvy, že medicíně více slouží posmrtné vyšetření těch, kteří zemřeli na nějakou nemoc než pitvání těl oběšenců (Garrison, 1913). Roku 1715 se stal vedoucím anatomického ústavu v Padově, tento vysoce postavený post zastával až do své smrti ve věku osmdesát devět let. Měl pověst velkorysého, žoviálního člověka, historika a velkého latiníka. Oženil se pouze jednou a měl patnáct dětí. Byl nejen anatomem, ale i uznávaným medicínským praktikem. Mezi jeho pacienti byli biskupové, kardinálové, jeptišky i bohatí obchodníci (Hajdu, 2003).

Ač byla jeho pověst anatoma po celé Evropě po dlouhá léta impozantní, své největší dílo, *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, vyšlo až roku 1761, kdy mu bylo již sedmdesát devět. Vydání spisu lze chápat jako počátek oboru patologické anatomie (Šteiner, 2015, s. 10). Toto rozsáhlé dílo pojednává stonání cca sedmi set pacientů ve stylu dopisů svým kolegům a korespondentům. Jedná se o pacienti, jejichž onemocnění vedlo k úmrtí. Zpravidla se jedná o náčrt sociálního profilu nemocného, mnohdy až filigránsky detailní popis historie příznaků a pečlivá korelace těchto příznaků s pečlivě provedenou pitvou těla zemřelého. Právě tato korelace klinického a anatomického pozorování znamenala svého času obzvláštní přínos jeho díla. Celé *De sedibus et causis* sestává z pěti knih, *de Morbis Capitis*, o chorobách hlavy, *de Morbis Thoracis*, o chorobách hrudníku, *de Morbis Ventris*, o chorobách břicha, *de Morbis*

ad Chirurgiam aut ad universum Spectantibus, o chirurgických onemocnění celého těla a *de addendis ad singulos quatuor Libros Superiores*, dodatky k předchozím knihám. Morgagniho dílo neposkytuje obecné výklady o chorobných jednotkách, které se zhusta objevují u pozdějších autorů. V 18. století ruku v ruce se vznikem zoologických a botanických klasifikací teprve vzniká klasická nosologická medicína, která třídí nemoci jako reálné „druhy“ (Komárek, 2005, s. 30; Porter, 2013, s. 293-294). *De sedibus et causis* má skutečně charakter souboru kazuistik, kde je třeba zobecňující interpretace hledat, proto je kapitola o Morgagnim velmi dlouhá, ač podstatných novinek ve výzkumu tumorů prezentuje poměrně málo.

Principiálním předchůdcem tohoto díla bylo *Sepulchretum sive anatomia practica ex cadaveribus morbo denatis*²⁷ ženevského anatoma Théophila Boneta (1620-1689), které je však víceméně nahodilou sbírkou záznamů z pitev bez detailních klinických pozorování a zejména interpretací posmrtných nálezů, kterými vyniká *De Sedibus*. Morgagni také velmi zevrubně odkazuje na tehdejší literaturu a s jemností bez náznaku útočnosti referuje ty, od nichž se svými názory liší (Prichard, 1979).

Díky své objektivitě Morgagni přesvědčil svět o tom, co se dnes běžně pojímá jako jisté: známky a příznaky nemoci závisí na anatomicky zkoumatelných abnormalitách. Mimo jiné díky Morgagniho práci si každý uvědomuje, že kašel značí onemocnění plic, žloutenka chorobu jater apod. Morgagni chtěl mechanismu a podstatě nemoci porozumět a věřil, že ji lze prozkoumat anatomickou metodou. Řečeno slovníkem Michela Foucaulta, Morgagni ustavil ve své době počátek „*geografického období*“ medicíny, kdy jsou subjektivní obtíže popisované pacientem a závěr vyšetření žijícího pacienta srovnány s pitevním nálezem po jeho smrti (Foucault, 2010, orig. 1963)²⁸.

Z Morgagniho stylu a textu je patrné, že se nejedná o chladného a cynického člověka, který ve sklepech ze zvrácených pohnutek rozřezává mrtvolu. Z jeho dopisů vyzařuje skutečný a upřímný zájem o životy a osudy nemocných, při popisu pitev však uplatňuje strohý popisný styl, kdy je mu mrtvé tělo již odosobněným objektem. Morgagni dává patologicko-anatomické pitvě, která je při pohledu zvenčí veskrze ohavnou a nedůstojnou podívanou, smysl a opodstatnění ve službách dalších živých nemocných, kterým může přinést prospěch právě přesné poznání příznaků a obrazu choroby²⁹. Tímto Morgagni naznačuje ideál budoucích patologů: objektivní makroskopické i mikroskopické studium tkání živých i zemřelých pacientů musí být motivováno upřímnou snahou o dobro pacienta, jehož přesná diagnóza je základem odpovídající léčby.

²⁷ Hrobeček neboli praktická anatomie vyplývající z mrtvol nemocných.

²⁸ „*Geografické*“ období následuje po tzv. období „*historickém*“, jehož vyvrcholením byl Hippokrates, který sledoval zejména časovou následnost pozorovaných tělesných pochodů, nejrůznější sekvence pulsů, střídání horeček apod. Období „*historické*“ následovalo po tzv. období „*botanickém*“, které představuje předhistorickou a lidovou medicínu, kdy jsou zavedeny různé syndromologické kategorie (syndrom = více symptomů současně) neusilující o pojetí podstaty nemoci, např. nemoc žlutá apod. (viz též Komárek, 2005, s. 30).

²⁹ *Mortui vivos docent*, mrtví učí živé, stojí nad vraty anatomických ústavů. Samo původem řecké slovo *autopsie* je odvozeno od „vidět na vlastní oči“.

Řečeno způsobem méně oslavným, založil Morgagni mechanistickou koncepci lidské fyziologie a patologie (Zampieri et al., 2014). Podle Morgagniho je zdraví výslednicí vitální harmonie, která je založena na vyvážené funkci různých orgánů – vnitřností (*viscera*). Tedy, nemoc je výsledkem specifického poškození těchto vnitřností. Tato organická interpretace lidské patologie je stále široce přijímaná v současné vědecké medicíně (Enzi et al., 2003). Mechanistické pojetí člověka a přírody je pak pro baroko a osvícenství zcela charakteristické: model absolutistického státu-stroje s rozsáhlým úředním aparátem se šířil z Francie na všechny strany a obdobně byl chápán i vesmír, na počátku věků stvořený a uvedený do pohybu Bohem – „Velkým hodinářem“ – a poté už samovolně fungující až do vyčerpání svých potenciálů (Komárek, 2008, s. 60). Je příznačné, že barokní a osvětské období, přející mechanistickým koncepcím, jejichž ideovou základnu ustanovil Descartes, se pak vyznačuje enormním rozvojem hodinářství, hracích strojků, vodních mlýnů a jiných složitých mechanických zařízení.

Než zahájíme pojednání o Morgagniho zkoumání nádorových onemocnění, uveďme některé jeho významné objevy na jiných polích medicíny. Zvláštní pozornost věnoval přítomnosti či nepřítomnosti posmrtných krevních sraženin v srdečních komorách („ polypózních konkrécí“), neboť jednou z otázek tehdejší doby bylo, zda může krev nabýt pevného skupenství za živa – objasnění povahy, příčiny a významu trombózy počkalo do 19. století na Virchowa (Porter, 2013, s. 625). Morgagni odmítal tehdejší přesvědčení, že hypofýza (podvěsek mozkový) produkuje mozkomíšni mok. Jako první na světě s pomocí pouhého nože a očí popsal asociaci břišní obezity s kornatěním tepen, výskytem mozkové mrtvice, zbytněním srdce, srdečním selháváním a dnou, a to bez znalosti biochemie či cholesterolu (Enzi et al., 2003). Dále popsal různé chlopenní vady srdce, krvácení do trávicího traktu, mozkové mrtvice a různá nitrolební krvácení, výduť aorty při syfilidě, zápal plic, jaterní cirhózu či obraz zánětu střev, později nazvaný jako Crohnova nemoc. Eponymické pojmenování po Morgagnim nese např. vrozená brániční kýla, cysty přívěsku varlete či svislé řasy v konečníku.

V pojednání o Morgagniho pozorování nádorových onemocnění bude ocitováno několik nejzajímavějších kazuistik, které ve svém *De sedibus et causis* prezentuje, spolu s pokusem o obecnou interpretaci. Prezentované případy jsou z anglického překladu Benjamina Alexandra 3. knihy *O chorobách břicha* z roku 1769 (Morgagni, 1769).

Morgagni užívá velmi často termínu *tumor* v ne přesně vymezeném významu, do jehož rámce se vejde velká skupina chorobných afekcí. Společným rysem je něco tuhého, hmatného, zduřelého, opuchlého. V první řadě se jedná o *kancerozní* tumory (např. s. 43, 363), to je tedy to, co nejvíce odpovídá nádorům v úzkém slova smyslu a co nás zde nejvíce zajímá, podobně najdeme zmínky o *skirrhozních* tumorech (např. s. 30, 48, 380). Dále používá pojmu *tumor* pro podkožní otok (s. 52) při všeobecné vodnatelnosti (hydropsu), jenž provází např. městnavé srdeční selhání. U Morgagniho též najdeme *tumor* sleziny ve smyslu jejího abnormálního zvětšení (např. s. 203, 206), a také *tumor* pravého hypochondria, jehož podkladem jsou zvětšená a tuhá *skirrhozní* játra (s. 205-207), kdy popis celého příběhu pacienta odpovídá v dnešní terminologii jaterní cirhóze.

Dalšími, dnes již neobvyklými významy slova *tumor* je tumor ve smyslu aneurysmatu, tj. tepenné výdutě (např. s. 369, 376), dále zde najdeme *tumor* tvořený klubkem zamotaných střev se srůsty (s. 388) či *tumor* prostě jako hmatnou rezistenci v břiše (s. 381).

Co se týče hlavního předmětu našeho zájmu, tumorů ve smyslu *cancer* či *skirrhus*, chápe Morgagni pod pojmem *skirrhus* tuhou tkáň, většinou bělavé barvy, v případech dutých orgánů (např. žaludek) spojenou se ztluštěním stěny. Tímto však neříká nic o její podstatě; *skirrhus* bere pouze jako určitý fyzikální termín, kterým popisuje odchylku mechanické konzistence, barvy a případně objemu útrobu od jejich přirozeného stavu. Termín *cancer* také blíže neosvětluje.

Ono ztuhnutí a zvětšení vnitřností však zapojuje do mechanického výkladu chorobných procesů, jak se pokusíme ilustrovat případem z 3. knihy (O chorobách břicha), z 30. dopisu (O zvracení, *de Vomitu*, s. 46-50):

„Ctihodná matrona z Padovy, která jako nemluvně často vrhla mléko a její kojná s ní měla potíže, dorostla nicméně do věku dospělosti, vdala se a byla matkou mnoha dětí. Ve věku 43 let začaly její obtíže se zvracením, vyvrhla kulovité těleso průměru přes dva palce, které sestávalo z měkké hmoty, po třech dnech na vzduchu však extrémně ztvrdlo. Zvracení pokračovalo, vyšetřovali ji různí lékaři a pokračovalo to až do její smrti, to znamená celkem dvacet čtyři let. Vracelo se každý den dvě hodiny po večeři, vždy stejně, vyvrhla bílou hutnou hmotu. Když chtěla zvracení zabránit, cítila velkou tíži v žaludku, dokud se nevyzvracela; to se odehrávalo bez větších nesnází a po zvracení se jí ulevilo.

Při pohmatu břicha jsem nezjistil nic nepřirozeného. Žena nepřestala vykonávat své denní povinnosti, doma i venku, dokud nezjistila, že se cítí špatně; začala slábnout, poslední měsíc svého života strávila v posteli. (...) Tato ctnostná vážená žena si zasloužila delší život, do posledních chvil udílela pokyny, její rezoluce a ctnosti dosahuje jen málokterá žena; takže její tělo mělo být otevřeno, aby se našla příčina onoho dlouho trvajících zvracení, protože pokud by tato byla nalezena, mohlo by to být s výhodou pro její děti ve smyslu předcházení dědičné nemoci, měla dceru, která byla již mnoho let mrtvá a trpěla stejnými obtížemi jako její matka. (...)

Tělo bylo vychrtlé, s otoky dolních končetin. (...) Žaludek byl stažený v oblasti antra a rozdělen na dvě dutiny, zvenčí byla barva přirozená, zevnitř červená jako při zánětu. V žaludku byla kromě vody pěkně tlustá vrstva viskózní hmoty. Pylorus a duodenum byly jen zarudlé. Pankreas, který byl v jiných ohledech přiměřené velikosti, byl ve všech částech tak bílý, a když jsem nařídil ho naříznout, sestával z oddělených vysušených tvrdých lalůček. Nestací říci, že pankreas byl skirrhózní povahy, ale byl cele přeměněn ve skirrhus. Játra i slezina byly bledé. Stěny žlučníku byly tak ztluštělé, že si nevzpomínám, kdy bych viděl něco podobného, třebaže byl plný žluče; zevní povrch byl bílý. (...) To, co jsem našel ve žlučníku a v pankreatu, mi dává informaci o zvracení. A to samé bych měl myslet o tom stažení žaludku, kterým se zdál být rozdělen ve dvě dutiny. (...) Můžeme předpokládat, že tento tvar žaludku naší pacientky přispěly ke zvracení, ve spojení se vadnou dispozicí žlučníku a pankreatu. (...) Není zde nejmenší pochybnosti, že taková tloušťka stěny žlučníku sloužila tlaku na žaludek a přilehlý úsek střeva, takže z něj nebylo vytlačeno dostatečné množství žluči, a tato žluč byla posléze znehodnocena. A protože pankreas byl vysušený a inklinoval k povaze skirrhů, můžete si lehce představit, jak málo šťávy secernoval a o kolik toto množství šťávy nestačilo účelu, ke kterému byla šťáva zamýšlena, a můžete zároveň pochopit, jak nedokonalé bylo zpracování tráveniny muselo být, pro nedostatek obou těchto šťáv (žluče a pankreatické), a jak hrubá viskózní hmota zde musela stagnovat, až podráždila stěnu. A k tomu

můžete přidat tu zvláštní stavbu žaludku, která byla nevhodná ke zpracování a působení na potravu, což uzavírám jako příčinu onoho dlouho trvajících zvracení.“

V této dlouhé kazuistice se termín *skirrhus* vyskytuje jako vyjádření bílé tuhé tkáně, ačkoliv její povaha pravděpodobně v tomto našem případě neoplastická – nádorová – v úzkém slova smyslu není. Morgagni hovoří o tom, že celý pankreas je prostoupen skirrhozními hmotami a stěna žlučníku vykazuje tytéž vlastnosti. Důvod, proč se nejspíše nejedná o karcinom pankreatu v dnešním slova smyslu je prostý: žena trpěla zvracením dvacet čtyři let. Rakovina slinivky pak patří mezi solidní tumory s extrémně špatnou prognózou, jednoleté přežití od stanovení diagnózy se týká pouze 20% nemocných (Bittoni et al., 2015). Podobně neradostné vyhlídky mají i lidé s onemocněním žlučníku, zde přežívá 5 let od stanovení diagnózy méně než 10% nemocných (Dwivedi et al., 2015). Rovněž koincidence simultánního karcinomu pankreatu a žlučníku se nezdá pravděpodobná. Nicméně, Morgagniho úvaha o poruše sekrece šťáv ztvrdlým pankreatem je správná. Nejspíše se v tomto případě jednalo o chronický zánět slinivky s produkcí vaziva, která způsobila ztrátu původní struktury žlázy a její ztuhnutí; jedním z projevů chronické pankreatitidy je pak právě porucha sekrece trávicích enzymů. Ztlustění a bílá barva stěny žlučníku také mohla být způsobena chronickým zánětem, který je charakterizován zbytněním svaloviny žlučníku, infiltrací lymfocyty a množstvím vaziva, což má za následek popsany makroskopický obraz; zvláštní je však, že žlučník je popisován jako plný žluče, ačkoliv bychom při chronickém zánětu žlučníku očekávali kameny, které jsou zpravidla s chronickým zánětem žlučníku asociovány (Terada, 2013). Zvracení dnes lze vysvětlit chronickou pankreatitidou a také chronickou gastritidou, pro kterou by svědčila popsaná červená barva sliznice žaludku. Dominantním příznakem chronického zánětu slinivky je však silná bolest, o které Morgagni u své pacientky nehovoří. Zvláštní je popisovaná deformace tvaru žaludku, kterou lze snad vysvětlit jako vrozenou vadu, zejména kvůli údajům o dceři nemocné, která trpěla stejnými příznaky – není však nasnadě žádná konkrétní jednotka, popisovaná v dnešních učebnicích.

Uvedený případ tedy ilustruje, že Morgagni pod pojmem *skirrhus* míní skutečně fyzikální vlastnosti tkáně a nikoliv povahu onemocnění.

V dalším případě také hovoří o *skirrhu*, jedná se však o popis zhoubného nádoru per excellence, ukázka je z 3. knihy z 29. dopisu (O škytavce, o bolestech břicha, *de Singultu de Ventris Dolore*, s. 29-32):

„Čtyřicetiletá žena, která byla zvyklá jíst slané pokrmy a pít ušlechtilé víno, trpěla mnoho let bolestí v břiše, nechutenstvím a nevolností. Opakovaně zracela krev s kontinuální horečkou a žízní. Břicho vyšetřované rukou nevykazovalo žádnou zvláštní tuhost, ale oblast žaludku nebyla úplně volně prohmatná. Stěžovala si také na bedra, která bolela při větší námaze. Občas se přidala úporná bolest hlavy. Léčila se vodou, mléčnou dietou, před smrtí se objevilo krvácení z dělohy. Ne dlouho předtím se objevil tuhý tumor na každé straně nad klíčními kostmi, tento tumor způsobil bolest a dýchací obtíže.“

Vyzábělé tělo zemřelé bylo dodáno do anatomického divadla, kde jsem učil anatomii, v únoru 1744 (...) Žaludek byl zvenčí lividní a jeho stěna byla výrazně ztlustělá a tuhá, byl vyplněný páchnoucí tekutinou, žaludek byl porušen při dotyku a tato tekutina vytekla. Zadní stěna žaludku byla nesmírně ztlustělá, hrbolatá, gangrenózní, shnilá, stejně hrozné barvy jako zmíněná tekutina, takže bylo zřejmé, že tu praskl nějaký tumor nebo absces. Pylorus a střeva byly stažené po dlouhém hladovění. Pravá část jater vykazovala malé a bílé skirrhy velikosti malých hroznů. Tyto tumory ležely nedaleko od sebe, na povrchu, takovým způsobem, v určité míře schované uvnitř hmoty vnitřnosti, když jsem do jater říznul, viděl jsem, že jsou podobné jeden druhému, což bylo skryto uvnitř hmoty jater. Žlučník byl plný žluče. (...)

Žlázy³⁰ za mesenteriem při kmenech velkých cév byly zvětšené do velké míry, byly pevně spojené, cévy nemohly být od nich odděleny bez větších obtíží. Všechny žlázy byly zevnitř bílé, plné hnisavého ichoru³¹. Ostatní v mesenteriu nebyly zvětšeny. Avšak blízko žaludku jsem si všiml jedné lymfatické žlázy, která byla mnohem objemnější a tvrdší než normálně, sinalé barvy. Poté jsem si všiml, že pankreas je ve většině svého objemu povšechně ztlustělý a zároveň poněkud suchý a trochu tvrdý, prorostlý bílou hmotou vzhledu brzlíku, pokud pomineme jeho menší část. Když jsme otevřeli hrudník, 2 nejnižší jugulární žlázy byly bělavé barvy a zvětšené ve všech rozměrech na šíři nejméně dvou palců. Tyto žlázy sestávaly z tvrdého tumoru, uvnitř obsahovaly hnisavý ichor.(...)

Tato pozorování v nás budila podezření, že počátek dlouhé nemoci, která tuto ženu skolila, byla v některé ze žláz (tzn. uzlin) žaludku, která se postupně zvětšovala a tvrdla; a poskytla svým opuchnutím překážku toku krve- okolní cévy byly roztažené, obzvláště u ženy, která hojně popíjela víno a požívala sůl. A po této nestřídmosti, narostl nejen objem žláz, ale také povaha obsaženého humoru (tekutiny) se více a více kazila, hnisavá degenerace přišla po delší době, (...) velké množství chorobného ichoru proniklo do malých žil a lymfatických cév, takže mnoho jiných žláz bylo zaneseno stejnou otravou. Pokud by tato žena žila o něco déle, není těžké předvídat, co by se stalo s pankreatem a se skirrhy jater. Jak jsem pravil, žlučník byl plný, neboť nic nepřicházelo do žaludku a do horní části střev, co by stlačilo tuto nádržku svým roztažením.

Tento případ dobře ilustruje, že Morgagni nám poskytuje vynikající popis klinického případu i pitvy, ze kterých není obtížné naznat, o jakou nemoc šlo, avšak na adekvátní interpretaci kompatibilní s dnešním chápáním si musí medicína ještě jedno století počkat. Při popisu mnohočetných bílých skirrhů jater, bílých zvětšených uzlin při aortě a v oblasti klíčních kostí je zřejmé, že se jedná o metastazovaný karcinom. Popis bílého a tuhého pankreatu nabízí možnost karcinomu pankreatu, který prorůstal do žaludku; popsané změny v žaludku pak mohou odpovídat nekroticky se rozpadajícím tumoru. Víme však, že karcinom pankreatu zřídka trvá mnoho let; pravděpodobnější se tedy jeví výklad, kdy nemocná trpěla chronickým zánětem žaludku a karcinom se posléze přidal, a to buď žaludku, nebo slinivky. Chronické záněty žaludku jsou a v minulosti ještě mnohem častěji byly vyvolány infekcí *Helicobacter pylori*³², kterážto

³⁰ Morgagni míní opět lymfatické uzliny.

³¹ *Ichor* je v řecké mytologii krev nesmrtelných bohů, slovo se vyskytuje např. v sedmdesátém druhém verši páté knihy Homérovy Iliady.

³² Infekce *Helicobacter pylori* je celosvětově rozšířená a platí za příčinný faktor chronické gastritidy, peptických žaludečních i dvanácterníkových vředů a rizikový faktor lymfomu i karcinomu žaludku. Pokles incidence karcinomu žaludku v posledních dekadách lze dát do souvislosti s rozšířením antibiotik a

infekce je patrně nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku karcinomu žaludku (např. Nardone a Compare, 2015). Nezávislým rizikovým faktorem vzniku karcinomu žaludku je také konzumace solených pokrmů, kterou Morgagni popsal u naší pacientky, a excesivní pití alkoholu (Lee a Derakhshan, 2013), které nám však Morgagni zmínkou o ušlechtilých vínech u této pacientky neprokazuje. Pro generalizovaný karcinom žaludku jako základní onemocnění svědčí také bílé, tuhé a zvětšené uzliny v oblasti klíčních kostí, tzv. Virchowova uzlina je častým cílem metastáz karcinomu žaludku (např. Pastrňák a Mandys, 2007, s. 152).

Nejpravděpodobnějším vysvětlením případu jazykem dnešní medicíny se jeví, že tato žena trpěla chronickou gastritidou, která stála za jejími bolestmi břicha, nevolností a nechutenstvím. Zvracení krve a hmatná tuhá rezistence v břiše byly již známkou karcinomu žaludku, který byl na povrchu zvředovatělý, což vyvolalo krvácení; tento nádor vznikl patrně v terénu chronické gastritidy, která nemusela být nutně vyvolaná *helicobacterem*. Tento nádor vytvořil vzdálené metastázy v mízních uzlinách při aortě, kam vede lymfatický odtok ze žaludku a v játrech, kam odtéká krev ze žaludku portální žilou, založil metastázy v typické lokalizaci nadklíčkových uzlin; posléze nádor prorostl skrze stěnu žaludku do slinivky, bránil průchodu tráveniny ze žaludku do střeva, zvředovatěl a nekroticky se rozpadal – to vedlo k horečce a k úmrtí nebohé ženy.

Morgagniho vysvětlení v jistém smyslu navazuje na tradici humorální patologie - zduření mízních uzlin a jejich hnisavá degenerace způsobuje produkci chorobného ichoru a otravu krve, která se šíří do dalších částí těla a vyvolává další zduření v dalších částech. Obdobné pojetí bylo přijímáno až do poloviny 19. století, např. patrně nejvýznamnějším patologem první poloviny 19. století, Carlem von Rokitanským. Dnes je známo, že zhoubné nádory různé toxiny skutečně produkují, což je vysvětlení, proč může rakovina zdevastovat a usmrtit postiženého i při relativně malém celkovém objemu nádoru a jeho metastáz; Morgagni však tento vztah chápe opačně ve smyslu příčiny a následku, vidí ukládání jakéhosi chorobného ichoru, patologické šťávy, podobně jako později např. zmíněný Rokitansky, jako příčinu vzniku *skirrhu(ů)*. Co by však bylo lze Morgagnimu v tomto případě vytknout, je zcela nepodložená souvislost s údajnou nestřídmostí jeho nemocné; nevíme sice, v jaké míře tato žena holdovala vínu a co přesně jedla, ale je pravděpodobné, že měla ve svém (na dnešní poměry) mladém věku spíše smůlu. Obvinění, že si za svou smrtící nemoc může sama, si nezasloužila.

Dobově příznačná, byť s nádory nesouvisející, je také Morgagniho představa o fyziologii sekrece žluče ze žlučníku – již v 17. století bylo známo, že k sekreci žluče dochází po požití potravy, namísto dnešních koncepcí hormonálních regulací a činnosti hladké svaloviny viděl Morgagni jako zásadní moment, kdy potravou roztažený žaludek a střevo fyzicky stlačí žlučník na způsob stlačení balonku s vodou; představa pasivního měchu, který je zvenčí stlačen, odpovídá popsanému barokně-osvícenskému mechanicismu. Plnost žlučníku lze zdůvodnit buď delším hladověním při těžké nemoci,

poklesem promořenosti populace tímto mikrobem. Zajímavé je, že *Helicobacter* byl objeven Australanem Barrym Marshalllem až roku 1984 (např. Le Fanu, 2001, s. 123-129)

nebo obstrukcí hlavního žlučovodu, který prochází hlavou slinivky, která byla nádorem infiltrována.

Je však třeba ocenit, že Morgagni formuloval své popisy natolik přesně, že je lze v dnešní době takto uchopit a rozklíčovat – o to se pokusíme i v dalším případě z téhož dopisu (s. 33-34):

„Stará žena ležela několik měsíců v nemocnici kvůli tumoru, který vznikl v jejím bříše okolo pupku a pod ním, více na pravé straně než na levé, z tohoto důvodu nemohla ležet na levé straně. Tumor byl skutečně velký (...) a zdál se pohyblivým při pohmatu břicha. Nevyvolával žádnou bolest. Na druhou stranu si stěžovala na pocity tíže v žaludku. Kvůli tomu někteří vyslovili názor, že je nádor umístěn v omentu, kvůli čemuž byl žaludek tažen dolů a byla narušena jeho funkce. Součástí těchto žaludečních obtíží byl pocit na zvracení. Kromě toho byla přítomna kontinuální horečka těsně před koncem jejího života, to bylo uprostřed října 1735.

Při otevření břicha bylo evidentní, že tumor byl v pravém ovariu, které sestávalo z komůrek vyplněných měkkou hmotou, vsutku však ne tekutinou, žlutavé barvy, bez nepříjemného zápachu. Tumor byl zvětšený sousedící tubou, která s ním srůstala a byla velmi zvětšená a pěkně tlustá, zatímco uterus a přilehlé části byly přirozené velikosti. Tumor byl připojený k přilehlé části pánve a v určité míře i ke střevům, takže byl obtížně uvolnitelný. Střeva byla lividní od zánětu, nezapáchala, ani žaludek, který mi přinesl pitvající, náš Mediavia. Dutina žaludku byla stažená, vnitřní povrch byl tu a tam zanícený, uprostřed krčku, v horní části žaludku byl vřed téměř okrouhlého tvaru průměru o něco menšího než šíře tří prstů a malé hloubky. Tento vřed byl obklopen pěkně tlustými pysky, hmota stěny žaludku byla ztluštělá a tuhá.“

Z tohoto popisu se zdá být pravděpodobné, že základním onemocněním byl opět karcinom žaludku, který zvrhodovatěl a byl příčinou žaludečních obtíží. Karcinomy žaludku mohou prorůstat skrze stěnu žaludku a metastazovat přímo přes břišní dutinu do jiných orgánů, zakládat tzv. implantační metastázy. Karcinom žaludku difuzního typu, pro který je typické neostře ohraničené ztluštění stěny žaludku (které Morgagni popsal), pak zakládá často metastázy právě ve vaječnicích – tento jev popsal na začátku 20. století v pouhých dvaceti pěti letech německý gynekolog a patolog Friedrich Ernst Krukenberg (1871-1946). Metastáza karcinomu trávicího traktu ve vaječniku se eponymicky nazývá Krukenbergův tumor – ačkoliv nám ji tu popsal Morgagni již ve století osmnáctém, ovšem bez patřičné fyziologické interpretace. Je však třeba říci, že důvod, proč se nádorové buňky difuzního karcinomu usídlují právě na vaječnicích, jejichž povrch je méně než 1% povrchu celé pobřišnice, současná lékařská věda nezná.

V další ukázce z *De sedibus* se zaměříme na pojem *cancer* u Morgagniho. Text je z 30. Dopisu (O zvracení) 3. knihy (s. 43):

„Muž věku 44 let byl asi pět či šest měsíců poněkud vyzáblý po celém těle, začátkem srpna roku 1689 začal úporně zvracet tekutinu připomínající vodu, obarvenou sazemi. Stejná tekutina byla vylučována střevy, někdy zároveň se zvracením, jindy sama o sobě, avšak toto vylučování nebylo konstantní. Poté se přidala krutá bolest žaludku. Lékař předepsal soli z pelyňku a to způsobilo takové nesnáze v žaludku, že nic takového už poté nikdy nepodal. Puls se zrychloval a slábl, zvracení trvalo, smrt vystřídala život třináctého listopadu.

Všechny končetiny byly ohebné, což se u mrtvol obvykle nevyskytuje. V žaludku byl při pyloru ulcerovaný kancerózní tumor, který se zdál být vytvořen ze shluků žláz, které při stlačení

vylučovaly humor podobný mužskému semenu. Žaludek obsahoval tři pinty hmoty stejného vzhledu jako zvratky. Mezi žaludkem a slezinou byla dvě žlázová tělesa velikosti fazole a svou barvou a hmotou ne nepodobné tumoru, který jsem popsal v žaludku.“

V dalším odstavci Morgagni popisuje, že *cancer* žaludku nemusí být příčinou bolesti, neb zná z literatury (z Valsalvy) a z vlastní zkušenosti případy, kdy nemocný s rakem měl bolesti a jiný zase neměl; správně si všímá, že černá barva zvratek je způsobená natrávenou krví, jejíž přítomnost je závislá na tom, jestli je povrch nádoru ulcerovaný (zvrhodovatělý).

Popis obtíží nešťastníka i pitevní nález popisují typické onemocnění adenokarcinomem žaludku, jehož žlázovou stavbu Morgagni zaznamenal i bez mikroskopu. Tento nádor zjevně založil metastázy v mízních uzlinách mezi žaludkem a slezinou – Morgagni ale ještě metastazování neznal – tento poznatek se jako první objevil u Skota Mattheewa Baillieho (1761-1823), o kterém bude pojednáno v další kapitole.

Morgagni patrně význam slov *skirrhus* a *cancer* jaksi předpokládá a považuje jej za natolik samozřejmý, že jej nevysvětluje. Pojem *cancer* však užívá velmi nespecificky a je mu, podobně jako *skirrhus*, synonymem bílé tuhé hmoty, což se pokusí doložit následující sentence z 39. dopisu (*de reliquis internis Ventris Tumoribus*, o zbývajících vnitřních nádorech břicha) 3. knihy (s. 378):

„Martianus praví, že pokud je aneurysma v tepně, v žíle nebo v mase, které leží nad arteriemi a je jimi „komprimováno“, může vyvolat velký zánět, a tyto tumory tendují k supuraci. Vallesius mě přivedl na cestu této doktríny. (...) Značné pulsace se odehrávají v mnohých pacientech, v části břicha, z tepny, jenž jde dolů k páteři, z důvodu zánětlivé afekce této části, jejíž pulzace u akutních nemocí, a někdy zůstává i po akutní nemoci – a kancerózní afekce nastane v této části.“

Když Morgagni hovoří o tepně, jenž jde dolů k páteři, z níž vycházejí pulzace, myslí nejspíše aortu, která může být postižena výdutí – aneurysmatem, jehož (dnes) nejčastější příčinou je ateroskleróza, stařecké kornatění tepen, v Morgagniho době jistě byl běžnou příčinou aneurysmatu aorty zánět této tepny při syfilis (Šteiner a Povýšilová, 2007, s. 8). Okolí aneurysmatu, zejména pokud dojde k opouzdření krevní sraženiny poté, co došlo k spontánní zástavě krvácení z aneurysmatu, se vyplňuje jizevnatou vazivovou tkání, která má bílou barvu a tuhou konzistenci. Tím naplňuje obsah pojmu *cancer* i *skirrhus* tak, jak ho používá Morgagni.

U Morgagniho nenacházíme dělení nádorů na benigní a maligní v dnešním slova smyslu. Ve 39. dopise (*de reliquis internis Ventris Tumoribus*, o zbývajících vnitřních nádorech břicha) 3. knihy se však zmiňuje o maligní povaze tumoru jedné ženy; kritériem malignity mu byly bolesti, horečky a závažnost obtíží (s. 371-372):

„40letá žena začala pozorovat, po potratu skoro 5měsíčního plodu, jistou tuhost dělohy a záchvaty píchavé bolesti, měla potíže se stolicí. K tomu se přidávaly horečky. Tyto okolnosti se udály během deseti let, kdy nemohla otěhotnět. Tumor rostl, stal se při pohmatu nepohyblivým, bolesti a horečky byly ukrutné a nemocná zemřela. Valsalva našel velmi objemný tumor velikosti lidské hlavy, který byl uložen v zadní části uteru, kde tlačil na konečník. Zvenčí byl masité barvy,

sestával spíš z tuhé než masité hmoty. (...) Tumor zaujímal místo ovarii. Tumor rostl dlouho, způsobil bolesti, neplodnost i potrat. Tíže jejích muk a horečky ukázaly maligní povahu tumoru, obtíže při stolici a při močení ukazovaly, ve které části uteru se tumor nacházel.“

Morgagni, který neznal metastazování nádorů, nemohl ho samozřejmě pojímat jako definiční znak malignity tumoru. Zde je mu termín *maligní* pouze klinickým termínem přesně nevymezeným, přičemž si lze snadno představit, že nádor této nešťastné neplodné ženy mohl být obrovský leiomyom³³ dělohy, tedy běžný benigní nádor hladké svaloviny dělohy. Leiomyom skutečně sestává „spíš z tuhé než z masité hmoty“ a odpovídalo by i trvání potíží po dobu deseti let (Ryška a Ludvíková, 2007, s. 259). Leiomyom je pak obvyklou příčinou neplodnosti (Van Heertum a Barmat, 2014); k takto krutým strastem a k úmrtí může vést jen při dosažení extrémní velikosti, jako v tomto případě.

Pokud se týká patofyziologie nádorového růstu, měl Morgagni představy v podstatě analogické dnešním. Ve 39. dopise obšírně líčí průběh choroby církevního hodnostáře jménem Fortunato Mauroceni (s. 381-391), který byl začátkem 18. století biskupem v Brescii v Lombardii. Tento tučný zbožný muž trpěl v zimě roku 1727 bolestmi břicha, trávicími obtížemi, zvracením a horečkou. Lékaři nahmatali v jeho břicho rezistenci průměru osmi palců. Morgagni byl členem početného lékařského konsilia; stav biskupa se postupně zhoršoval a horečky stoupaly. Mezi lékaři převažoval názor, že se jedná o skirrhozní tumor někde v oblasti mesenteria³⁴, střeva nebo omenta,³⁵ břicho pacienta bylo pro tloušťku obtížně prohmatné. Morgagni vysvětluje vznik slabosti a horečky při skirrhozním tumoru takto (s. 385):

„Z tohoto tumoru, nebo přinejmenším kvůli tomuto tumoru stagnovaly v břiše dlouhou dobu nějaké partikule, a z tohoto důvodu se zkazily, a když se dostaly do krve, iritovaly srdce a tepny, domnívám se, že horečka je podobného původu. Nesouhlasím však s názorem, že tato porucha je nevyléčitelná. Připojuji ovšem, že se bojím toho, že tumor usmrtí nemocného jiným způsobem, spíš než vylučováním hnisu, a sice způsobem, jehož známky v současnosti nejsou zcela dostupné. Z příčin, které mohou akcelarovat úmrtí, uvádím zvracení, neboť vyčerpává síly. Nemůže-li být odstraněna hlavní příčina zvracení, může být alespoň zmírněno, což zase podráždí předchozí, a to je zácpa střev. Biskup však přes naléhání odmítal klystýry.“

V tomto úryvku, jak vidíme, připisuje Morgagni skirrhoznímu nádoru schopnost vylučovat jakési partikule, které mohou pronikat do krve a otrávit ji, vyvolat horečku a alterovat funkci srdce a cév. Poté následuje pasáž, kdy lékaři zvažují poměr rizik a přínosů při terapii rtutí, mnohonožkami, odvarem rebarbory, čínského kořene a povařené zmiže. Nemocný biskup nakonec roku 1728 zemřel, pitevní nález byl pak pro všechny překvapením (s. 388-389):

³³ V anglickém písemnictví se běžně setkáváme i s názvem fibroid (Ryška a Ludvíková, 2007, s.259).

³⁴ Pobřišnicí krytý závěs, na kterém je fixováno střevo k zadní stěně břišní dutiny, ve kterém jsou cévy zásobující střevo a mízní uzliny.

³⁵ Velká předstěra, tuková „zástěra“ visící z okraje žaludku přes kličky tenkého střeva, je tvořená několikrát přes sebe poskládanou pobřišnicí.

„Celé ileum³⁶ a sousedící část jejuna³⁷ opustily své polohy, která je přirozeně pod pupkem, a byly staženy směrem nahoru a pevně slepeny, tak tvořily tento veliký a prominující tumor, bez nejmenší příměsi skrofulozní, skirrhozní nebo kancerovní substance. Nerovnost povrchu vznikla četnými ohyby střev a jejich nerovnoměrné pozice a konstrikce, avšak černavá barva, která byla skoro universální, a byly jen malé prostory, které byly stále rudé, byla zjevně na vrub zánětu střev, která byla degenerována do gangrény, nepochybně ze zástavy návratu krve do vena portarum kvůli zpomalení toku, o kterém jsem výše hovořil; a konečně, chorobný pach byl následkem gangrény.“

Jak sám Morgagni uvádí, skirrhozní ani kancerovní substanci nenalezli. Jednalo se nikoliv o pravý nádor, nýbrž o konvolut kliček tenkého střeva, které byly navzájem srostlé vazivovými pruhy. Pasáž tráveniny skrz toto klubko byla obtížná až nemožná. Vazivové srůsty byly pravděpodobně důsledkem předchozího zánětu pobřišnice. V důsledku deformace střevního závěsu pak mohlo dojít k uskřínutí cév zásobujících kličky tenkého střeva, což vyústilo v gangrénu³⁸. Toto klubko, tvořené slepenými kličkami tenkého střeva, pak pokládali lékaři při pohmatu břicha za nádor.

V témže 39. dopise (s. 399-400) je popsán obdobný příklad, kdy lékaři mylně považovali za nádor nějaké nenádorové těleso v břiše. Čtyřicetiletá robotná žena, rok před svou smrtí začala krvácet z rodidel, přidaly se bolesti, únik moči a horečka, v podbřišku se objevily hmatné hrboly. Nemocná zemřela roku 1741 v nemocnici v Padově. Morgagni píše o sekčním nálezu:

„Nikdo nepochyboval, že zemřela na kancerovní tumor uteru. Vskutku, cancer zčásti erodoval uterus; ale velký hmatný tumor k němu nepatřil, jak jsem našel při sekci a demonstroval širokému kruhu doktorů a studentů.(...) Při otevření břicha se ukázalo, že močový měchýř byl roztažený močí a utvářel ten velký tumor, na což nikdo nepomyslel.“

V dalším textu je popis kancerovního tumoru děložního krčku, který prorůstá do krčku močového měchýře a ke stěně malé pánve. Z tohoto popisu je zřejmé, že se jednalo o karcinom děložního čípku, který prorostl ústí močového měchýře a zabránil odtoku moče, močový měchýř byl přeplněný a roztažený; a byl tím tělesem, které lékaři přes břicho nahmatali. Vlastní tumor čípku pak Morgagni popisuje jako bělavý, tuhý, se zvředovatělým povrchem.

Tento případ není jistě bez zajímavosti sám o sobě, Morgagni v jeho diskuzi však prezentuje u něho tak zřídkavé a také značně nejasné obecné prohlášení o skirrhozních nádorech (s. 401):

„Děloha, dohromady se svými přívěsky³⁹, je extrémně náchylná ke skirrho, nemoci, která je extrémně obtížně léčitelná, pokud to brzy nevymyslíte. Je nevléčitelná, pokud zdegeneruje do rakoviny. Slyšel jsem jednoho z mých předchůdců, Albertiniho, který říkal, že s úspěchem léčil tumor uteru, který se mu zdál, když ho rukama vyšetřoval, jako skirrhozní (...) protože jiný z mých

³⁶ Ileum = kyčelník, konečná část tenkého střeva.

³⁷ Jejunum = lačník, počáteční část tenkého střeva.

³⁸ Odúmrtí tkáň spojená s vysušením nebo hnilobou, často souvisí s poruchou prokrvení postiženého orgánu nebo jeho části.

³⁹ Přívěsky neboli adnexa děložní jsou párové orgány anatomicky i funkčně spojené s dělohou, tvoří je vaječníky (ovaria), vejcovody (tubae, salpinges) se širokou děložní řasou (ligamentum latum uteri) a závěsy vejcovodů (mesosalpinx).

předchůdců, míním Valsalvu, byl zvyklý prohlašovat ve svých medicínských názorech, že ať u kancerózních tumorů uteru nebo prsou, vynášel význam pouštění žilou čtyřikrát za rok, které je nejlepším lékem, jak předcházet jeho nárůstu, což znamená pouštět krev dvakrát na jaře a dvakrát na podzim. Ale řekl, že by měly být určeny příčiny skirrhu.“

Na rozdíl od poznání mikroskopické, molekulárně-biologické a genetické povahy nádorů, je posun v povšechném názoru na obecnou prognózu zhoubných nádorů malý. Podobně jako Morgagnimu, jeví se i nám dnes rakovina jako extrémně obtížně léčitelná a mnohdy nevyléčitelná. Podobně jako Morgagni dnes doufáme, že brzy někdo vynalezne účinnou léčebnou metodu, která dokáže vyléčit do plného zdraví i nemocné v pokročilém stadiu. Samozřejmě, s rozvojem chirurgie, ozařování a chemoterapie ve 20. století jsou vyhlídky nemocných s rakovinou diametrálně odlišné než před tím, avšak, generalizovaný nádor⁴⁰ ani po čtvrt tisíciletí vyléčit neumíme. Stejně jako Morgagni však tušíme, že to bude „brzy“, na rozdíl od Valsalvy však převážně nevěříme, že to zastane nějaký jednoduchý postup. Pokud se týká příčin *skirrhu*, které by rád znal Valsalva, my bychom je rádi znali také – o současném pojetí molekulární biologie a psychosomatiky je pojednáno ve zvláštních kapitolách. V úvodu citované pasáže Morgagni uvádí, že *kancerózní* tumor je horší než *skirrhozní*. Není však evidentní, jaký v jejich podstatě spatřuje rozdíl. Možným a pravděpodobným vysvětlením je, že Morgagni přejímá význam těchto slov po antických autorech, u nichž lze nalézt charakterizaci *skirrhu* jako tuhého tumoru nejasného maligního potenciálu, zatímco *karkinoma* znamenalo v antice zhoubný tumor (Hajdu, 2011).

Po tumorech dělohy pojednává Morgagni tumory vaječníků, které ovšem nazývá *testis*, což je latinský název pro varle. Další ukázka z 39. dopisu (s. 404-406) je zařazena pro Morgagniho zajímavé vysvětlení příčiny vzniku nádorů vaječniku. Jde o pitvu dobře živé čtyřicetileté ženy, která zemřela v nemocnici sv. Marie de Morte v Boloni koncem dubna 1706 v pozdní fázi nemoci, kdy nestihla vypovědět příznaky ani průběh nemoci (s. 405) :

„Při otevírání břicha jsem si všiml příčiny tuhosti břicha, bylo jí těleso velikosti veliké pěsti, takže střeva, která na něm ležela, byla tlačena nahoru a ven. Toto těleso bylo uprostřed pánve, kulatého tvaru a hrbolatého povrchu, ale v některých místech hladké a rovné, dělalo na první pohled dojem zvětšeného uteru. Ve skutečnosti to bylo levé testis⁴¹, které vyrostlo do takového objemu.(...)“

Nemoci testes jsou časté u žen ve srovnání se samičemi jiných zvířat, ať už tumory vodnaté nebo jiné povahy, neboť je velmi přirozené domnívat se, že většina z těchto věcí se neděje bez vášní mysli. Neb jaký efekt mohou mít tyto vášně ve zpomalování nebo narušování toku šťáv, není v žádném případě neznámo. K tomu můžeme přidat měsíční přítok krve do uteru a do přilehlých částí, které, jak víme, často vybočují z původního úmyslu přírody, v mnoha různých směrech. Přidejme k těmto příčinám také, objem a váhu uteru v těhotenství, kteroužto vahou, když žena stojí nebo sedí, jsou testes tlačena těsně proti kostem pánve, a ještě více když se děloha silně stahuje při obtížném porodu; nebo nevhodně při porodu, který by jinak mohl být snadný a přirozený, pokud by nebyl urychlován nevhodným spěchem porodních bab, které jsou většinou neschopné. Proto tedy, a i

⁴⁰ Takový nádor, který má již založené vzdálené metastázy.

⁴¹ Morgagni má na mysli tzv. *testis mulierium*, „ženské varle“, tedy, vaječnik.

z jiných důvodů, není překvapivé, jsou-li ženská testes tak často nemocná, stávající se tuhými a zvětšenými do té míry, že často mohou připomínat až ascites⁴².

Jak bude detailně pojednáno v kapitole o psychosomatických koncepcích rakoviny, i v dnešních dnech jsou namnoze populární různé psychosomatické teorie, které pracují s „toky“ energie či informací, jejichž chybným prouděním může vzniknout nádor (viz např. Ventegodt et al., 2004). Jak vidno, bylo by však omylem podobné koncepce považovat v 21. století za něco nového: psychosomatický přístup je archaické medicíně do velké míry vlastní. Dnes je do určité míry zvykem rozdělovat medicínu na tzv. organickou=biologickou a holistickou (např. Nordenfelt, 1986), přičemž v učebnicích medicíny platí Morgagni samozřejmě za velikána té organické. Jak je však vidět z tohoto úryvku, jsou to vášně mysli, které v Morgagniho pojetí řídí tok šťáv v ženském genitálu. Ač je Morgagni patolog, který vysvětluje choroby interakcemi mezi útroby a působením orgánu na orgán, součástí těchto interakcí jsou mu, na rozdíl od řady dnešních lékařů, i procesy lidské mysli.

O efektu vášní na tok šťáv Morgagnimu *není v žádném případě neznámo*, blíže nám o tom nic neříká, neboť je to evidentně každému jasné. Můžeme se pouze domnívat, že pojímá účinek pohybu vášní na lidské tělo obdobným způsobem jako René Descartes ve svém spise *O vášních duše* z roku 1659 (Descartes, 2002, orig. 1659), kdy je nehmotná duše paradoxně lokalizovaná v šišince a vysílá do těla nejrůznější impulsy – vášně. Možná se však Morgagni neřídí Descartesem, ale vlastním pozorováním, ze kterého je evidentní, že úzkosti či jiné emoce ovlivňují bolesti v gynekologické oblasti a menstruační cyklus; ten zase zjevně ovlivňuje emocionalitu ženy. Myšlenka, že tok vášní může vyvolat onemocnění nebo dokonce nádor, je také poměrně odvážná; a je na místě připomenout, že jedno z nejžhavějších témat psychosomatické medicíny bylo mj. v hlavě průkopníka organické medicíny.

Je do jisté míry tradicí, považovat nikoliv osvícenství, ale renesanci za zlatý věk studia antických nauk, kde má psychosomatické myšlení svoje kořeny⁴³, a také představ o vzájemném smysluplném propojení světa systémem korespondencí, kdy spolu skrytě souvisí hvězdy, kameny, zvířata, rostliny, lidé a jejich orgány, choroby atd. (Komárek 2008, s. 49). Morgagniho období je naopak považováno za počátek novověké vědy, která pak autonomii emocí a psýché jako takových postupně oklešťuje, tento myšlenkový proud, který vrcholí ve scientistických mechanistických proudech reprezentovaných vědci typu Lawrence Krausse, Stephena Hawkinga či Richarda Dawkinse. Podobné koncepce najdeme již na začátku osvícenství, např. u Juliene Offray de la Mettrie v jeho spise *L'homme – machine*, Člověk – stroj (1958, orig. 1747). V této práci de la Mettrie oponuje karteziánskému dualismu a prohlašuje všechno živé, včetně psychických

⁴² Ascites je otok břišní dutiny, typický zejména pro jaterní cirhózu, srdeční nedostatečnost a podvýživu s nedostatkem bílkovin.

⁴³ Máme na mysli například zmínky v *Corpus Hippocraticum*, nebo pasáže v Platónově dialogu *Timaios* (86d, 87c-89d, 87d), kde se hovoří o tom, že špatné *sóma* vede k špatné *psýché* (Komárek, 2005, s. 18), tělesné zdraví je zde nahlíženo jako součást harmonie nebo souladu mezi duševním a tělesným naladěním (Landweer a Renz, 2012, s.104.).

procesů, za derivát činnosti hmoty a zakládá tak “vědecký materialismus” či “vědecký ateismus”. Výše uvedená pasáž Morgagniho však naopak svědčí o tom, že Morgagni emocionalitu zcela samozřejmě, byť v detailu jistě nepřesně, do klíčových komponent lidského zdraví a souhry mezi útroby počítá.

Kromě psychosomatických interakcí se dále pokusíme upřesnit Morgagniho názor na nádory. O tumorech v 39. dopise, který se týká mj. tumorů ženského genitálu (s. 403) naznačuje, že vznikají usazováním nějakých hmot či částic pocházejících z krve:

*„(...) sebaceozní partikule, kterými krev oplývá, mohou být zaneseny do externích partií stěny uteru, jakož i do vnitřních, ačkoliv máme méně časté případy uteru postiženého steatomem než testes (...), nemyslím, že to souvisí se skirrhy, což je myslím jiný druh nemoci, jako jejich **primordia**, a jiné stejného druhu popsal Paawius jako bílé exkrescence velikosti bradavice, které na řezu nic neobsahují, ale jsou solidní v každé části. Více popsal Ruysch: malé, kulaté tumory, ve velmi skirrhozním stavu, nebo spíše skirrhy, rostoucí nejen do uteru se stopkou, ale i bez ní“*

Testes jsou, jak jsme uvedli, vaječníky. Nevíme přesně, co myslí Morgagni steatomem, ale na jiných místech zmiňuje steatomy, ve kterých byly vlasy – jedná se tedy v tomto případě nejpravděpodobněji o teratomy,⁴⁴ které jsou nezahoubné. Morgagni je správně odlišuje od *skirrhy*, který je, jak jsme četli výše ne-li přímo zhoubný, tedy přinejmenším terapeuticky svízelný. Od steatomu (teratomu?), tedy „tukového nádoru“, se neodlišuje jen vzhledem, ale i svým *primordiem*, tedy částicemi, které se vyskytují v krvi a které, jsou-li krví zaneseny na určité místo, tvoří tento *skirrhus*. Analogický výklad nalézáme o 100 let později u Rokitanského (Rokitansky, 1846, s. 345). *Malé kulaté tumory ve velmi skirrhozním stavu* však byly spíše než *skirrhy* patrně zmíněné mnohočetné leiomyomy dělohy, které jsou nezahoubné.

Pokud se mechanismu vzniku tumorů týká, Morgagni nezastává názor, že by jejich vznik byl podmíněn lokální iritací tkáně či předchozím zvrhodatěním povrchu, jak popisuje např. u střevních polypů (Morgagni, 1769, s. 37,38) nebo u různých kožních polypů⁴⁵ (s. 38) – spíše zde, podobně jako u *skirrhy*, v Morgagniho koncepci hraje roli ukládání nějakých partikulí.

Aby bylo vysvětlení termínu *tumor* a *skirrhus* u Morgagniho kompletní, uveďme, že termínem *skirrhus* označuje Morgagni též změny v játrech při cirhóze, tedy světlejší barvu a zejména hrbolatost a tvrdost,

Termínem *tumor* označuje Morgagni také např. tzv. tumor sleziny, kterýžto pojem se někdy užívá dodnes, jedná se zkrátka o zvětšení sleziny, kdy je zvětšená slezina v břiše hmatná a imponuje jako tumor – jako např. u osmadvacetileté bezdětné ženy, která trpěla horečkami, jejíž případ je uveden v 36. dopise (*de Tumore et Dolore Hypochondriorum*, o tumoru a bolesti podžebří) 3. knihy (s. 198): *„Měla velmi zvětšenou slezinu, tumor této krajiny bylo možné hmatat. (...) Jednoho rána cítila tlak v prekordiu a velkou*

⁴⁴ Teratomy jsou nezahoubné zárodečné nádory, které obsahují chaoticky uspořádané různé zrale diferencované tkáně – kůži, zuby, vlasy, mazové žlázy, chrupavku, struktury nervové, struktury průdušek atd. – často jsou cysticky přeměněné a vyplněné mazem – odtud patrně název steatom – „tukový nádor“. Nejčastěji se vyskytují v gonádách (Povýšil, 2011, s. 223-224).

⁴⁵ Má namysli pravděpodobně tzv. fibroepiteliální polypy kůže nebo vyvýšená mateřská znaménka (tzv. intradermální névy).

úzkost v hrudi, nebyla mocná slova, náhle vychrlila velké množství zpěněné hmoty, která byla zbarvená krví; během hodiny zemřela. Břišní dutina byla z poloviny vyplněna slezinou, která byla tak moc zvětšená, vážila 8,5 libry.“

Žena kromě toho trpěla hnisavými defekty na noze, které se zhoršovaly během menstruace a mimo menstruaci se vyhojovaly. Podkladem takto závažné splenomegalie⁴⁶ (zvětšení sleziny), kdy se v tomto případě jedná o slezinu hmotnosti téměř 4 kg, tj. cca pětadvacetkrát těžší než normálně, bývají nejčastěji maligní hematologická onemocnění, tedy zejména různé leukemie. O leukemiích víme, že se jedná o pravé nádorové onemocnění, o tzv. „tekutý nádor“, kdy plavou zhoubné buňky, zvrhlí potomci krvetvorných elementů kostní dřeně, v krvi a mohou se usazovat např. v játrech a ve slezině a být příčinou jejich extrémního zvětšení. Zvětšení sleziny (a také jater) nemusí provázet jen maligní onemocnění krvetvorby, ale i např. horečnaté infekce, např. malárii, HIV, infekční mononukleózu atd. Morgagni v této souvislosti při analýze tohoto případu cituje hippokratiky a jejich výklad dále rozvíjí (s. 200):

„Tumor sleziny nastane z horeček nebo při špatné léčbě těchto horeček, když je slezina zaplavena žlučí, hlenem nebo obojím. Vnitřnost, která je sama plihá a porézní a z které je pomalý návrat krve, taková vnitřnost je extrémně náchylná k tumoru. Tento vzniká při zvýšeném pohybu krve z těchto důvodů (horečka), jako bláto vedle kanálu s vodou, cestuje tato voda do komůrek sleziny, kde může vytvářet usazeniny, korpuskule z krve ucpávají vlastní návrat, roztahují komůrky více a více. Čím je slezina větší, tím je náchylnější k dalšímu usazování, a proto někdy vyroste neuvěřitelným způsobem, a druhy dosahuje až do třísla.“

Byť bychom s tímto mechanistickým výkladem asi nesouhlasili, kromě toho při takto pokročilé splenomegalii bychom usuzovali skutečně spíše na leukémii, souvislost „tumoru“ sleziny s horečkou odhalil Morgagni správně.

Dále si Morgagni všiml časté asociace současného zvětšení jater a sleziny, tedy hepatosplenomegalie při jaterní cirhóze, kterou ovšem nazývá *skirrhem* jater. Z následující kazuistiky z 36. dopisu (*De tumore & dolore hypochondriorum*, O tumorech a bolestech podžebří, s. 205, 206) je evidentní, že *skirrhem* myslí právě cirhózu:

Kachexie a vodnatelnost (...)bývají přítomny u skirrhorních jater. Vrátný středního věku, dosud zdravý, cítil obtíže v bedrech bezprostředně po zdvihnutí těžkého nákladu, poté strávil dva dny v posteli. A byl zesláblý po zbytek života nejsa schopen zvednout víc než 20 liber bez pocítění bolesti v bedrech. Měsíc po události slyšel pohyb vody sem a tam ve svém břiše, když se otočil v posteli; a všiml si tělesa ve svém břiše, byl to tuhý a pěkně velký tumor, měl lehkou horečku, když přišel do nemocnice. (...) Tumor byl velmi tuhý, nerovný, ale nebolestivý. (...) Puls nemocného byl velmi slabý, zachoval si smysly do posledních chvil, zemřel velmi nevzrušeným způsobem začátkem dubna v roce 1745. (...) Tělo bylo vychrtlé, kromě skrota nebylo postiženo edematózním tumorem. Břicho obsahovalo větší množství průzračné vody barvy mandlového oleje. Omentum bylo vytaženo do levého hypochondria, zelenavé až hnědé barvy. Žaludek byl malý a stažený. Slezina byla dvakrát větší než přirozeně, zvenčí bělavá, zevnitř měla nějaké bílé hmoty, nebyly tuhé. Avšak játra byla zdaleka nejvíc zvětšená váhy okolo 14 liber. Celá játra byla tuhá a v několika místech byla protuberující místa, nebyla užší než palec, žluté barvy, zbytek vnitřnosti byl bledý. Na řezu byly drobné ostrůvky jaterní tkáně vmezežené tu a tam, celá vnitřnost sestávala ze substance, kterou

⁴⁶ Normální hmotnost sleziny je okolo 100-150g.

nebylo snadné krájet; tato substance byla bílé barvy a degenerovala ve žlutou a emitovala druh hnědavého ichoru⁴⁷. Žlučník byl nezvykle malý.“

Ačkoliv jaterní cirhóza nepatří mezi nádorové patologické změny, popis jejího klinického obrazu zde máme v precizní podobě. Cirhózu dnes samozřejmě k nádorům neřadíme, avšak kromě chybějícího metastazování⁴⁸ jsou zde některé podobnosti – zejména přeměna jedné z útrob v tuhý hrboletý útvar, dále hubnutí nemocného a postupná progrese onemocnění, která může vyústit v smrt. Morgagni popsal zvětšení sleziny, které cirhózu jaterní pravidelně provází, a dokonce je také do jisté míry správně vysvětlil (s. 207, 208):

„Proč bývají zvětšená játra zároveň se slezinou? Příčinu neodhalíš, dokud si nevzpomeňš, odkud tyto vnitřnosti přijímají svou krev. Obě přijímají krev s coeliacké arterie⁴⁹. A játra získávají žilní krev ze sleziny, tato krev jde do jater, předpokládáme, za účelem tvorby žluči. A není pochyb o tom, že když jdou zvětšená játra, větší množství krve zůstane ve slezině; naopak, je-li zvětšená slezina, krev tohoto druhu je z ní poslána zahuštěná, viskózní, městná v játrech a ucpává jejich vývody – a žluč způsobuje nárůst jejich objemu.“

Dnešní patofyziologie vykládá zvětšení sleziny při cirhóze zčásti obdobně: při přestavbě jaterní tkáně dochází k úbytku cév v tkáni jater a ke zvýšení odporu a následně hydrostatického tlaku krve ve vrátnicové žíle, do které ústí žíla slezinná, žíly žaludku, slinivky a mesenterické žíly sbírající odkysličenou krev ze střeva; v důsledku zvýšení tlaku ve vrátnicové žíle dochází k městnání krve ve zmíněných žilách a příslušných orgánech, tedy ke zvětšení sleziny (např. Silbernagl, Lang, 2001, s. 170). Opačný mechanismus, který popisuje Morgagni, tedy zvětšení jater jako následek zvětšení sleziny, dnešní medicína takto neinterpretuje. Existují samozřejmě různé choroby, při nichž dochází ke zvětšení obou orgánů na jiném principu (např. chronické leukemie, amyloidóza), ale situace, kdy by zvětšená slezina přímo způsobovala nárůst objemu jater, známá není. Doplňme ještě Morgagniho mechanistickou interpretaci patofyziologie zvracení v souvislosti s chorobami jater a slinivky (Morgagni, 1769, s. 52):

„Příčinou zvracení jsou vnitřnosti, které překáží žaludku v roztažení, jako u mého vzácného učeného přítele archiatra⁵⁰, jehož neléčitelné zvracení bylo způsobeno játry a slinivkou, které svým objemem a tvrdostí tlačovaly žaludek, který byl mezi nimi.“

Obdobných výkladů najdeme u Morgagniho mnoho. Připojuje však také aspekty ryze funkční, namnoze bychom dnes řekli biochemické; k příčině zvracení v souvislosti s nemocemi slinivky dodává, že roli hraje také špatné strávení potravy v důsledku nedostatku pankreatické šťávy. Je však nutno dodat, že odkazy na Morgagniho, který popisuje fyzický tlak jater na žaludek jako příčinu zvracení, by neměly v dnešních lékařských vyvolávat pocit úsměvné překonanosti, neboť dnešní přírodověda a medicína je na mechanistických metaforách namnoze založena, byť se představivost posouvá od

⁴⁷ Ichor byl v antické mytologii krví bohů, viz výše uvedená citace z Iliady.

⁴⁸ Zakládání vzdálených nádorových ložisek na různých místech těla.

⁴⁹ Užíváme názvu *truncus coeliacus*, tedy, břišní kmen, tepna odstupující z břišní aorty směrem dopředu a zásobující odkysličenou krví žaludek, slezinu, játra, část slinivky a dvanácterníku.

⁵⁰ Archiater označení funkce osobního lékaře panovníků.

tlačení z útroby na útrobu na úroveň hodinových strojků proteinů a počítačových procesorů našich DNA.

Na závěr pojednání o Morgagniho pojetí tumorů uvádíme tento jeho interdisciplinární zoologicko-medicínský dobový komentář z 29. dopisu (O škytavce, o bolestech břicha), kterým vyplácí políček těm, kteří interpretovali vředovou chorobu žaludku jako hryzáni zvířat (s. 36):

„...k těm, kteří referují mezi jiným o vředech, před sto dvaceti lety by to zabránilo Konradu Gessnerovi, a nezmiňuji ostatní, publikovat to, co já vysvětluji; například o ještěrkách a hadech, kteří jsou plozeni ve vnitřnostech a zabíjejí s povolením všemohoucího „asi tři tisíce mužů“ těmi nejkrutějšími bolestmi. Zmiňuji též historii muže, kterou jsem přejal od Hartmanna, který (ten muž) byl tak pevně přesvědčen, že má v žaludku ještěrku, že se nezdráhal nakreslit její obrázek, jiný je zmíněn Lucasem Antoniem Portiem, který prohlašoval, že tam má žábu, která občas kváká, a když pil mnoho vody, plavala v ní, u Brunnera najdete pojednání o ženě, která z důvodu kousání a jiných vjemů, které cítila v žaludku, předpokládala, že tam žije zvíře. Avšak tato žena místo živého zvířete a také poslední dva muži místo žáby a ještěrky měli pouze nádor žaludku, z větší části ulcerovaný.“

Kdybychom měli zhodnotit historický přínos Morgagniho pro medicínu, jeví se jako nesporný: přesné korelace klinických symptomů, historie nemocného s anatomickým obrazem při pitvě je v tomto rozsahu a hloubce v 18. století novinkou, na které pozdější medicína systematicky staví své poznatky. Pokud se týká fyziologických interpretací, zde je nesporný přínos v pokusu o originální interpretaci chorobných dějů ve šlépějích např. Williama Harveye, který se pokouší interpretovat lidský život převážně na základě fyzikálních jevů a paralel. V tomto duchu samozřejmě bádá více přírodovědců a lékařů 17. a 18. století ve snaze oprostit se od poněkud esoterických a empiricky nepodložených nauk galénovské medicíny.

Na otázku, jaký je přínos Morgagniho konkrétně k problému poznání nádorů, bychom museli odpovědět dvojznačně: popisy brilantní, avšak závěry toliko mechanické bez zobecnění. Několikrát jsme v jeho výkladu našli popis bílých tuhých tumorů, které mají vzdálená ložiska obdobného vzhledu; myšlenka metastázy se nám dnes jeví jako v podstatě intuitivní, zvláště s ohledem na to, že Morgagni výborně znal anatomické poměry v lidském těle. Ochoří-li karcinomem žaludek nebo slinivka, posléze se tento objeví v játrech, tedy přesně ve směru toku krve vrátnicovou žilou, o jejíž stavbu Morgagni evidentně věděl. Průkaz metastazování skrze částice nádoru provedl až o sto let později Virchow, který mikroskopoval; Morgagni tuto metodu v patologii nevyužil. Prvenství v popisu metastazování je tradičně v dějinách medicíny připisováno Virchowovi, jak ukážeme v příští kapitole, jako první popsal šíření rakoviny skrze rakovinné hmoty v cévách již v roce 1793 skotský lékař Mattheew Baillie (Baillie, 1793, s. 118).

Dále se zdá, že Morgagni pojímal své léze převážně morfologicky a neuměl odlišit smrtící povahu např. mnohočetných bílých skirrhů v játrech, které by odpovídaly rozsevu karcinomu, od benigní povahy zmíněných bílých skirrhů dělohy, tedy neškodných leiomyomů. U metastazovaného nádoru (Morgagni, 1769, s. 32) klade

poněkud zvláště zdroj nemoci do uzliny, jejichž šťávy se kazí a objem roste s nestřídmostí, jindy zase stagnují uvnitř tumoru a okolo něj šťávy, které jsou tumorem zkaženy. Zkažené šťávy jsou tu příčinou, tu produktem skirrhu. Vymezení nádorů ani konzistentní teorii o jejich příčině, vzniku a příznacích nám nepodává. Klasik dějin medicíny, Theodor Meyer-Steineg jde v kritice ještě dále, říká, že ač bylo Morgagniho cílem vytvořit spolehlivý základ jisté diagnostiky a terapie, musí být zmíněny velké nedostatky Morgagniho práce, např. současné nazírání chorobných produktů jako příčiny nemoci (Meyer-Steineg, Sudhoff, 1928, s. 393). Tento Meyer-Steinegův postřeh lze tedy v rámci tématu nádorů potvrdit. Na obhajobu Morgagniho by se dalo dodat, že se zdráhá podat nám univerzální zastřešující teorii právě proto, aby navýsost složitou realitu lidského těla a stonání nezjednodušoval, čemuž se opravdu snaží vyhnout a většinu interpretací svých nálezů prezentuje pouze jako pravděpodobnou.

Všeobjímající teorie, které z Morgagniho práce namáhavě projikujeme, nejsou dobrým sluhou holismu, jehož nedostatkem slyne novověká věda, jíž je Morgagni klíčovým představitelem. Jak jsme ukázali, ani tato teze není zcela generalizovatelná – medicínský holismus, včetně víry v toky emocí mezi orgány lidského těla, byl v určité míře Morgagnimu vlastní.

3.2.3. JOHN HUNTER

Mimořádnou postavou dějin medicíny, která mimo jiné zásadně ovlivnila vývoj nádorového paradigmatu, je původem skotský chirurg, patolog a anatom John Hunter (1728-1793), neúnavný experimentátor, který nemiloval přílišného biflování a věřil ponejvíc vlastním smyslům; významně přispěl k přerodu chirurgie z manuálního řemesla ve vědeckou disciplínu založenou na fyziologii (Porter, 2013, s. 316). Narodil se roku 1728 v Long Calderwood, osm mil od Glasgow, jako nejmladší z deseti dětí svobodného sedláka (Palmer, 1833, s. 1⁵¹), od dětství projevoval kromobyčejný zájem o přírodu a o zkoumání tajů jejího fungování. Na poli medicíny se proslavil také jeho bratr William Hunter, anatom a porodník, autor známého souboru rytin *The Anatomy of the Human Gravid Uterus Exhibited in Figures*. Medicínou se zabýval i James Hunter, který však v mladém věku zemřel (s. 2). Jejich sestra Dorothea se provdala za Jamese Baillieho, profesora teologie v Glasgow, a porodila pozdějšího anatoma Mattheewa Baillieho (s. 3), který také významným způsobem přispěl k poznání nádorů; o jeho přínosu bude pojednáno v samostatné kapitole.

Když bylo Johnovi sedmnáct, učil se u svého švagra jako tesař a stavitel mlýnů.

Johnův starší bratr William založil v Londýně slavnou soukromou anatomickou školu. Johnovi bylo dvacet let, když ho sláva a úspěch staršího bratra přivedly ke stejné profesi (s. 6), jeho píle a zápal mu přinesly pověst zručného anatoma. Kromě toho působil v nemocnici v Chelsea, kde se učil chirurgii u Williama Cheseldena (1688-1752,

⁵¹ V celé kapitole o Johnu Hunterovi, pokud nebude uvedeno jinak, je citováno ze sebraných spisů Johna Huntera, které editoval anglický chirurg James Palmer (1803-1871), rok vydání 1833. Na začátku svazku je podrobný životopis Johna Huntera, který napsal právě Palmer.

s. 7)⁵². Po odchodu Cheseldena do důchodu (1752) přestoupil Hunter ke sv. Bartoloměji, kde působil Percival Pott (1714-1788). Hunter působil jako chirurgický praktik a zároveň pitval; operoval v létě a zimy trávil v pitevně. Roku 1754 objevil způsob propojení dělohy s placentou (s. 15).

Johnovy objevy se stávaly společným vlastnictvím obou bratrů, přičemž William je uměl lépe prezentovat, John vládl více skalpelem než perem (s. 18). S bratry Monroovými vedli spor o prvenství v nástřiku lymfatických cév rtutí a s Pottem o prvenství v popisu vrozené tříselné kýly. John popsal jako první větvení nervů nosu (s. 19).

V šedesátých letech 18. století působil John jako válečný chirurg v sedmileté válce; zde měl řadu příležitostí léčit střelné rány, tyto zkušenosti mu byly podkladem pro spis *A treatise on the blood, inflammation and gun-shot wounds*, které vyšlo po jeho smrti roku 1794 a v 19. století platilo za nejvýznamnější práci o zánětu (Turk, 1994).

Hunter po návratu do Londýna kontinuálně pracoval na muzeální sbírce anatomických preparátů, spolu s kreslířem Bellem tvoří řadu přesných, pro dnešního diváka však poněkud naturalisticky konkrétních ilustrací. Do toho zkoumal fyziologii zvířat v zoologické zahradě v Toweru a pitval zvířata v rámci studia srovnávací anatomie, na jeho práci v mnohém navazoval Cuvier (s. 137). Na rozdíl od řady svých předchůdců a současníků netoužil rozkrýt mystéria přírody přijetím nějakého *á priori* principu, pro který by hledal podporu. Naopak, striktním způsobem následoval induktivní metodu,⁵³ nesnažil se objevit esenci života (s. 31). Ani se nesnažil získat vědění z knih, ale kladl důraz na přírodu samotnou, a nedbal na nic než na fakta a jejich souvislosti, dokud nepoznal skutečnost evidencí vlastních smyslů (s. 32).

Kromě již uvedených učinil řadu objevů a publikací. Roku 1768 popsal macaráta jeskynního (s. 33). Zkoumal průběh hojení přetáté šlachy u psa. Roku 1772 zkoumá účinky žaludeční šťávy, podobně jako současníci Spallanzani, Cruveilhier či Carswell (s. 43). V roce 1770 publikuje přesný popis elektrického orgánu rejnoka se závěrem, že se jedná o obrovské nervy (s. 47). Roku 1776 dělá pokusy, zda mohou zmrazená zvířata ožít, roku 1783 zkoumá, zda ryby mají sluch. Pro svou anatomickou sbírku připravuje na konci osmdesátých let kostru O'Briena, slavného irského obra, jehož mrtvolu pozůstalým nemorálně ukradl (Nuland, 2000, s. 284-288). Na poli klinickém Hunter úspěšně provedl neobvyklou operaci popliteálního aneurysmatu (Palmer, 1833, s. 96).

Kromě úspěchů se dopustil také omylů, publikoval pozorování, že vlk a šakal jsou jeden druh. Kapavku a syfilis považoval za stádia jedné choroby, čímž svedl klinický výzkum na scesti na dalších sedmdesát let (Porter, 2013, s. 316).

Hunterovi žáci byli mj. Sir Astley Cooper, John Abernethy, zmíněný Mattheew Baillie nebo slavný Edward Jenner, jenž k Hunterovi, tehdy dvačtyřicetiletému,

⁵² Tento slavný chirurg jako první úspěšně odoperoval kataraktu a vrátil tak slepému chlapci zrak; a vyvinul suprapubickou litotomii měchýře. Hunterem provedenou operaci přežilo šest operantů ze sedmi.

⁵³ Hunterův životopisec James Palmer v první polovině 19. století oslavuje induktivní metodu, „která byla ustavena velkým otcem moderní filosofie jako jediná, avšak svízelná cesta k poznání“ (s.31). Velkým otcem filosofie pak míní Francise Bacona (1561-1626).

nastoupil jednadvacetiletý. Jejich vztah vydržel až do Hunterovy smrti a pravidelně si dopisovali (Palmer, 1833, s. 37). Hunter v jednom z dopisů podpořil slavný Jennerův nápad očkovat kravskými neštovicemi preventivně proti černým neštovicím (s. 38), a pomohl tak jednomu z největších objevů v dějinách lidstva. Byl členem britské i francouzské Královské společnosti.

Hunter byl šťastně ženatý a měl čtyři děti, téměř veškerý svůj bdělý čas věnoval práci, spal 5 hodin denně a žádné zábavy nepěstoval. Pečlivě hospodařil s časem, velmi přesně plnil své závazky a na schůzky chodil včas. Podle životopisce Palmera byl spíše drsnější povahy a pro konflikty neměl ve zvyku chodit daleko, jeho obhroublé způsoby by mu možná byly na překážku v jiných odvětvích medicíny než v chirurgii (s. 14).

Roky trpěl anginou pectoris a závratěmi, zemřel ve věku šedesáti pěti let náhle pod obrazem srdeční příhody 16. října 1793, za přítomnosti svých kolegů, mj. zmíněného Baillieho. Palmerův životopis obsahuje i podrobnosti pitevního nálezu, ve kterém dominovala ateroskleróza věnčitých a mozkových tepen a obraz vazivového ztlustění osrdečníku (s. 132), pericarditis constrictiva. Hunterovu anatomickou sbírku koupila vláda roku 1799 a propůjčila ji Chirurgické společnosti (Corporation of Surgeons).

Nádorům se John Hunter věnuje ve své práci *Lectures on the Principles of Surgery*, která vychází z jeho přednášek, které proběhly a byly zapsány v roce 1782, v kapitole o Hunterovi je citujeme z jejich vydání z roku 1833, ve kterém je obsažen i Hunterův životopis sepsaný Palmerem. Hunter nebyl zdatný řečník a práce neoplývá brilantní stylistikou.

Hlavní změnou v paradigmatu o nádorových onemocněních je Hunterova teze, že rakovina je *lokální* onemocnění, nikoliv celkové. Odmítá galénovské a hippokratovské nauky o humorální poruše, kdy mísením černé žluči s krví vznikají nádory v různých místech těla. Tuto ideu publikovali dříve již zmínění Le Dran v roce 1749 a Morgagni v roce 1761; Hunter však humoralismus explicitně vylučuje a označuje nádory za lokální neduh, v Morgagniho i Le Dranově práci řadu humorálních reminiscencí najdeme. Morgagni se soustředil více na pozorování než na obecniny a Hippokrata mnohokrát s úctou cituje, chirurg Le Dran pak o zasazení své teorie do kontextu soudobého paradigmatu nepíše.

Hunter řadí rakovinu mezi jedy. Místem poruchy není krev nebo chemické složení těla, ale postižený orgán, což jako chirurg dokládá možnost vyléčit nádor operačním odstraněním tohoto orgánu. Za viníka rakovinného procesu pokládá chorobně koagulující mizu – sám se intenzivně zabýval studiem anatomie mízního systému (Porter, 2013, s. 618). Na rozdíl od předchůdce Morgagniho, který platí spíše za průkopníka metody přístupu k patologii, Hunter formuluje zcela novou teorii vysvětlující vznik a patofyziologii nádoru, jedná se tedy o explicitní změnu paradigmatu po dvou tisících letech (od dob Hippokratových).

O rakovině Hunter píše, že choroby běžně řazené pod toto jméno jsou velmi rozličné projevem i náturou. Definuje rakovinu jako to, co produkuje ohraničené zduření s velkou tvrdostí, prorážející kryjící kůži nebo hnisající ve středu s ulcerací zevního

povrchu. Nejčastěji postihuje shluky žláz, nejvíc ženská prsa, uterus, rty, nos, pankreas, pylorus a varlata (Hunter, 1833, s. 617).

„Frekvence této nemoci budí podezření, že je to nemoc speciální pro určité části,“ píše Hunter, „avšak skrofulóza také postihuje určité části ve formě tumoru, a rozlišit mezi nimi by bylo výhodné“⁵⁴. Jsou-li malé, pravděpodobně nemohou být rozlišeny, když vyrostou, jde to snáze. *Cancer* má variující vzhled a není tak dobře ohraničený, kůže je méně pohyblivá, bradavka je více či méně vtažená a lymfatické žlázy v axille zduří (s. 618). Naopak při skrofulóze není žádná choroba v okolí, bradavka je normální, žádný zánět v okolí při jakékoliv velikosti skrofulózního tumoru. U rakoviny naopak přichází zánět dřív a ve větší míře, progreduje s nemocí. U rakoviny jsou okolní části postiženy s pokračující *sympatií*⁵⁵:

„Zduření je u rakoviny způsobeno intersticiální extravazací srážlivé lymfy, a tumor je více náchylný k zánětu než skrofulóza. Rakovina je součást první třídy našeho dělení jedů, tedy jed, který má lokální účinky, ačkoliv se předpokládá, že kontaminuje konstituci, což je strašlivé, protože nemáme žádnou specifickou ani paliativní léčbu.“

Hunter dělí jedy do tří tříd podle mechanismu působení. *První* ovlivňuje pouze části, se kterými je v kontaktu. Příkladem je sklo, sublimát, rtuť a rakovinná hmota, působí na živém principu. *Druhá* ovlivňuje konstituci. *Třetí* ovlivňuje celý nervový systém, jako otrávené šípy, med, pokousání vzteklým psem⁵⁶. Dále jsou jedy smíšené. Pro své tvrzení o nevyhléditelnosti rakoviny vidí Hunter následující důvody. Když je kancerózní tumor odstraněn, choroba se často nevyhojí nebo vypukne znovu. Někdy vypukne znovu v jiné části těla, což se dříve bralo jako důkaz toho, že vzniká z konstituce. Tento jev však vzniká stejně často, ať už nemocný byl operován nebo nebyl; na této okolnosti to příčinně nezávisí (s. 619). Tím Hunter odmítá tezi, kterou najdeme třeba u pozdějšího Johna Simona v 19. století (viz kapitola o Virchowovi), tedy teorii, že rakovina působí jako drén (vývod) kancerózního jedu, při jehož odstranění tento jed musí odcházet někde jinde. Tedy, ulcerací na povrchu těla by se z těla odváděla nějaká chorobná látka. Při chirurgickém odstranění exulcerovaného tumoru se objeví metastázy – tento humoralistický pohled Hunter odmítá, neboť metastázy se objevují stejně, ať se primární nádor odoperuje nebo ne. Hunter píše, že po odstranění celého prsu s rakovinou se nemoc objevuje znovu – to by, podle Huntera, stačilo možná neodborníkovi jako důkaz konstitutivnosti rakoviny. Rak může podle Huntera být buď lokální jed, neboť se šíří lokálně uzlinami, kudy prochází, nebo může být smíšený jako neštovice či spalničky, tedy zároveň lokální i celkový neduh⁵⁷.

⁵⁴ Skrofulóza neboli krtice je název tuberkulózního postižení mízních uzlin, nejčastěji na krku, kde jsou mízní uzliny uloženy blízko kůži; proces se může pěstělit provalit na povrch. Obraz byl samozřejmě běžný v době před objevem účinných antituberkulotik.

⁵⁵ *Sympatií* rozumíme podobnost či analogii, tedy proces, kdy dva nebo více orgánů onemocní stejným chorobným procesem.

⁵⁶ Otrávené šípy amazonských indiánů obsahují kurare blokující nervosvalový přenos, med uvádí Hunter patrně v souvislosti s botulismem, jedem blokujícím nervosvalový přenos, který je produkován klostridiiemi v konzervovaných potravinách, často v medu. Pokousání vzteklým psem je virová neuroinfekce vzteklinou.

⁵⁷ Spalničky i neštovice mají lokální kožní projevy, celkovou horečku.

Venerické choroby jsou pro Huntera jen lokální: „je-li *cancer* ve shodě se spalničkami či variolou, je smíšený, není-li, je lokální. (...) Matérie lues a varioly může být absorbována a vyvolat zánět (bubo⁵⁸), *cancer* se taky umí šířit, ale variola je rychlá a *cancer* je pomalý“. Variolový jed vyvolává horečku a mnohočetné kožní erupce, které se podobají té první. Naopak, píše Hunter, účinek syfilis je víc lokální, ale vyvolává vyrážku. Naopak, rakovina nemá ani vyrážku ani horečku. Problém lokality versus konstitutivnosti rakoviny Hunter uzavírá otázkou: „má rakovina vůbec nějaké celkové účinky?“ (s. 620).

Na otázku odpovídá, že pravděpodobně ne – má se tedy jednat o lokální nemoc. Argumentem mu je skutečnost, že nikdy neviděl vypuknout rakovinu ve dvou různých částech (*parts*) jedné osoby, ale viděl ji často ve více různých místech jedné části. Rakovina má často vznikat v různých bodech jednoho prsu. Poměr těch, kteří mají více rakovinných ložisek k těm, kteří mají jen jedno, je podle Huntera cca jedna polovina.⁵⁹ Poměr lidí s lokálně nepokročilým nádorem k těm, kteří rakovinu nemají vůbec, je pak přibližně jedna ku pěti stům. Hunter neuvádí, zda hovoří o stadiu nádoru v okamžiku, kdy své nemocné vyšetřoval nebo o celoživotní prevalenci. Pokud by hovořil o celoživotní prevalenci a hovořil by skutečně o zhoubných nádorech schopných metastazovat, byl by poměr lokálně omezených a metastazujících nádorů překvapivě vysoký. Detaily těchto jeho počtů však ve svém spise nesdělil. Dále je zvláštní uvedené tvrzení, že nikdy neviděl rakovinu *vypuknout* ve dvou různých *částech*. Zde se nabízí otázka, zda měl na mysli vzdálené metastázy (např. metastázy rakoviny prsu v játrech či kostech) nebo skutečné nádorové duplicity, tedy dva primární zhoubné nádory různých orgánů. Spíše se kloníme ke druhé variantě, nepředpokládáme, že by Hunter špatně pitval a generalizované nádory prostě přehlížel; nádorové duplicity (synchronní či metachronní výskyt různých primárních malignit u jedné osoby) jsou pak skutečně vzácné,⁶⁰ byť jich s prodlužující se nadějí na dožití, přibývajícími případy vyléčení a obecně narůstající incidencí malignit přibývá (Travis, 2006).

Další Hunterův argument ve prospěch lokalismu je srovnání rakoviny s venerickým šankrem (syfilitickým tvrdým vředem). Jak bylo uvedeno výše, adjektivem *venerický* pokrývá Hunter syfilis i kapavku, které považoval za jednu chorobu (Porter, 2013, s. 316). Hunter o tomto šankru říká, že pokud je chirurgicky odstraněn, nemoc se vyhojí a nevrátí, není-li odstraněn, proběhne absorpce a vznikne bubo - u rakoviny je tomu zrovna tak. Odstraníme-li bubo, lues se rozšíří po celém těle. Odstraníme-li však kancerózní uzliny, píše Hunter, rakovina se zastaví(!)⁶¹, tedy obecně vždy, je-li odstraněná chorá část těla. Z toho Hunter vyvozuje, že rakovina je čistě lokální zlo (jed) bez systémových účinků.

⁵⁸ Bubo – zduření mízní uzliny.

⁵⁹ Dnes bychom řekli, že z množiny nádorových pacientů má zhruba třetina jen lokálně nepokročilý nádor a dvě třetiny mají regionální metastázy.

⁶⁰ Podle některých studií se náhodný záchyt druhého synchronního primárního maligního nádoru týká 1,2% nemocných vyšetřovaných zobrazovacími metodami pro zhoubný novotvar (Ishimori et al., 2005).

⁶¹ Není mi jasné, jak na toto Hunter přišel.

Tento kancerózní jed se má šířit z centra, při čemž šíří do okolí dispozici k nemoci, dále vznikají malé tumorky v okolí hlavního a nakonec tento jed produkuje stejnou chorobu v mízních žlázách (uzlinách). „Je-li skirrhus ponechán sobě, je obvykle velmi pomalý. Je-li však v nádoru zánět, roste a šíří se rychle, avšak sympatie je pomalá“ (Hunter, 1833, s. 621-622). Sympatií myslí Hunter opět výskyt stejných nádorů v různých místech, tedy, podle dnešního paradigmatu, metastazování.

Pro odhalení povahy rakoviny se Hunter pokusil identifikovat její predisponující faktory a příčiny. Mezi tyto řadí obecně zejména věk mezi 40 a 60 roky u obou pohlaví, pro rakovinu varlete pak mezi 20 a 30. Dále uvádí poměr žen a mužů stížených rakovinou = 3:2, ženy trpí hlavně nádory prsu a dělohy, muži varlete. Je pravděpodobné, že Hunter jako chirurg měl v evidenci zejména nádory, které jsou přístupné zevnímu vyšetření a případně chirurgické léčbě – nádory trávicího traktu, které jsou tradičně dlouhodobě časté, se zvláštním zřetelem nerefereje. To lze vysvětlit jeho chirurgickou profesí; na rozdíl třeba od Morgagniho, Baillieho či Rokitanského prováděl Hunter hlavně anatomické pitvy (zvířat a vesměs zdravých lidí, např. popravených), takže v hloubi těla uložené nádory mu zůstaly skryty. Naopak, referencí o gastrointestinálních malignitách, zejména rakovině žaludku, najdeme v patologicko-anatomických spisech mnoho.

Dále Hunter připisuje predisponující roli dědičnosti a možná klimatu. U mladých lidí mají růst nádory (zejména prsu) rychleji než u starých, u mladých je rakovina podle Huntera nebezpečnější pro vyšší pravděpodobnost recidivy⁶² (s. 622). V případě možné role klimatu konstatuje, že v západní Indii nebo na ostrově Přátelství je výskyt rakoviny překvapivě nízký věk⁶³.

Všimněme si, že Hunter dobře popsal rizikové faktory vzniku rakoviny, tedy věk, dědičnost a situs; nikoliv však skutečné příčiny. Mezi další disponovaná anatomická místa patří podle Huntera místa s nakupením žláz – rty, nos, hrdlo, jazyk, pankreas, žaludek (zejména pylorus), střevo (zejména rektum), okraj glans penis. Někdy rakovina postihuje kosti, vždy však jako kontaminace, nikdy zde nevzniká de novo (s. 623).

Hunter se dále věnuje symptomatologii tumorů. Rakovina prsu se projevuje hmatným tuhým zduřením (*scirrhus* podle Huntera), poté ulceruje, to je již *cancer*; lze pozorovat krvavý výtok z bradavky. Nádor varlete se projeví jeho nebolestivým povšechným zvětšením, bývá měkké. Na rtu a na nose pak nalézáme ztlustění a ulceraci kůže⁶⁴.

⁶² Řečeno poněkud cynicky, starý člověk má větší šanci, že se po operaci primárního tumoru recidivy nebo metastáz nedežije.

⁶³ Hunter neuvádí metodu ani počet pozorování; pokud je jeho výrok skutečně pravdivý, lze to přičítat buď vyššímu věku dožití Londýňanů oproti exotickým zemím, případně pak vysokému množství polutantů v Londýně 18. století. Je třeba dodat, že počet obyvatel Londýna vzrostl během 18. století z 5 milionů na téměř 9 milionů a byl jedním z největších a při používání uhlí jako hlavního topiva také nejznečištěnějších měst světa.

⁶⁴ Na rtu a nose, jako na místech nejvíce vystavených slunečním paprskům, se vyskytuje zejména basaliom a dlaždicobuněčný karcinom (Griffin et al., 2016), které vzhledem odpovídají Hunterově charakteristice. Na rtech etiologicky přispívá kuřáctví. V současnosti, kdy je na rozdíl od Hunterovy doby běžné chodit na slunci bez pokrývky hlavy, jsou tyto kožní nádory běžné i na temeni, na čele, na uších apod.

Dalším důkazem čistě lokální povahy rakoviny je Hunterovi fakt, že nádory nevyvolávají žádné celkové příznaky (s. 624). Klinické potíže u rakoviny mají lokální a nespecifickou povahu. Je-li rakovina zhnisaná, píše Hunter, vyvolává bolest, jinak příznaky podle místa: u rakoviny varlete jsou poruchy semene a bolest v bedrech⁶⁵, rakovina močového měchýře pak má vyvolávat příznaky jako jsou u kamenů měchýře⁶⁶, u rakoviny rekta jsou tenezmy⁶⁷, u rakoviny žaludku je nevolnost a zvracení, nádory uvnitř lebky vyvolávají bolest hlavy a kóma (s. 624).

Tyto Hunterovy postřehy o lokálních příznacích vyplývajících ze situ nádoru jsou navýsost pravdivé, přehlížejí však podstatnou věc; a sice příznaky nádorů generalizovaných. Mezi ty dnešní medicína řadí zejména hubnutí, anemii, nechutenství a případně různé paraneoplastické („vedle novotvarů“) syndromy – poruchy periferních nervů, působení hormonů tvořených nádorem, různé autoimunitní poruchy atd. Na rozdíl od pozdějších badatelů v Německu, jako byli Müller a Virchow, Hunter lpí na čistě lokální povaze rakoviny a nezmiňuje, že by připouštěl možnost onemocnění celkového, viz jeho srovnání s neštovicemi a spalničkami. Jak bylo uvedeno, v případě šíření rakoviny do kostí hovoří doslova o „kontaminaci“ (s. 623) a ne o systémovém onemocnění.

O léčbě rakoviny Hunter píše, že „žádný lék nebyl posud objeven“, tedy ne ve smyslu zničení vlastních kancerozních úseků (vlastního nádoru), „možné je jedině odstranění orgánu s dispozicí k rakovině“ (s. 625). Z této sentence je dobře vidět, že Hunter nebere nádor jako samostatnou entitu tak jako dnešní medicína nebo Virchow, ale chápe ho jako jakousi chemikálii, produkt lokálně ochořelého orgánu, v kterém se pod vlivem otravy sráží míza. Orgán s dispozicí tvořit *cancer* produkuje nádor tak jako žaludek produkuje kyselinu nebo štítná žláza hormony⁶⁸. Hunter si zakládá na empirické povaze svého bádání a vyjadřuje lehké opovržení medicínskou tradicí, která byla od antiky humorální; bazíruje na nádorovém lokalismu. Uniklo mu však, že teorií produkce chorobné mízy, která se sráží, jen posunul humoralismus o úroveň níže.

Blížíce se k závěru kapitoly o Hunterovi uveďme stručně jeho popisy léčebných postupů, ve kterých můžeme pozorovat další nuance Hunterova přírodozpytného pohledu na rakovinu. K léčbě tumoru navrhuje buď opatrného vnitřního užití arseniku (v poměru jedno zrnko arseniku na čtyři unce vody), případně lokálního podání utřené síry a arseniku ve žloutku, což vyvolá odúmrtí tkáně a zánět (s. 626). Kromě toho je podle Huntera možná exstirpace, tedy úplné odstranění nádoru; zde je podle Huntera stejně jako dnes nutné posoudit operabilitu tumoru a celkovou bezpečnost operace. Je-li obojí splněno, má se operovat.

⁶⁵ Nádory varlat na prvním místě metastazují lymfogenně; spádové mízní uzliny pro varle jsou paraaortální lumbální, neboť lymfatické kapiláry sledují průběh a. testicularis, která odstupuje těsně pod tepnami ledvin, v jejichž blízkosti gonády v embryonálním vývoji vznikají.

⁶⁶ Společným příznakem tumorů i kamenů měchýře je zejména krev v moči (hematurie) a obstrukce odtoku.

⁶⁷ Tenesmus = bolestivé nutkání na stolici.

⁶⁸ Uvedené příklady jsou toliko literární, Hunter samozřejmě žaludeční kyselinu ani hormony neznal.

V případě nádorů prsu nelze operovat, je-li prs již přirostlý k žebrům, operace přinese prospěch jen pacientkám s pohyblivými tumory. Dále je třeba pečlivě prohmatat uzliny v podpažní jamce a v třísle, najdeme-li něco tuhého či nepravidelného, odstranit. Jsou-li hmatné dlouhé řetězce tuhých uzlin, operovat nelze (s. 627). Nejsou-li odstraněny celé kontaminované části, píše Hunter, rakovina vypukne znovu. Hunter však trvá na jejím lokálním charakteru, důsledně hovoří o kontaminaci: „je-li kontaminovaná část v těle ponechána, bude kontaminovat jiné části a ve výsledku bude zabíjet. Je třeba také brát ohled na rozsah rány, aby se mohla zhojit“ (s. 628).

Kromě operační léčby karcinomu prsu popisuje Hunter operace rakoviny varlete, která může napadat šourek a vstřebávat se do tříselných „žláz“ (uzlin). U rakoviny rtu doporučuje klínovitou excizi a sešití jako u operace zaječícího pysku (s. 629). Rakovina penisu začíná často na žaludu a tvoří výrůstky, které mohou dosáhnout vzhledu kvěťáku, jindy je krytá kůží s ulceracemi. Hunter soudí, že vznik rakoviny penisu není vázán na venerické choroby, „jak se někdy předpokládalo“. Exstirpace je jediné řešení a měla by být provedena co nejdříve (s. 631).

Obecně pro operatéry rakovinných nádorů podle Huntera platí, že „je třeba mít jistotu, že jsme odstranili celou chorobu. Tento princip je dostatečný pro ošetření rakoviny ve všech částech těla⁶⁹“ (s. 630).

Situaci, kdy je „kancerozní jed“ rakoviny prsu rozšířen do mízních uzlin a operace již nepřináší naději, popisuje Hunter takto: „pokud jsou žlázy indurované a tekutiny se nevstřebávají, následkem je stagnace a extravazace séra, což způsobuje edém okolí. Ruka, část hrudníku a prsty často otečou a jsou bolestivé (...). Objevuje se tíseň a dušnost. V tomto stádiu se objevují vzdálené **sympatetické rakovinné nádory** s hektickou horečkou. (...) Podáváme vysoké dávky opia k tlumení bolesti (s. 629).“

Hunter, pravý autoptický mistr, pochopitelně nepřehlédl vzdálené metastázy při pokročilém nádorovém onemocnění. Tento jev je ale obtížné vysvětlit při důsledném bazírování na lokalismu. Snad proto se s mechanismem vzniku vzdálených nádorů netrápil a odbyl to pojmem *sympathetic*, který označuje patrně nádory shodné morfologie vznikající synchronně s původním nádorem. Povahu a podstatu této *sympatie* nám ale nevysvětluje⁷⁰. *Sympathie*, tedy v doslova „souchoroba“, však evokuje spíše dojem holistického než čistě lokálního onemocnění. Představa synchronních tumorů v různých orgánech, které „stůňou spolu“, by více konvenovala galénismu a jeho melancholii, než Hunterem zastávané tezi o lokální povaze rakoviny. Je otázkou, nakolik široce byl Hunter obeznámen s koncepcemi antické tradice; jak sám říkal, preferoval zkušenost před studiem literatury. Možná, kdyby studoval humoralismus hlouběji, všiml by si, že sám užívá jeho myšlenkových pochodů, ačkoliv se proti němu sám vymezoval.

⁶⁹ Pochopitelně hovoří pouze o povrchově uložených nádorech, operativa uvnitř tělních dutin byla bez anestezie a antiseptiky nemyslitelná.

⁷⁰ O *sympatiích* mezi orgány zná historie medicíny celé nauky, např. v práci Hunterova žáka chirurga Johna Abernethyho (1811). Abernethy hovoří o konstitutivní povaze lokálních chorob a o sympatiích („sounemocech“) mezi orgány: pokud ochoří mysl, ochoří žaludek apod.

3.2.4. MATTHEEW BAILLIE

V porovnání s předchozími autory nám mnohem plastičtější a systematictější pohled na nádorovou patologii skýtá původem skotský lékař Mattheew Baillie (1761-1823), v rámci dějin medicíny nedoceněná postava.

Baillie byl jen zčásti Morgagniho současník, narodil se v roce 1761, kdy vyšlo Morgagniho *De Sedibus*. Baillieho matka byla sestra slavných lékařů a anatomů Johna a Williama Huntera, kteří v Londýně provozovali soukromou anatomickou školu.⁷¹ Mattheew byl žákem svých strýců a zdědil po nich nejen anatomické sbírky, ale i jejich schopnosti. Baillie byl muž nevelké postavy, temperamentní povahy a hovořil skotským dialektem. Již v mladém věku se prosadil v Londýně jako anatom, praktikující lékař a přednášející. Tvrdil, že úspěšný lékař musí mít „všeobecný smysl“ a starost o správné lidi (Peachey, 1923).

Baillie byl známý jako neúnavný klinik, ale jeho hlavní zájem spočíval v patologické anatomii. Dobře znal Morgagniho *De Sedibus* a byl kritický k jeho prezentaci jednotlivých případů bez pokusu je spojovat do souvislostí⁷² (Hajdu, 2003). Aby vyvážil tento nedostatek, závěry ze svých pozorování při pitvách zobecňuje do velmi rozumných a přiléhavých teorií v poměrně stručném přehledném spisu *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*, který vyšel poprvé v roce 1793 a je první anglicky napsanou učebnicí patologie. Novinkou oproti Morgagnimu je členění chorob nikoliv podle příznaků chorob jednotlivých tělesných krajín, tedy hlavy, hrudníku, břicha a končetin, ale podle orgánových systémů; dělí tedy anatomické oblasti na oběhovou, dýchací, trávicí či močovou soustavu, mozek a míchu (Hajdu, 2003). *The Morbid Anatomy* proslavila Baillieho doma i v zahraničí, v roce 1795 se dočkala vydání ve Spojených státech a stala se tak první učebnicí patologie vytištěnou v Severní Americe. Baillie byl jedním z předních britských lékařů a jedním z osobních lékařů krále Jiřího III., který vládl v průběhu americké války za nezávislost.

V této kapitole se budeme věnovat Baillieho přínosu k vymezení a klasifikaci nádorových onemocnění, okrajově i zajímavým tématům z nenádorové patologie. V úvodu Baillie (1793) správně uvádí, že znalost chorobné anatomie ještě automaticky nevede k znalosti chorobných dějů (s. 2), při pitvě lze tedy spatřit pouze výsledek nemoci, nikoliv její proces. Cílem patologické anatomie je podle Baillieho hledat podobnosti mezi chorobnými změnami (s. 3) a ověřovat či uvádět na pravou míru medicínské teorie (s. 4, 5): „*Ten, kdo věnoval pozornost symptomům, prozkoumal tělo po smrti a najde jevy popsáné v tomto pojednání, ten porozuměl celé nemoci.*“

Slabinou oboru patologické anatomie je v očích Baillieho schopnost popisovat jen jasné a takřka „učebnicové“ případy; v detailech se jemně lišící jednotky jsou pro

⁷¹ V Anglii, na rozdíl od např. Francie, Rakouska či Německa nebylo medicínské vzdělávání monopolizováno v rukách státu, nýbrž probíhalo převážně na soukromých anatomických školách (Porter, 2013, s. 325-330).

⁷² Morgagni sice neprezentuje příliš obecné teorie, ale podobné případy referuje společně a hledá mezi nimi styčné body. Je na nás, jestli Morgagniho zdrženlivost v obecných prohlášeních vidíme jako škodu nebo jako výhodu jeho práce. To, co v hlavách jeho žáků a čtenářů unikne pochopení v rámci obecné teorie, se naopak vyhne zjednodušení a překroucení v zájmu určitého výkladu.

rozlišovací schopnost chorobné anatomie problém (s. 6). Jak bylo řečeno, *The Morbid Anatomy* nepopisuje jednotlivé případy, ale výčty chorobných změn v různých orgánech; Baillie byl lékařem ve velké nemocnici, kde pitval zemřelé, spis čerpá z jeho vlastních pozorování a z anatomické sbírky Johna Huntera.

Pojmy *skirrhus* a *cancer* Baillie užívá, podobně jako Morgagni, pouze jako mechanický terminus označující chorobně tuhou a bělavou tkáň. Baillie rovněž nezkoumá obecnou patologii, kde by analyzoval povahu rakoviny a skirru jako takové, ale popisuje je v rámci jednotlivých orgánových soustav a tělesných krajin. Místo *skirrhus* uvádí ve své *The Morbid Anatomy* anglickou variantu pojmu *schirrus* – v našem pojednání se tedy přidržíme této Baillieho jazykové mutace. V problematice nádorových onemocnění však učinil nejeden zajímavý objev.

V kapitole o srdci a krevním oběhu žádné nádory nezmiňuje – primární nádory srdce jsou skutečně extrémně vzácné (Lestuzzi, 2016). V kapitole o plicích rakovinu nezmiňuje, popisuje pouze tuberkuly, o kterých píše, že nikde nejsou tak časté jako v plíci (Baillie, 1793, s. 46). Sestávají z okrouhlých bělavých těles rozptýlených v hmotě plíce. Věří, že jsou formovány v *celulární substanci*⁷³, která spojuje vzdušné buňky plic navzájem; a nejsou chorobnou afekcí žláz.⁷⁴ Vzniknou-li v plíci abscesy⁷⁵, zakládá to jedno z nejdestruktivnějších onemocnění na ostrově, tzv. *phtisis pulmonalis*. Z tohoto popisu je evidentní, že Baillie má na mysli plicní tuberkulózu a správně si všiml, že tuberkulóza není primární chorobou mízních uzlin, ač jsou tyto při tuberkulóze téměř vždy také postiženy; ale je primárním onemocněním plicní tkáně. Tuberkuly jako formované novotvary skýtají velmi působivou paralelu s nádorovým onemocněním, také vzhledem ke zhoubnosti neléčeného onemocnění.

Při popisu chorob trávicího traktu (s. 63) Baillie zmiňuje vředy jícnu, které mohou být povahy běžného zánětu nebo povahy *schirrozní* – pak jsou tvrdé textury, ztluštělé. Tento *schirrus* sestává buď z masité substance s drobnými blanitými přepážkami, nebo je tuhé povahy. Esofagus (s. 64) v oblasti kardií⁷⁶ je typicky postižen *schirrozním* vředem s tvrdou substancí, přičemž nejčastější je lokalizace v horní a v dolní části jícnu. Většinou se vředy esofagu objevují spontánně, tzn. z příčin, které neumíme určit. V horní části jícnu se vřed šíří do štítné žlázy, která se zvětšuje a tvrdne

Schirrus neboli *Cancer* žaludku (s. 88) je podle Baillieho choroba u starších lidí častá, více u mužů, což je způsobeno větší nestřídmostí tohoto pohlaví. Nemůže být však způsoben pouhou nestřídmostí, musí být přítomná ještě nějaká předchozí dispozice. Tato nemoc se někdy vyskytuje v jakékoliv části žaludku, nejčastěji se však vyskytuje v pyloru⁷⁷. Část žaludku postižená *schirrem* někdy nemá příliš ostrou hranici mezi

⁷³ Celulární substanci nemyslí Baillie buňky ve smyslu základních jednotek života. Celulární substanci myslí nejspíše porézní či podobnou plástvi (*cellula* = komůrka ve včelím plástu) – plíce postižena kavernózní formou tuberkulózy se také někdy označuje jako voštinová plíce (voština = plástev).

⁷⁴ Pojmem *glands* míní Baillie mízní uzliny.

⁷⁵ Absces je ohraničené ložisko hnisu, někdy se v patologii užívá českého pojmu hlíza.

⁷⁶ Část žaludku, kde do něj vstupuje jícen.

⁷⁷ Pylorus = vrátník, místo, kde žaludek přechází ve dvanáctník, první úsek tenkého střeva. V pyloru je okrouhlý hladký sval, který reguluje pozvolný postup tráveniny ze žaludku do tenkého střeva.

schirrem a vlastní strukturou žaludku, ale častěji je dobře ohraničen. Příčinou častého výskytu *schirru* v pyloru je, že je tento mnohem více žláznaté struktury než kterákoliv jiná část žaludku (s. 89); a ukáže se, že obecně vzato žláznaté části těla jsou náchylnější k postižení *schirrem* než jiné části těla. Žaludek nebo jeho část postižená *schirrem* je tlustší a tvrdší než obvykle, peritoneální kryt žaludku je často tlustší, než by měl, tak i svalovina; a je rozdělena často pěkně tlustými přepážkami (s. 90). Vnitřní povrch žaludku je též ztlustělý a tvrdý, často hrbolatý směrem do dutiny žaludku, může zvrédat. Tehdy řekneme, že je žaludek *kancerozní* (s. 90). Někdy vnitřní blána žaludku tvoří četné výběžky, to je to co obecně zveme *fungozním* vzhledem⁷⁸. Může se stát, že žaludek v určité části ztratí svou přirozenou strukturu a změní se v tvrdou masu bělavé či hnědavé barvy, může se měnit v chrupavkovitou hmotu, jen o něco měkčí. Mízní uzliny v sousedství jsou současně obvykle zvětšené a mají velmi tuhou bílou strukturu. Tento typ tumoru poškozuje funkci žaludku jen velmi málo, je-li prost iritace, avšak, je-li iritovaný, musí vyvolávat jednoznačnou poruchu funkce a zakládat fatální nemoc (s. 92). Dále Baillie popisuje nádorové zúžení pyloru, kudy nemohl projít husí brk a zabránil množství švestkových pecek, aby prošly do dvanáctníku.

O *schirru* a *canceru* střev Baillie praví (s. 111), že mnohem častěji se tato choroba vyskytuje v tlustém než v tenkém střevě, avšak i v tenkém se občas vyskytne. „Viděl jsem obojí,“ říká Baillie, „schirrozní tumor a kancerozní vřed v duodenu. V tlustém střevě je v pokročilém věku *schirrus* častý. *Schirrus* není stejně častý v celém tlustém střevě, nejvíce se objevuje v sigmoideu a v rektu, z neznámých příčin. Je tam zřejmě více **žlázových struktur**. Střevo je užší v oblasti esovité kličky, a proto je náchylnější k poranění při pasáži tuhých těles – to je však spíš dohadné. *Schirrus* se často šíří po větší délce, vzhled je obdobný jako u *schirru* žaludku (s. 112).“

Dále Baillie praví (s. 114), že mohou vznikat adheze k jiným sousedním vnitřnostem a ulcerace (zvrédatění) se šíří z vnitřnosti na vnitřnost: „Když je určitá část střeva kancerozní, některé z mízních uzlin jsou postiženy stejnou chorobou; to je následek toho, že je **hmota rakoviny dopravena do těchto uzlin absorpčními cévami**. Uzliny se zvětšují a mění se v tuhou masu *schirrozní*, kancerozní textury (s. 118).“

V oddíle o patologii jater Baillie píše, že jedno z jejich nejčastějších onemocnění je formace tuberkulů v hmotě jater, časté u osob středního a pokročilého věku, častější u mužů než u žen (s. 141), protože je ono pohlaví náchylnější k pijáctví. Tato nemoc je nejčastější u těžkých pijáků (s. 142). Z tohoto výkladu je evidentní, že ony tuberkuly, tzn. hrboly, jsou regenerativní uzly typické pro jaterní cirhózu⁷⁹. Morfologický přístup založený na pozorování pouhým okem při pitvě bez znalosti mikroskopie není schopen rozlišit mezi tuberkuly plíce, které jsou primárně infekčního původu, a regenerativními uzly při jaterní cirhóze – ani v jednom případě se však nejedná o skutečné nádorové onemocnění. Skutečné metastázy zhoubného nádoru v játrech Baillie popisuje taktéž

⁷⁸ Pojmu *fungus* se ve staré patologii používalo pro houbovitě útvary prominující nad povrch sliznice, které dnes označujeme pojmem polyp.

⁷⁹ Cirhóza jaterní je následek dlouhodobého poškozování jater, charakterizované množstvím vazivové tkáně a uzlovitou regenerací vlastních jaterních buněk.

jako tuberkuly, konkrétně jako *velké bílé tuberkuly jater* (s. 144): „bílé tuhé masy jsou někdy formovány v játrech, dosahují značné velikosti, často se vyskytují ve shlucích. Sestávají z tuhé, uniformní bílé hmoty a obecně jsou mírně vkleslé. Zpravidla se objevují tyto tuberkuly okolo krevních cév. Tento stav provází něco vody v břiše, játra jsou někdy tingovaná ve své barvě pro akumulaci žluči, jindy je hmota mezi tuberkuly dokonale přirozená. Ze struktury tuberkulu vysuzují, že se jedná o pravý schirrus jater (...). Tomuto předmětu by měla být věnována pozornost.“ Baillie pak správně hodnotí schirrus jater jako léčebně svízelný.

O *skrofulózních*⁸⁰ tuberkulech jater Baillie kromě zevrubného morfologického popisu praví (s. 147): „Chorobu považuji za skrofulozní, pokud jsem našel mnoho skrofulózních uzlin jinde v těle.“ Jedná se zjevně o popis systémové tuberkulózy s postižením jater.

O rakovině žlučníku (s. 158) Baillie věří, že je velmi vzácné, stane-li se stěna žlučníku schirrozní. Sám viděl koneckonců jeden případ. Stěna žlučníku byla silná na čtvrt palce a hustě pokrytá tuhými bílými tuberkuly, podobně, jako Baillie popsal u jater; ostatně, játra, ke kterým tento žlučník patřil, byla postižena stejnou nemocí. Zhoubné nádory žlučníku pak skutečně nepatří mezi nejčastější (Raziel et al., 2015).

O pankreatu neboli slinivce břišní Baillie píše (1793, s. 175), že je pankreas podkladem velmi mála chorob. Vzácně se prý stane při pitvání zemřelých, že má pankreas jinou než zdravou strukturu. Není však vzácné najít pankreas tužší než v přirozeném stavu, ale bez změněné struktury: „to je, věřím, počátek procesu, kdy se pankreas stává skutečně schirrozním. Viděl jsem, ostatně, případ, kdy se nabízí jako pravděpodobné, že se jedno změní v druhé. Když pankreas v některé části má skirrhozní strukturu, tato část ztrácí svou přirozenou strukturu a mění se v tvrdou, uniformní, bílou masu, zčásti oddělenou membránou, jako schirrus v jiných částech těla (s. 176).“ V tomto výkladu se také jedná o správné a principiální pochopení určitého typu kancerogeneze – v případě, že měl pankreas normální strukturu a byl tuhý, jednalo se evidentně o obraz chronického zánětu slinivky, který je ve vyšším věku častý a jednou z nejčastějších příčin je nadměrné požívání alkoholu. Tento zánět je spojen s tvorbou vaziva, které propůjčuje orgánu jeho tuhost. A právě v terénu chronického zánětu slinivky významně častěji (Becker et al., 2014) vzniká invazivní karcinom. Vznik tumorů na podkladě chronického zánětu pak precizně popsal Virchow (viz příslušná kapitola), Baillie ho však chronologicky, obdobně jako u popisu metastazování tumorů, předběhl.

V kapitole o patologii močového ústrojí píše Baillie o tumorech ledviny (s. 181): „Ledvina, jak jsem jednou viděl, se změnila v tuhou, hnědou, uniformní hmotu, poněkud oddělenou membránou, ve které byla téměř ztracena přirozená struktura této žlázy. Ledvina byla zároveň velmi zvětšená. Tuto alteraci struktury bych měl nazvat *schirrus*, protože přesně připomíná schirrus v jiných částech těla, zejména ve varleti. Tato nemoc je v ledvině velmi vzácná.“ Vzhledem ke zmíněné podobnosti s tumorem varlete nelze vyloučit, že Baillie spatřil při pitvě metastázu nádoru varlete, který obvykle metastazuje do bederních mízních uzlin při aortě, tedy do bezprostřední blízkosti ledviny. Vzhledem

⁸⁰ Skrofulóza je ve starší patologii označení pro postižení mízních uzlin při tuberkulóze.

k tomu, že u tohoto případu však primární tumor varlete nepopsal, jeví se to spíše jako méně pravděpodobné.

O *schirru* a *rakovině* močového měchýře Baillie píše (s. 196-197): „Nemyslím, že by schirrus nebo cancer často napadaly měchýř jako takový, ale někdy má účast na této nemoci v rámci styku s částmi, které jsou k nim náchylné – někdy se choroba šíří do měchýře z konečníku, jindy z dělohy, za takových okolností je měchýř silný a tuhý a vykazuje obvyklou kancerózní strukturu. Obvykle jsou tvořeny komunikace s konečníkem, dělohou nebo s pochvou. Někdy vyrůstají *fungozní* exkrescence z vnitřního povrchu měchýře, buď v jedné mase, nebo v separátních porcích. Při prozkoumání sestávají z řídké vazivové struktury. Mohou způsobit obstrukci pasáže moči – to se projeví ztluštěním svaloviny.“

Zde je třeba okomentovat, že v močovém měchýři se hojně vyskytují exofyticky rostoucí papilokarcinomy (Honsová a Dušková, 2007, s. 228), ale i invazivně rostoucí karcinomy; oba typy vycházejí primárně z epitelu močového měchýře. Baillie nepovažuje tyto nádory za časté, častěji pozoroval prorůstání karcinomů z okolních orgánů; v této souvislosti je třeba zmínit, že výskyt primárních zhoubných nádorů močového měchýře dlouhodobě narůstá (Kachuri et al., 2013), v 18. století tedy skutečně mohl být vzácný.

V kapitole o urologické patologii Baillie zmiňuje *schirrus* prostatické žlázy (Baillie, 1793, s. 218), tedy její schirrozní zvětšení, což je podle něj nejběžnější chorobou prostaty. Tato může být zvětšena z obvyklé velikosti kaštanu až na velikost pěsti: „Zevní vzhled žlázy je nezměněn, na řezu se však objeví tuhá, bělavá nebo hnědá substance s membranozními septy běžícími skrze žlázu v různých směrech, která jsou často velmi silně vyznačena. Toto je vzhled schirru v jiných částech těla. Je-li prostata slušně zvětšena (...), může narušit pasáž moče.“ Z tohoto popisu je evidentní, že se jedná o nezhoubné zvětšení prostaty, běžné u mužů vyššího věku. Z afekcí varlat pak Baillie popisuje skrofulózu (s. 235), tedy tuberkulózní postižení. Popisuje také zvětšené a dužnaté varle, které je změněno v hnědou, uniformní hmotu, ve které je přirozená struktura téměř ztracena (s. 236). Tato skupina změn byla podle Baillieho někdy mylně zaměněna za *schirrus*, přestože je velmi odlišná od toho, co se nazývá *schirrus* v jiných částech těla (a bylo nalezeno i ve vlastním varleti). Z popisu je však jasné, že se přece jedná o tumor varlete – popis homogenní struktury tkáně pak evokuje, že by se mohlo jednat o seminom⁸¹ (Kodet, 2007, s. 234). Přímo při postižení *schirrem* a *cancerem* je podle Baillieho varle často nalezeno mnohem větší, přirozená struktura je ztracená, je změněno v tuhý masu hnědavé barvy, která je více či méně septována membránou, někdy je tam příměs chrupavky; někdy obsahují jeho buňky⁸² tekutinu. Podle pokročilosti nemoci jsou postiženy epididymis a ductus, proto zvu afekci pravým *schirrem*. Tato choroba pokročuje nezřídka v hluboký vřed nebo se vyklenuje jako fungus a proto je nazvaná jako pravý *cancer* varlete. V tomto případě se, vzhledem

⁸¹ Seminom patří mezi nejčastější nádory varlat, patří mezi tzv. germinální nádory, které vycházejí ze zárodečných buněk, tedy ze spermatogonií. Na rozdíl od karcinomů je seminom měkký.

⁸² Opět se nejedná o buňku, jak jí rozumíme dnes, ale o dutinku podobnou buňce plástve.

k popisu chrupavky a dutin zvaných buňky, jedná nejspíše o teratom či spíše teratokarcinom, který se ve varleti též vyskytuje (Kodet, 2007, s. 237-239).

Obdobně jako Morgagni ve svém spise, referuje Baillie *schirrus* jako jednu z nejčastějších nemocí dělohy (s. 245). Výskyt karcinomu děložního čípku, tedy typicky dlaždicobuněčného karcinomu, jehož vznik je vázán na infekci lidskými papilomaviry a sexuální promiskuitu, v západním světě klesá, zatímco v rozvojovém světě je velmi častý. Oproti tomu adenokarcinom endometria, tedy děložního těla, který je spojen zejména s léčbou estrogeny a s obezitou, je na západě častý a v zemích třetího světa vzácnější. Evropa konce 18. století, pak měla nepochybně epidemiologické charakteristiky dnešního třetího světa spíše než dnešního západu – v dílech anatomů osvícenské doby potkáme nejspíše karcinom děložního čípku, jícnu či žaludku, zatímco typické „západní“ nádory, tedy karcinom prsu, konečníku či plíce méně. Tento rozdíl odpovídá rozdílu v epidemiologii různých typů nádorů v dnešním západním světě a v dnešní Číně (Yu et al., 2015). Z následujícího popisu je jasné, že se jedná spíše o rakovinu děložního čípku spíše než endometria.

O anatomickém vzhledu *schirru* dělohy Baillie píše, že je uterus více či méně zvětšen co do objemu a často velmi rozměrný. Jeho hmota je často tlustá a tuhá, jeho struktura je bělavá a tuhá, přepažená obvykle silnými blanitými přepážkami, což je běžný vzhled struktury *schirru* v jiných částech těla. Vnitřní povrch uteru je pak běžně ulcerovaný (s. 246). Ulcerace se často šíří do sousedních částí jako do vaginy, do močového měchýře a do konečníku, tvoříce mezi nimi komunikace a působící děsivou zkázu. Uterus je příležitostně téměř zcela zničen postupem choroby: „Viděl jsem několik případů, kde zbyl z dělohy pouze fundus a zbytek byl nadranc v ulcerované mase. Je třeba poznamenat, že *schirrus* nebo *cancer* postihují obecně více děložní čípek než děložní tělo. Toto může záviset v obecném principu, který jsem častokrát zmínil – děložní čípek je více žláznatý než jiné části uteru; a *schirrus* a *cancer* se jeví být speciální nemocí žláznových částí.“ Kromě toho Baillie popisuje běžné polypy sliznice těla děložního (s. 248), které jsou však nezhoubné. Největší polyp, který Baillie viděl, byl velký jako pěst (s. 249).

Mimořádně zajímavé je Baillieho pojednání o *hydatidách* dělohy (s. 257). Zde je třeba komentáře, že v málokterém medicínském pojmu panuje takový zmatek jako ve významu termínu *hydatida*. Tzv. Morgagniho hydatidy jsou paratubální cysty (např. Rosai, 2011, s. 1544)⁸³, tedy drobné hladké cysty na povrchu vejcovodů vystlané mezotelem pobřišnice – tyto jsou zcela běžné a neškodné bez klinického významu. Hydatidozní cysty jsou pak boubelce tasemnic druhů *Echinococcus granulosus* nebo *Echinococcus multilocularis*, jejichž definitivním hostitelem jsou psovité šelmy a mezihostitelem může být člověk, u něhož se tyto boubelce vyskytují v játrech, plicích či mozku (Beneš, 2009, s. 359). Posledním význam pojmu, zcela odlišný od předchozích je hydatidozní mola, *mola hydatidosa* neboli zásněť hroznová, což je patologický produkt oplození bezjaderného oocyty dvěma spermii nebo triploidní „organismus“, produkt oplození jaderného oocyty dvěma spermii (Ryška a Ludvíková, 2007, s. 272-273).

⁸³ Cysta je abnormální dutina s vlastní výstelkou.

Jedná se v podstatě o abnormálně proliferující nefunkční struktury trofoblastu (placenty) hroznovitého tvaru, v případě tzv. kompletní moly (situace s bezjaderným oocytem) se z ní může s poměrně malou pravděpodobností vyvinout maligní nádor, choriokarcinom. Společným rysem uvedených *hydatid* je pak cosi kulovitého, váčkovitého, rosolovitého či sklovitého vzhledu, připomínající bobule hroznů.

O hydatidách pak samotný Baillie píše (s. 257-258): „Velké hydatidozní hmoty byly nalezeny i v dutině děložní. Neumím určit, zdali jsou stejného druhu jako ty, které rostou občas v placentě, nebo jako v jiných částech těla. Hydatidy v placentě jsou dosti odlišné od těch v játrech, ledvinách a jinde. Sestávají z měchýřků kulatého nebo oválného tvaru s tenkými stopkami mezi sebou. Některé jsou velikosti vlašského ořechu, jiné špendlíkové hlavičky. O jejich pravé povaze není nic známo, ale jedná se pravděpodobně o živočichy. U čtvernožců jsou rozdíly mezi hydatidami, a to i u stejného druhu čtvernožců; proto jsou to živočichové. Věřím, že hydatidy v děloze byly hydatidy placenty které tam uvízly.“

I v kapitole o patologii jater (s. 150) a ledvin (s. 184) popisuje Baillie tenkostěnné hydatidy, kdy se nejspíše jedná o běžné serózní cysty, v jejichž případě nejde o nádory. V případě *hydatid* popsanych v játrech se mohlo jednat i o echinokokové boubele. Byl makroskopický vzhled tenkostěnných měchýřků vyplněných čirou tekutinou tím, co starým anatomům evokovalo, že se jedná o parazitické živočichy? Nebo považovali invazivní molu za agresivní zvíře, a podobnou povahu na základě hroznovitého vzhledu prisoudili i cystám ledvin a jater? Mohli pak celou myšlenku parazitických zvířat získat na základě pozorování echinokokové cysty, když vlastní hlavička tasemnice, *scolex*, je viditelná pouze pod mikroskopem⁸⁴? A jak se mohlo podařit tyto tak různé nemoci (abnormální placenta, boubel a prostá neškodná cysta) spojit pod jedním názvem? Z uvedeného Baillieho popisu hydatidy dělohy plyne, že jde nejspíš skutečně o *mola hydatidosa*, neboť popisuje měchýřky různé velikosti spojené stopkami⁸⁵ - zde je však hypotéza o „živočichovi“ nápadně blízka pravdě: je triploidní „organismus“ nebo zárodek s karyotypem YY vůbec ještě člověk? Co nádor?

K dokončení našeho výčtu Baillieho výroků o tumorech následuje výklad o *schirru* vaječníků (s. 262). Schirrus je podle Baillieho nemocí, která občas napadne ovaria, ač velmi vzácně oproti děloze. Ovaria bývají zvětšená a přeměněná v bílou tvrdou masu, která je víc či méně rozdělena membranozními septy. Jindy jsou ovaria výrazně zvětšena a přeměněna v hnědou dužnatou hmotu (s. 263). V některé z jejich částí jsou formovány „buňky“⁸⁶ obsahující tekutinu. Popis hnědé dužnaté hmoty s dutinkami pak evokuje možnost, že se jedná o popis nenádorové afekce, konkrétně endometriózy vaječníků⁸⁷. Kromě toho najdeme u Baillieho popisu vodnatelnosti vaječníku, kdy je

⁸⁴ Dospělá tasemnice *echinococcus granulosus* je dlouhá 3-6 mm a v lidském těle se nevyskytuje.

⁸⁵ Jedná se o edematózní bezcévné abnormální klky trofoblastu.

⁸⁶ Rozumějme dutinky, komůrky, cysty.

⁸⁷ Endometrióza je ostrůvek děložní sliznice umístěný jinde než v těle děložním – typicky na vaječnicích, vejcovodech, na pobřišnici nebo v děložním hrdle. Tato sliznice podléhá v reprodukčním věku hormonálně řízenému cyklu stejně jako normální děložní sliznice, dochází zde jednou měsíčně ke krvácení, které může formovat dutinky. Rozpadlý hemoglobin je pak podkladem hnědého zbarvení, které popisuje Baillie –

hmota ovaria nahrazená množstvím buněk (dutinek) vyplněnými tekutinou, které mezi sebou komunikují. Tuto vodnatelnost lze podle Baillieho snadno zaměnit s hydatidou (s. 264) – zde je na místě říci, že v tomto případě mívá Baillie hydatidou neškodné serózní cysty na povrchu vejcovodů. Touto vodnatelností mívá pravděpodobně postižení vaječníku cystadenomem, nezhoubným novotvarem, který tvoří dutiny s hladkou výstelkou vyplněné vodnatou tekutinou.

V patologii ovarií nesmí chybět popis teratomu⁸⁸, který u Baillieho také najdeme (s. 265-267):

„Vaječníky jsou někdy přeměněny v hmotu promíšenou dlouhými vlasy a zuby, které jsou obklopeny pouzdrem se silnou bílou blánou. Vlasy jsou většinou volně v tukovité hmotě, mohou lnout k pouzdru. Zuby jsou formované, často nekompletní (...), často najdeme kost. Tyto útvary byly obvykle nahlíženy jako velmi nedokonalé oplodnění, ale jsou dobré důvody si myslet, že mohou vzniknout i bez soulože mezi pohlavími. (...) Dívka, o kterou šlo, byla sotva dvanáct let stará a její hymen byl perfektní; a uterus nebyl zbytnělý, jak je běžné v pubertě. Z toho usuzuji, že lůno nebylo schopné těhotenství. Tumor, sestávající z vlasů a zubů, zachoval Ruysch ve své sbírce, kterýžto našel údajně v lidském žaludku. Je-li to pravda, můj závěr je mimo diskuzi. Tento útvar nemůže mít tedy žádnou souvislost s otěhotněním, jako nelze otěhotnět v kterékoliv části těla. Tyto útvary jsou mnohem častější v ovariích než kdekoliv jinde, možná protože proces má jistou analogii s rozmnožováním, ve kterém jsou ovaria hmotně zapojena. Přesto držím svůj zmíněný názor.“

K tomuto není potřeba nic dodávat, neb se jedná o brilantní úvahu, jejíž závěr nás vede k myšlence tumoru jako čehosi autonomního. Teratom má skutečně „analogii s rozmnožováním“, neboť vychází ze zárodečné buňky, v případě vaječníku z oogonie. Tuto úvahu doplňuje popisem mimoděložního těhotenství, což však není nádor (s. 268-269):

„Někdy nacházíme ve vaječníku plod, který zřídka dosáhne plné velikosti, ale jeho utváření je jinak dokonale přirozené. Dojde-li k tomu, tkáň ovaria mizí a místo ní se objeví vak tužší konzistence, který obsahuje plod, který je připojen k placentě a spojen s choriem. Tento vak může být vázán na vaječník nebo na vejcovod. Uterus bývá větší než přirozeně a v dutině je formována membrána decidua. To ukazuje, že uterus prodělává, byť nedokonale, běžné součásti těhotenství. Spermatické cévy⁸⁹ jsou zvětšeny, aby byl zajištěn dostatek krve pro vejce rostoucí v ovariu.“

endometriózní cysty se pak někdy nazývají tzv. čokoládové cysty. Endometrióza je běžnou příčinou bolesti břicha a může vést ke sterilitě. Příčina endometriózy je současné medicíně neznámá – nejjobecněji přijímaná je Sampsonova hypotéza o retrográdní menstruaci, kdy jsou částice děložní sliznice zaneseny otevřenými vejcovody do děložní dutiny, jinou hypotézou je pak diferenciací rudimentárních zbytků Müllerova ductu v břišní dutině směrem k děložní sliznici, zkoumají se též faktory imunologické (Ulukus a Arici, 2005).

⁸⁸ Teratom je poměrně častý typ germinálního nádoru, tedy nádoru, který vychází ze zárodečných pluripotentních buněk a může se diferencovat do všech typů tkání – v případě teratomu se jedná o různé typy zralých tkání – kůže, kost, zub, vlasy, žlázy...

⁸⁹ O tom, že pro vaječníky i varlata se v 18. století užíval jeden termín *testes*, již byla řeč v kapitole o Morgagnim. Analogicky nazývá Baillie *arteria ovarica* zásobující vaječník tepnou spermatickou.

K tomuto popisu extrauterinní gravidity není co dodávat.

Jako velmi vzácnou chorobu charakterizuje Baillie bílý tuhý tumor vejcovodu (s. 276)⁹⁰. O schirrozních tumorech pochvy (s. 279) Baillie píše, že se občas objeví ve vlastní pochvě, ač vzácně, je-li děloha sama nepostižena. Tyto tumory mohou ulcerovat a produkovat stejnou strašlivou zkázu.

Na závěr svého *On Morbid Anatomy* hovoří Baillie o patologii mozku, pokud se týká tumorů, popisuje houbovité tumory rostoucí z tvrdé pleny (s. 290), patrně meningiomy, dále cystické tumory mozku (s. 302), o kterých měl Baillie reference, ale sám je neviděl; a konečně extrémně vzácné *fungozní* a *schirrozní* tumory (s. 303).

Baillie popsal ve svém stručném a informacemi nabitým spise, v podstatě mimochodem, tři obecné vlastnosti nádorů. Na docenění a plné pochopení těchto vlastností lékaři ještě půlstoletí počkali. Za klíčové považujeme tyto teze:

1. Nádory se vyskytují nejčastěji v tkáních bohatých na žlázy. Příkladem je srovnání antrum žaludku X tělo žaludku, slepé střevo a esovitá klička X příčný tračník, děložní čípek X děložní tělo.
2. Vzniku rakoviny předchází anatomicky pozorovatelné změny (viz příklad chronického zánětu pankreatu).
3. Rakovina se šíří z orgánu na orgán transportem nádorových hmot.

Tyto teze si zasluhují komentáře.

Pokud se týká anatomické predilekce karcinomů antra žaludku před tumory žaludečního těla, je současná medicína jiného názoru než Baillie. Příčinou se zdá být nikoliv odlišné množství žlázek ve sliznici, ale odlišná histologie a funkce žlázek v těle a v antru žaludku. V těle se vyskytují tzv. oxyntické žlázy, které produkují pepsinogen a kyselinu chlorovodíkovou, v antru jsou žlázy mucinozní, které produkují neutrální hleny, jejichž funkcí je navození acidobazické rovnováhy a prevence rozleptání žaludku vlastními šťávami (Lüllman-Rauch, 2012, 324-328). K mucinozním žlázkám, které v antru početně silně převažují, má pak oproti oxyntickým žlázkám větší afinitu zmíněný *Helicobacter pylori*, který bývá zastížen častěji v antru, kde se také spíše vyskytuje chronická gastritis (Xia et al., 2000). Tento chronický bakteriální zánět žaludku je pak hlavním rizikovým faktorem vzniku karcinomu žaludku, o jehož klesající incidenci (při stagnující smrtelnosti) v současném západním světě už byla řeč (Mita et al., 2016). Příčina vyšší četnosti nádorů v antru tedy není v množství žlázek, ale v chemických charakteristikách žlázek antra, kde se dobře daří helicobacterové infekci.

Dalším Baillieho příkladem je predilekční výskyt karcinomů tlustého střeva ve slepém střevě (céku), esovité kličce (sigmatu) a konečníku (rektu). Nejméně karcinomů se naopak vyskytuje v příčném tračníku (transverzu). Tato preference se netýká jen karcinomů, ale i střevních polypů, a to jak zcela benigních polypů hyperplastických i

⁹⁰ Karcinom tuby byl skutečně dlouhé roky považován za vzácný, objevem posledních let je, že nejčastější typ karcinomu vaječníku, serózní papilární karcinom, vzniká ve skutečnosti právě ve vejcovodu a v ovariu se jedná vlastně o jeho metastázu (Dietl, 2014; Reade et al., 2014; Przybycin et al., 2010).

potenciálně maligních adenomů. Evidence o Baillieho interpretaci, tedy o podstatně větším množství žlázek v určité části tračníku, chybí. Vyšší výskyt nádorů v pravém kolon a v rektosigmatu při nižším výskytu mezi nimi je popsán a známý (Nivatvongs et al., 1982). Možnou příčinou poměrně výrazné převahy výskytu karcinomů v uvedených částech střeva může být anatomické uspořádání střeva, kdy obsah tlustého střeva, formující se stolice, stagnuje v nejkaudálnějších částech, které jsou zároveň místy zakřivení, kam stolice s větší četností „spadne“. Tračníkem příčným a sestupným pak stolice spíše projde. Proč vede stagnace stolice k rakovině? Ve stolici jsou přítomny nejen karcinogeny z potravy, ale hlavně střevní bakterie, jejichž produkty mohou vyvolávat lokální zánět a působit karcinogenně. Vliv mikrobiomu na vznik malignit celého trávicího traktu je předmětem recentních výzkumů (Wroblewski et al., 2016). Komu se nezdá, že onou příčinou mohou být právě „hodné“ střevní bakterie, nechť uváží, že v tenkém střevě, kde jsou karcinomy zcela raritní, žije bakterií řádově méně než v tlustém střevě. Právě sliznice nejkaudálnějších částí tračníku, kde se navíc střevo ohýbá a stolice tam stagnuje, jsou pravděpodobně vystaveny větší náloži karcinogenů během častějšího kontaktu se stolicí. Současná medicína pak nemá pro převahu podílu lokalizace karcinomů v rektosigmatu a v slepém střevě žádné jednoznačné vysvětlení.

Problém rozdílu v incidenci karcinomu děložního čípku a děložního těla byl již rozebrán výše. Také se nezdá, že by tento rozdíl tkvěl v nominálním množství žlázek.

Proč tedy považují Baillieho tezi o vazbě rakoviny na žláznaté regiony v těle za přínosnou? Pro analogii množství žlázek s buněčnou proliferací. Již Virchow v šedesátých letech 19. století si všiml, že nejčastější jsou nádory ve tkáních, kde je nejintenzivnější buněčné dělení, tedy kůže, sliznice a žlázy, tedy obecně epiteliální tkáň a tkáň krvetvorná. Naopak se v dospělém věku nevyskytují nádory z neuronů, srdečního či příčně pruhovaného svalu. Intenzivní proliferace je pak typickou pro sliznice se žlázami, tedy právě sliznice žaludku, střeva či dělohy. Minuciózní rozdíly, které analyzuje Baillie, jsou pak pouze bystrým postřehem dovedeným do extrému.

Druhá teze, prokazatelnost anatomických změn, které předcházejí vzniku nádoru, byl popsán v odstavci o pankreatu, tedy, Baillie pozoroval, že pankreaty s nádorem mají i v nádorem nepostížené tkáni tužší konzistenci. Popsal tak obraz chronické pankreatitidy, která je spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu. Chronické dráždění a chronický zánět jsou obecně rizikovým terénem pro zhoubné bujení. Chronický zánět může být podkladem makroskopicky popsatelných změn. Slavný Virchow za pomoci mikroskopu pak poprvé popsal patogenetickou sekvenci dráždění → zánět → reaktivní zbytnění tkáně (hypertrofie) → reaktivní zmnožení buněk (hyperplazie) → nádor → metastáza⁹¹ (Virchow, 1863). Pátrání po obdobných

⁹¹ Sekvence genetických a morfolozických změn, které vedou od normálních buněk k invazivnímu nádoru, jsou dobře popsány např. u proměny cylindrického řasinkového epitelu průdušek v dlaždicobuněčný karcinom. Ztrátou heterozygosity ramének chromozomů 3p a 9p se vyznačuje reaktivní hyperplazie cylindrického epitelu, dále dochází k amplifikaci 3q a metylaci tumor-supresorových genů, což aktivuje telomerázy. Výsledkem je dlaždicová metaplazie, přeměna řasinkového epitelu na odolnější, dlaždicový. Při pokračování dráždění dochází ke ztrátě heterozygosity 8p, inaktivaci TP53 genu a SOX-2 amplifikaci. Výsledkem je aneuploidní dysplastický epitel. Při ztrátě heterozygosity 5q dysplastické epitelie penetrují

prekancerózních stavech otevírá Baillie svým pozorováním chorobných změn v pankreatu.

Za nejpodstatnější objev, který dějiny medicíny mylně přisuzují Virchowovi, považují Baillieho sentence z kapitoly o patologii střeva: „Když je určitá část střeva kancerózní, některé z mízních uzlin jsou postiženy stejnou chorobou; to je následek toho, že je **hmota rakoviny dopravena do těchto uzlin absorpčními cévami**. Uzliny se zvětšují a mění se v tuhou masu schirrozní, kancerózní textury (s. 118).“

Toto je přesný popis skutečnosti, ke kterému není třeba ničeho dodávat. Snad jen to, že Baillie správně interpretoval jev způsobem, který se mohl pouze domnívat, neboť bez mikroskopu nemohl spatřit šíření nádorové tkáně do mízních nebo krevních cév. Toto popsal, jak bude uvedeno v příslušené kapitole, Virchow: „Nádorová masa vstupuje ve formě výrůstku do lumina cév a přichází v dotyk s krví, podobně jako mezi klky placenty a krví matky. V takových poměrech je pravděpodobné, že se do krevního oběhu uvolňují částky nádoru, partikule tkáně, možná buňky“ (Virchow, 1863, s. 43).

O sedmdesát let dříve se však pomocí makroskopického pozorování a správné dedukce „trefil“ Baillie. U Baillieho předchůdců pak najdeme maximálně popis současného výskytu nádoru v určitém orgánu a téže nádorové tkáně v mízních uzlinách, jako např. u Morgagniho. O tom, že transport rakovinných hmot jako příčina vzniku vzdálených metastáz není ideou samozřejmou a intuitivní, se můžeme přesvědčit nejen např. u pozdějšího Carla Rokitanského a jeho teorii dyskrazií (Rokitansky, 1846, s. 140), ale třeba u Angličana Johna Simona (1852, s. 116,117). Ten chápal rakovinné nádory jako žlázy, které podobně jako ledviny či játra vylučují škodliviny, poté co zvrhedovatí a produkují sekrety na povrchu těla či sliznic; takto čistí krev a jsou tak vlastně žádoucím jevem. Po odstranění nádoru si tělo vytvoří jiný. S touto teorií zásadně nesouhlasil Virchow.

V současné době rozvoje onkochirurgie by nebylo těžké Simonovu nauku vyvrátit, neboť je zcela běžné, že po chirurgickém odstranění primárního tumoru se žádné metastázy neobjeví. Tím se Baillie stává, navzdory informacím v učebnicích a přehledech dějin medicíny, skutečným prvním objevitelem příčiny metastazování rakoviny.

Příliš teoretické konstrukce, které nelze pozorovat, byly Bailliemu cizí a nepouští se do nich. Tedy různé poruchy rovnováhy tělesných šťáv, různé *animy*, *archey* či nerovnováhu mezi spasmem a chabostí v jeho díle jako příčiny a podstatu chorob nenajdeme. Stejně tak u něj nenajdeme ani pozdější Rokitanského (stejně metafyzické) „není síly bez hmoty“ (Rokitansky, 1846, s. 2), tedy podmíněnost každé choroby anatomicky zkoumatelným substrátem, v proudnicích jeho současníka Comta a triumfalismu novověké vědy. Baillie se soustředí na to, co viděl a velmi chytře skládá dohromady mozaiku různých pozorovaných jevů v koincidenci, např. pozorování, že přítomnost tuberkulů jater objevil vždy jen při tuberkulóze celého těla apod. Závěry tohoto typu, které učinil o rakovině, jsou rozumné, růstávají na rovině empirie a nečiní si

bazální membránu a invazivní dlaždicobuněčný karcinom je na světě (Wistuba et al., 2015, s. 62). Molekulární biologie odkrývá pozadí jevů, které pozoroval Virchow světelným mikroskopem.

nároky na všezastřešující výklady a nevyžadují berliček z esoterického či scientistického soudku ani jich nezneužívá pro podporu podobné ideologie. Baillie se tedy v posledku jeví dobrým vědcem v dobrém slova smyslu; zmíněné obecné Baillieho teze o rakovině, vydobyté pozorovací schopností, jsou totiž pravdivé. Skutečností rovněž zůstává, že Baillieho spis mnohé současníky příliš neovlivnil, např. Rokitansky, vrcholná autorita patologické anatomie čtyřicátých let 19. století, Baillieho teorii o vzniku vzdálených metastáz vůbec nereflektuje a celý jev vykládá zcela jinak. Původem Baillieho správná teorie počkala na své prosazení až do padesátých let 19. století na dalšího velikána, Rudolfa Virchowa.

3.3. MIKROSKOPICKÉ ZKOUMÁNÍ V 19. STOLETÍ

Celá tato práce popisuje vývoj současného chápání nádorového onemocnění jako masy nadměrně proliferujících buněk nezávisle na fyziologických regulacích. Jak stále opakujeme, autor této idey je Němec Rudolf Virchow. Podle něj neexistují společné biologické parametry, které by umožnily predikovat, zda je ten který nádor zhoubný nebo svého nositele na životě neohrozí. Současná lékařská věda pak v určení chování a prognózy nádoru spoléhá zejména na mikroskopický obraz tkáně nádoru, který je (před vyšetřením chromozomálním a genetickým) finální a často definitivní úrovní rutinní lékařské diagnostiky.

Za obecné mikroskopické znaky malignity pak současná patologie považuje zejména *nediferencovanost*, tj. nezralost, odlišný vzhled od normálních buněk. Jejím morfologickým znakem je posun poměru velikosti/objemu jádra a cytoplazmy ve prospěch jádra, tedy buněčné a jaderné atypie, výrazně nepravidelný tvar jader, jádra maligních buněk jsou často laločnatá. Další změny mohou být v počtu jader, mohou být zvětšená, zmnožená a nepravidelná jádérka. Jádra nádorových buněk jsou často hyperchromatická, tmavá. Zásadním, byť nespecifickým znakem malignity je přítomnost většího počtu mitóz (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 137-8).

Uvedené cytologické morfologické znaky nalézáme u většiny typů maligních nádorů, ne však u všech. Korelaci odchylnosti vzhledu se zhoubností popsal již na počátku 19. století britský chirurg John Abernethy, i když pouze na makroskopické úrovni bez drobného pohledu – hovořil o tzv. *heteroplazii* (Abernethy, 1804, s. 10-11). Proti možnosti určit biologické vlastnosti nádoru ze vzhledu buněk se kategoricky stavěl právě mladý Virchow (1847, s. 102): „Ve skutečnosti neexistují ani buňky, ani jádra, které by byly pro rakovinu charakteristické; v jedné rakovině se mohou objevit nejrůznější formy.“

Koncept heteroplazie tedy Virchow vůbec neakceptoval. Zejména zkoumání velikosti buněčného jádra mohlo podle Virchowa vést k zásadním omylům (Bauer, 2004). Současná medicína nicméně adoptovala jak Virchowovo „proliferační“ nádorové paradigma v rámci buněčné teorie, tak i mikroskopické charakteristiky malignity. V této kapitole se pokusíme popsat některé práce a pozorování, které k objevu mikroskopických známek malignity vedly.

3.3.1. JOHANNES PETER MÜLLER

Johannes Peter Müller (1801-1859), jak se běžně uvádí, pouze Johannes Müller, byl německý fyziolog, srovnávací anatom, ichtyolog a také herpetolog. Byl prostého původu. Byl synem ševce z Koblenze, kde se narodil. Jeho univerzální a zcela mimořádný talent rozpoznal učitel v obecné škole a Müller se začal připravovat na dráhu katolického kněze. V semináři exceloval a vytvořil za studií vlastní překlad Aristotela. V 18 letech změnil své zaměření a vydal se na univerzitu v Bonnu studovat medicínu. Po absolvování studoval několik let v Berlíně. Roku 1824 se stal soukromým učitelem fyziologie a srovnávací anatomie, v roce 1826 se stal mimořádným profesorem fyziologie a roku 1830 řádným profesorem. Roku 1833 začal působit na Humboldtově univerzitě v Berlíně, kde zastával pozici přednosta ústavu anatomie a fyziologie až do své smrti.

Je třeba říci, že pokud se týká nádorů, přispěl Müller k pokroku v jejich poznání zásadním způsobem, ačkoliv byly jedním z mnoha témat, na která se ve své práci soustředil. Zabýval se především fyziologií člověka, v letech 1833-1840 publikoval své dvousvazkové dílo *Handbuch der Physiologie des Menschen* (Příručka fyziologie člověka), které se stalo doslova fyziologickou biblí (Porter, 2013, s. 365). Ve svém spise pojímá život jako produkt vitalisticky chápané duše, proti čemuž se pak postavila řada jeho slavných žáků.

Müller věnoval svou pozornost především zákonitostem pohybu, funkci rozmnožovacích orgánů, činnosti žláz a jejich sekreci, funkci krve, krevního oběhu, hlasu či barevného vidění. Jeho doménou byla neurofyziologie. Zde svými experimenty potvrzoval hypotézy o elektrické aktivitě nervového systému. Při takové šíři působnosti je třeba vyzdvihnout, že Müllerovým hlavním přínosem je zavedení systematického přístupu ve fyziologii. Příkládal zásadní význam experimentu a mikroskopování. Müller byl, podobně jako jeho současník Jan Evangelista Purkyně (1787-1869), univerzálním badatelem naturfilozofického stříhu.

Müller byl nepochybně inspirujícím učitelem (Porter, 2013, s. 357). S nadsázkou řečeno, je jen málo významných přírodovědců poloviny 19. století v Německu, kteří by nebyli Müllerovými žáky. Pro přiblížení atmosféry pěstování medicínské vědy v Evropě 19. století je třeba říci, že v Německu byly od 18. století centrem vědecké medicíny a přírodovědy svobodné univerzity⁹² (Komárek, 2008, s. 87), kterým se dostávalo štědré státní podpory a stávaly se tak špičkou vědecké medicíny na celém světě, o což se zasloužil mimo jiné Wilhelm von Humboldt při reformě vzdělávání v Prusku (Porter, 2013, 360). V německém jazykovém prostoru panoval systém akademických svobod, profesori mohli zcela svobodně přednášet svůj obor (*Lehrfreiheit*) a studenti se mohli stěhovat z jedné university na druhou (*Lernfreiheit*). To vše bylo naprosto nesrovnatelné s možnostmi výzkumu ve Francii či Británii. Ve Francii bylo lékařské vzdělávání centralizováno do lékařských fakult při obrovských státních špitálech (více o situaci ve

⁹² Univerzity německého stylu se nevyskytovaly výhradně v Německu, ale v celém německo-jazyčném okruhu, tedy i např. v Pobaltí, v Rakousku, v Polsku a v Praze.

Francii je ve shrnutí a v diskusi), v Británii v soukromých anatomických školách (jednu z nich vlastnil Mattheew Baillie).

V tomto svobodném a rozvíjejícím se prostředí tak Müller vychoval řadu významných přírodovědců, mezi které patří průkopník mikroskopické anatomie Jakob Henle (1809-1885), autor první učence histologie Albert von Kölliker (1817-1905), fyziolog zaměřený na tepelnou stránku biochemických dějů Hermann von Helmholtz (1821-1894), odborník na živočišnou elektřinu Emil du Bois-Reymond (1816-1896), učitel a vzor Sigmunda Freuda Ernst Brücke (1819-1892), propagátor pozitivistické materialistické fyziologie a odpůrce vitalismu svého učitele Karl Ludwig (1816-1895), průkopník buněčné teorie Theodor Schwann (1810-1882) a konečně největší patolog 19. století a možná všech dob, univerzální učenec Rudolf Virchow (1821-1902), o kterém bude řeč ve zvláštní kapitole.

Jedním z mnoha témat, kterým se zabýval Johannes Müller, jsou také nádory u člověka a jejich povaha. Svou snahu o jejich vědecké vymezení a poznání shrnul v nedokončeném díle *Ueber den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste* (O jemné stavbě a formách chorobných nádorů) roku 1838, z něhož zde budeme citovat. Spis má obecnou a speciální část. Ve speciální části analyzuje jednotlivé typy nádorů a zůstala z větší části nedokončená.

Pojem *Geschwülste und Schwämme* (nádory a polypy) je podle Müllera v plenkách, klasifikace se řídí na základě vzhledu, chybí však mikroskopická a chemická analýza, které jdou k podstatě těchto lézí blíže. Nejzáhadnější jsou podle Müllera ty nádory, které vznikají nezávisle na konkrétní tkáni a žádné tkáni se nepodobají⁹³ (Müller, 1838, s. 1). Nádory mají jistě škodlivé účinky na organismus a Müller vidí jejich exstirpaci⁹⁴ jako kurativní, problémem je Müllerovi však odlišení rakovinných a neškodných nádorů. „Život nádorů je příliš samostatný, aby je zničil zánět,“ dosvědčuje Müller nezbytnost chirurgického odstranění, „organismus neovládá nádory s takovou silou, jako ostatní části,“ jde tedy o něco autonomního a zcela speciálního.

„Rakovinné nádory jsou obvykle konstitucionální,“ jako příklad Müller uvádí tuberkul, který sestává z tuberkulózní hmoty a předpokládá „tuberkulózní diatézu“, kdy jsou tyto tuberkuly v různých částech těla (s. 2)⁹⁵.

Jiným příznakem konstitucionálního výskytu tumoru jsou podle Müllera mnohočetné enchondromy (s. 2). Jedná se o nezhoubné chrupavčité nádory skeletu, jejichž mnohočetný postupný výskyt v různých kostech je popsán u chondromatózy,

⁹³ Tedy ne např. střevní polyp nebo neurom. Neurom je kulovitý útvar, který vzniká na konci poraněného nervu.

⁹⁴ Chirurgické odstranění.

⁹⁵ Přesvědčení, že tuberkulózní uzly jsou známkou téže choroby bez ohledu na to, zda se nachází v plicích, střevním traktu, játrech či mozku, formuloval francouzský lékař a průkopník poslechu plic René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826), který přišel s jednotnou koncepcí tuberkulózy již v roce 1819 (Porter, s. 346-348). V 19. století bylo běžné chápat tuberkulózní změny jako nespecifický doprovod celkového chátrání. Laënnecův následovník, Gaspard Laurent Bayle (1774-1816), který se mimo jiné zabýval také rakovinou, všakrazil teorii, že anatomicky pozorovatelné léze má nemocný ve svém těle dříve, než se objeví jakékoliv příznaky. Nicméně jako „apoštol lokalismu“ rozlišoval Bayle různé formy tuberkulů podle místa výskytu – hovořil proto o samostatné tuberkulóze vaječnicků, o tuberkulózním zánětu hrtanu, mízních uzlin apod. (Porter, s. 349).

geneticky vázaného onemocnění. Müller patrně odtušil, že princip vzniku mnohočetných enchondromů a tuberkulů je odlišný.

Müller považuje dosavadní pokusy o systematické vymezení a klasifikaci nádorů za neúspěšné, neboť se opíraly pouze o makroskopická pozorování a chyběl jim zřetel na mikroskopickou stavbu nádoru a na jejich chemickou analýzu (s. 2). Za klíčový moment pro pochopení podstaty nádorů považuje nové objevy Matthiase Schleidena (1804-1881) a Theodora Schwanna (1810-1882) vedoucí k artikulaci buněčné teorie, která říká, že vše živé se skládá z buněk. Tato pozorování svědčí o jednotě zvířat, rostlin i embryí a vrhají nové světlo na princip růstu a rozmnožování. Tyto Schleidenovy a Schwannovy práce jsou z roku 1838 (Sapp, 2015, s. 130). Významný český přírodovědec Jan Evangelista Purkyně použil poprvé roku 1837 termínu *protoplasma* pro živou hmotu zárodku, jež předchází solidním formacím – buňkám (Rokyta, 2011), svou formulaci buněčné teorie přednesl téhož roku na sjezdu německých přírodovědců v Praze. Podle Purkyně jsou „zrněčka s obaly“ (Körnchen), tedy buňky s membránou, základními jednotkami skladby zvířecího těla, analogickými k rostlinným buňkám (Hermann, 2011).

Müller učinil řadu mikroskopických analýz různých druhů nádorů – popisuje polyedrické buňky podobné rostlinným u cholesteatomu, vláknitou stavbu hyalinní rakoviny, *geschwänzte Körperchen* (ocasatá tělíška) u *Markschwamm* či u melanózy a řadu dalších elementárních součástí nádorů. To vše však nemá význam pro pochopení jejich podstaty bez zasazení do kontextu nových objevů Schleidenových a Schwannových (Müller, 1838, s. 3). Podstatné známky rozlišení nádorů mohou být určeny chemickou analýzou, mikroskopickou stavbou a podle *Entwicklungsgeschichte*, tedy podle procesu jejich vývoje.

Chemická povaha tumorů se podle Müllera od běžného živočišného těla příliš neliší (s. 4). Rozdíly mezi nádory mají být ve vlastnostech, které vykazuje jejich masa při vaření ve vodě. Rozdíl je v obsahu tuků, klišů a bílkovin⁹⁶. Rozdělení dle tohoto obsahu však neumožňuje třídit tumory do jednotlivých kategorií. Teze o podobnosti chemické povahy tumorů s normální tkání však naznačuje, že jsou tumory jaksi zároveň cosi autonomního a zároveň jsou nejvlastnější součástí těla.

Mikroskopické elementy, které Müller pozoroval v různých nádorech, jsou vlákna, zrněčka, bezjaderné a jaderné buňky, ocasatá a vřeténkovitá tělíška a cévy⁹⁷.

⁹⁶ Müller přiřazuje jednotlivé taxonomické jednotky nádorů do skupin podle vlastností při vaření ve vodě. Nádory obsahující tuk jsou lipomy, cholesteatomy a nádory obsahující žlučovitý tuk (*gallenfetthaltige*). Klíh obsahuje osteoid, enchondrom, *sehnige Fasergeschwulst* (šlachovitý vazivový nádor) či *Zellgewebefasergeschwulst* (buněčný vazivový nádor). Bílkovinné nádory se od klišovitých liší tím, že zanechávají po vaření nerozpustnou sraženinu, příkladem je bílkovinný sarkom, *Carcinoma simplex reticulare*, rosolovitý karcinom, *carcinoma alveolare* apod. Bílkovinné nádory pak lze rozpoznat pouhým okem: mohou být šlachovitě tuhé či rosolovité jako chorda dorsalis, fibrinózní jako decidua, to se týká zejména „pravých karcinomů“. Karcinom prsu pak nikdy nevypouští klíh.

⁹⁷ Tyto mikroskopické jevy přiřazuje Müller různým skupinám nádorů; bílkovinné a klišovité nádory obsahují vlákna, *carcinoma fasciculatum* je tvořen vláknky s ocasatými tělíšky. Jedná se tedy patrně dnešním jazykem o disociovaný desmoplastický karcinom. *Carcinoma alveolare* je tvořen stěnami starých buněk, mezi kterými jsou zavzaty mladé buňky.

Zdaleka nejčastějším elementem v nádorech jsou ale buňky (s. 5),⁹⁸ což je pochopitelné, když jsou podle tehdy zcela recentní buněčné teorie všechny organismy složeny z buněk a zároveň se nádory v principu svou stavbou od jiných organických těles neliší. Mezi buňky bychom však dnes zařadili i Müllerova ocaseatá tělíska⁹⁹ a zrněčka¹⁰⁰.

S buněčnou stavbou nádorů také souvisí, jak Müller vykládá mechanismus jejich růstu. Navazuje zde na Schwanna, který vykládá množení buněk svérázným způsobem – skrze buněčné jádro, které se objevuje jako sklíčko na hodinkách nebo čočka ve stěně této buňky – posléze je toto jádro čelem výběžku, který se od mateřské buňky odškrucuje s tenkým ocáskem. Takto se může z mateřské buňky odškrtnout i několik buněk zároveň. Tento pochod pozoroval Schwann na chorda dorsalis (s. 7). Princip aplikuje Müller i na tumory a údajně ho pozoroval u enchondromu či carcinoma alveolaris. U enchondromu, chrupavčitém tumoru, který Müller popisuje v kostech a ve slinné žláze, pozoroval oválné či kulaté buňky, a v každé z nich pozoroval malé buňky! Dceřiné buňky mají tedy vznikat tu a tam volně v mateřských buňkách a po jejich prasknutí se uvolňují.

To, co popisuje Müller, velmi pravděpodobně také skutečně pod mikroskopem pozoroval, mechanismus množení buněk však z pozorovaného jevu vyvodil nesprávně. Normální chrupavka i chrupavka tvořící chrupavčité nádory má totiž tzv. lakunární uspořádání, kdy mezi hyalinní (sklovitou) extracelulární matrix (tvořenou převážně kolagenem II a glykosaminoglykany) jsou drobné lakuny, tedy sklípky, vyplněné chondrocyty, mesenchymálními buňkami specializovanými na syntézu této matrix. U normální nerostoucí chrupavky je v každé lakuně jeden chondrocyt. U chrupavky patologicky změněné, nejen nádorové, ale i třeba při artróze (Bentley a Hill, 2007; Thomas et al., 2006, s. 376, 388)¹⁰¹ nebo u chrupavky v růstu jsou chondrocyty v jednotlivých lakunách zmnožené, na podkladě reaktivní nebo nádorové proliferace. Jejich dělení však neprobíhá tak, jak to popsali Schwann a Müller, nýbrž klasickou mitózou, kterou známe z učebnic biologie. Müller i Schwann, popisující chrupavku a chordu dorsalis, zkrátka považovali lakunu v matrix za buňku. Lakunu vyplněnou více chondrocyty pak považovali za mateřskou buňku napěchovanou buňkami dceřinými.

Müllerovo a Schwannovo pozorování, ač v detailu chybné, stojí však na prahu vědecké revoluce, která souvisí s technologickým pokrokem a s rozvojem

⁹⁸ Na buňky je pak bohatý buněčný sarkom, enchondrom, carcinoma simplex, reticulare a alveolare. U žlučových nádorů (*Gallenfettgeschwülste*) jsou pak buňky jedinou stavební komponentou, kdy jsou buňky napěchované k sobě nebo jsou srostlé.

⁹⁹ Ocaseatá tělíska pak tvoří *Markschwamm*, *Encephaloid* a *Melanose*, tato tělíska vypadají pak jako eliptické hadičky či buňky, na obou koncích s jemným ocaseatým vláknem – jedná se tedy patrně o deriváty neuroektodermu, které mají popsanou morfologii; mezi neuroektodermové nádory patří např. gliomy z gliových buněk, Schwannom z pochev periferních nervů či maligní melanom, jeden z nejzhoubnějších ze solidních tumorů.

¹⁰⁰ Pojem *zrněčko* (*Körnchen*) znamenající buňku použil ve své formulaci buněčné teorie roku 1837 také český přírodovědec Jan Evangelista Purkyně (Hermann, 2011), tedy o rok dříve než publikoval svou teorii Schwann.

¹⁰¹ Artróza je běžná degenerativní přeměna kloubní chrupavky, spojená hlavně s věkem, vedoucí k destrukci kloubní chrupavky a je spojena s bolestí a omezením pohybu postiženého kloubu, nejčastěji kyčle a kolene.

mikroskopování¹⁰². K nepřesnostem v detailu u badatelů 30. let 19. století je třeba dodat, že technika fixace tkání, umožňující uchování cytologických detailů, pochází až ze 70. let, histologické barvení a metoda tenkých řezů, umožňující přesně identifikovat mikroskopické struktury, až z 80. let a formaldehyd, dodnes nejdůležitější fixativum, byl objeven až roku 1893 (Porter, 2013, s. 359).

O vícekrát zmíněných ocasatých těliscích (*geschwänzte Körperchen*) pak Müller píše, cituje při tom Schwanna, že se jedná o přeměněné buňky; pokožka embrya či fétu je pak (podle Schwanna) tvořena samými ocasatými tělisky.

Podle Müllerových mikroskopických pozorování lze v nádorech pozorovat výskyt embryonálních elementů, tedy jakési opakování histogenetického vývoje. Dělení nádorů na heterologní, tedy odchylné od tkáně, kde se vyskytují, a homologní, tedy tkáňově shodné, tedy podle Müllera není možné a nemůže být kritériem zhoubnosti či nezahoubnosti, neboť nádory imitují vyzrání tkáně ze zárodečné v adultní podobně jako embryo (Müller, 1838, s. 8), homologní i heterologní byly původně tvořeny nezralými elementy¹⁰³.

Určení zhoubnosti či nezahoubnosti tumoru tedy dle Müllera nelze provést mikroskopicky ani chemicky, je třeba se ptát po jiných faktorech, např. po specifické diatéze. Müller se ptá: bude rozhodujícím kritériem zhoubnosti a nezahoubnosti opět makroskopie? O zhoubnosti lze podle Müllera rozhodnout pouze v okamžiku, kdy léze po exstirpaci recidivuje (s. 9) – v tento okamžik se ovšem nejedná o predikci, ale o konstatování *ex post!* Müller praví, že malignita tumoru se nedá určit obecnými znaky, podobně jako třeba jedovatost rostliny, lze však určit jednotlivé druhy jedovatých rostlin. S nádory se to dle Müllera má také tak. Podobně, jako nelze klasifikovat druhy zvířat či rostlin na základě mikroskopie či analýzy chemického složení, nelze to ani u nádorů.

Rakovinný, tedy zhoubný tumor Müller charakterizuje tím, že se po exstirpaci objevuje znovu a že svého nositele postupně ruinuje a hubí. Jako obecnou anatomickou vlastnost rakoviny pak uvádí ztrátu „vlastní tkáně“, tedy, rakovinnou degeneraci cév, nervů, svalů či žláz, přičemž se nejedná o přeměnu zdravé tkáně v rakovinnou hmotu, nýbrž o růst rakovinné tkáně, která se vmezeřuje mezi normální struktury a utlačuje je (s. 10). Elementy tvořící rakovinné hmoty tedy nevznikají z již existujících vláken, ale samostatně z pravého *seminium morbi*,¹⁰⁴ jež se vyvíjí mezi částmi tkáně. Jako příklad uvádí Müller karcinom žaludku, kdy dochází ke ztrátě vrstvení stěny, srůstu a ztrátě pohyblivosti sliznice vůči svalovině či vtažení bradavky u karcinomu prsu.

¹⁰² Počátkem 19. století mnozí lékaři pochybovali o užitečnosti mikroskopu, i slavní anatomové, např. Bichat či Rokitsky preferovali pozorování pouhým okem. O nejvýznamnější pokrok se zasloužil Joseph Jackson Lister (1786-1869), otec slavného chirurga a objevitele aseptické operační techniky Josepha Listera. Roku 1826 se mu podařilo sestrojít mikroskop schopný do té doby nevídaného zvětšení a zjistil, že tělesné tkáně mají vláknitou a nikoliv globulární strukturu (Porter, 2013, s. 358). Zajímavé je, že tradiční modely makromolekul pak zobrazují jednotlivé stavební prvky vláknitých struktur, např. kolagenu nebo DNA, právě jako koule.

¹⁰³ Dnes bychom mohli užít pojmu kmenové buňky.

¹⁰⁴ Zárodek nemoci.

Jako další jisté známky malignity Müller uvádí existenci totožných tumorů v mízních uzlinách a šíření tumorózních hmot do žil, na což Müller navazuje termíny „heterologní depozita“ a „formace karcinomu v krvi“. Mezi další společné znaky rakovinných nádorů zahrnuje heterologní cizorodý charakter. Některé nádory pak podle Müllera zůstávají v primitivním fetálním stavu, přičemž líčí fyziologickou vývojovou sekvenci, kdy na počátku stojí (u embrya) buňky, jež se mění v buněčná vlákna a nakonec ve vlákna¹⁰⁵. Ustrne-li karcinom na primitivním stupni vývoje, tedy ve fázi buněk, netvoří se pak při vaření takového nádoru ve vodě klíh (s. 11). O *scirrhu* neboli *carcinoma simplex*¹⁰⁶ Müller píše, že obsahuje jakési nerozpustné kuličky, „pravděpodobně buňky“ (s. 14), svou stavbou se pak podobá primitivní tkáni. Tento nádor můžeme najít v prsu, děloze, žaludku či kůži (s. 15).

O ocasatých tělíscích Müller píše, že se vyskytují ve velkém množství u embryí, v nádorech pak mají zcela rozdílné fyziologické tendence a ke zhoubnosti či nezahoubnosti tumoru se nelze vyjádřit na základě tak virtuální vlastnosti, jako je mikroskopická architektonika: „jediné vedoucí, co zbývá, je schopnost rakovinného nádoru narušit přirozenou strukturu tkáně, zatímco nezahoubné nádory nechávají okolní tkáň nezměněnou“. I obrovský tumor spojivky může nechat oko nezměněné (s. 22).

O procesu vývoje nádoru Müller píše (s. 23): „Jak jsem již zmínil o *carcinoma simplex* a *carcinoma reticulare*, obsahují tyto drobné měchýřky s jádrovým bodem. Jsem dalek si myslet, že tyto karcinomy vznikají zcela jako zárodečné buňky v jiných buňkách a uvolňují se z mateřských buněk pouhým prasknutím – na to nejsou evidence.“ Touto tezí se Müller dotýká teoretické otázky, která je aktuální a nezodpovězená dodnes, a sice jestli nádor vzniká z jediné buňky. Od doby Müllerovy stále platí, že na to nejsou

¹⁰⁵ Nejspíš má na mysli kolagenní vlákna, která tvoří převážnou část extracelulární hmoty.

¹⁰⁶ Dalšími základními typy rakovinných nádorů, kromě *carcinoma simplex* (1.), jsou podle Müllera:

2. *Carcinoma reticulare*, popsaný poprvé Abernethym, tvořený bílošedými sesítovanými strukturami, byl nalezen v prsu a v podpažních mízních uzlinách, v žaludku, na rtu, v očnici u dětí a v mezihrudí s malými uzlíky na srdci.
3. *Carcinoma alveolare*, který popsal poprvé Otto a Laënnec, tvořený bílými vlákny či listy, mezi nimiž jsou buňky různé velikosti vyplněné hlenem. Nádor byl popsán v žaludku, prsu, stěvě, vaječnicích, v kostech, na pobřížnici a ve velké předstěře – jedná se evidentně o hlenotvorný karcinom neboli *Gallertkarzinom*.
4. *Carcinoma melanodes*, tvořený ocasatými tělísky s výběžky, které jsou vyplněné žlutými či černými tělísky a odpovídají „*wahre Pigmentzellen*“ (pravé pigmentové buňky) a s viditelným pigmentem i mimo buňky – jedná se o popis maligního melanomu, jediným rozdílem od dnešního pojetí je, že dnes není melanom řazen mezi karcinomy, neboť se nejedná o epitelální nádor, ale o derivát melanocytů, které mají původ v neuroektodermu.
5. *Carcinoma medullare*, *Markschwamm*, jinými názvy *fungus hematodes*, medulární sarkom, vzhledu rybího mlčí, enkefaloid připomínající vzhled mozkové tkáně. Bílý, žlutý, červený, měkký, konzistence mozku, slinivky břišní či placenty. Jsou velmi cévnaté. Mohou se vyskytnout v kterémkoliv místě v těle. Tyto útvary Müller popisuje v kostech nemocné po amputaci prsu s *carcinoma simplex* – mohlo se dost možná jednat o kostní metastázy karcinomu prsu. Müller: „mikroskopie mnoha případů *Markschwamm* ukazuje, že pod tímto názvem se skrývají velmi rozdílné útvary, které mají společnou jen jejich měkkost“ (s. 20). Mikroskopicky vykazuje *Markschwamm* podobnost s *carcinoma simplex*. Morfologie optikou mikroskopu a histologické metody Müllerovy doby tedy je do velké míry nezávislá na mechanických vlastnostech, tedy tuhosti či měkkosti.
6. *Carcinoma fasciculatum (hyalinum)* – lze je lámat a trhat ve směru jejich vláken.

evidence, byť v současnosti uznávaná teorie kumulujících se mutací regulačních genů ani jiný scénář v podstatě nepřipouští. Axiom *omnis cellula e cellula*, tedy, každá buňka vzniká jedině z jiné buňky, začal být uznáván platným až od dob Virchowových. Ačkoliv tento objev tradice dějin vědy připisuje Virchowovi, prvenství patří patrně francouzskému badateli jménem François Vincent Raspail (1794-1878), který roku 1826 napsal, že všechno živé vzniklo z jedné buňky, doslova právě *omnis cellula e cellula* (Raspail in Schiller, 1992, s. 64).

Müller pokračuje: „Zrněčka se uvolňují po prasknutí buňky, mohou ale vznikat i vně buňky. To je i případ zdravých tkání, např. epitelii, uvnitř kterých buňky nevznikají. (...) V tumorech s ocasatými tělísky vznikají tato tělíška zjevně vždy z jaderných buněk, neboť ve všech nádorech tohoto druhu jsem kromě ocasatých a vřetenovitých tělísek viděl jednotlivé buňky se zrněčkovým obsahem. Tyto buňky v tumorech převažují a mění se postupně ve vlákna.“

Müller tedy soudil, že buňky mohou vznikat v jiných buňkách i vně buněk, aniž by upřesnil, z čeho by měly vně buněk vznikat. V nádorech ovšem popisuje pouze vznik nádorových buněk z jiných nádorových buněk.

Po letitém výzkumu se Müller pokusil shrnout povahu rakoviny: „karcinom se liší strukturou a **vnitřní podstatou** od prosté indurace.¹⁰⁷ S tím souhlasí mnoho patologů.“ Opačný názor měl, jak Müller uvádí, např. mohučský chirurg Carl Wenzel, který se pokoušel dokázat, že indurace (či vřed) a nádor jsou téže povahy a karcinom je jen výsledek zánětu (Wenzel, 1815, s. 96). Ve Wenzelově pojetí karcinom následuje po každém vleklém zánětu dříve či později. Müller považuje jeho tezi za mylnou a dokazuje bystrým argumentem (s. 26): „i nejmenší bobule *carcinoma alveolare* na pobřížnici sestává dle mých pozorování z rosolovitých buněk tohoto druhu rakoviny.“ Tedy, nádor je svébytný, i v nejmenší mase morfologicky specifický. Zánětlivá indurace je pak podle Müllera stacionární, zůstává na stále stejném stupni vývoje, indurace je produkt zánětlivého procesu, který již proběhl. Karcinom se chová zcela jinak, jde o „produkt svérázné dyskrazie, produkt pokračující chorobné příčiny, produkt tvořivé činnosti (*bildende Tätigkeit*).“ Karcinom se nevyvíjí bez zánětu¹⁰⁸, ale jeho struktura je od počátku odlišná (s. 26): „Andral¹⁰⁹ dokonce tvrdí, že všechny chorobné odlučovací procesy vedou ke karcinomu. To by bylo možné pominout, kdyby to neřekl tak významný autor. Já myslím, že je třeba odlišit od počátku destruktivní nemoc od zánětu, který je spojen jen se ztrátou šťáv. Většina vředu není kancerózní, jen zánětlivá. (...) Podstatná je produktivní a ničivá činnost, která je jen u karcinomu.“

Dále Müller o karcinomu píše, jak už bylo řečeno, že to není heterologní tkáň a jeho jemné součásti se podstatně neliší od nezhoubného tumoru či embrya; stejně tak neobsahuje (nezhnisaný) karcinom svérázné chemické komponenty (s. 27). Jako příklad uvádí desmoid (patrně děložní leiomyom), ve kterém našel stejná vlákna jako ve

¹⁰⁷ Prostou indurací se míní otok a ztuhnutí tkáně při zánětu, respektive pozánětlivé zmnožení vaziva.

¹⁰⁸ Zhoubné nádory skutečně zpravidla doprovází lokální peritumorózní zánět.

¹⁰⁹ Gabriel Andral (1797-1876) je francouzský patolog a fyziolog, Platí za zakladatele vědecké hematologie, prohloubil poznatky o skladbě lidské krve a její změně za chorobných okolností. Studoval též vliv nemoci na tělesnou teplotu (Porter, 2013, s. 381-383).

Faserkrebs, tedy v rakovině s tvorbou vazivového stromatu. Pigmentové buňky u zhoubné melanózy pak Müller považuje za analogické opakování zdravých pigmentových buněk.

K vývoji rakoviny podle Müllera patří obraz lokální choroby, která spěje k onemocnění obecnému (s. 27): „zkušenosti s úspěchem exstirpace rakovinných nádorů jsou tak smutné, že nejzkušenější chirurgové předpokládají konstitutivní povahu onemocnění. (...) Podstata není v embryonálních elementech, ale v individuální obecné povaze nemoci, kdy se nervy, šlachy, kosti apod. mění v novou masu. Je třeba dodat, že karcinom může vznikat z místní dispozice, v jejímž důsledku teprve později nastává obecná dispozice.“

Poslední věta konvenuje s dnešní představou – chronické místní dráždění, např. cigaretový dým v dýchacích cestách, vyvolává nevratné změny v genetické výbavě buněk, např. prodloužení telomer, které vede k nesmrtelnosti buněk (Aida et al., 2015). Tyto strukturální změny genomu pak jsou považovány za klíčový stupeň karcinogeneze, kdy pak vzniká nejdříve in situ karcinom, který se posléze stává invazivním karcinomem, který po nějakém čase zakládá vzdálené metastázy a z lokálního onemocnění je onemocnění generalizované, chirurgicky již nevyléčitelné. Toho si byl vědom již Müller (1838, s. 27-28): „Pravý karcinom je ojedinele vyléčen exstirpací. (...) Můj přítel Pockels vyléčil po mnoha smutných zkušenostech karcinom prsu exstirpací. Můj drahý kolega Jüngken exstirpoval jedné dívce smíšený karcinom oka. Kolega Gräfe exstirpoval karcinom mammy, za pět let se však vrátil.“

Müller uvádí, že nejjistější důkaz toho, že dispozice k rakovinnému nádoru je zprvu pouze místní a později se stává obecnou, poskytují případy rakoviny šourku u anglických kominíků¹¹⁰. Ve tkáni šourku tedy podle Müllera musí být predispozice k rakovině, protože po exstirpaci se nádor stále vrací. Nebyl zaznamenán žádný pacient, který by se ze své choroby dostal, pokud byly nádorem postiženy mízní uzliny v třísele; po delším období se tedy nemoc stává konstitutivní.

„K pojmu lokálního rakovinného neduhu (*Übel*) patří, že se vyvíjí z rakovinného uzlu, postupně roste a stravuje struktury okolních tkání, může mít povahu vředu (...), nakonec nechýbí žádný znak rakoviny (...), nemoc tvoří vzdálená rakovinná zduření“ (s. 28).

Müller dále odkazuje na muže jménem Walther a jeho pojednání (cit. in Müller, 1838, s. 29): „Je pravděpodobné, že příčiny rakoviny jsou ty, které nedráždí natolik, aby vyvolaly čistý zánět, ale otupují dráždivost opakovaným působením nebo opakovaně narušují *Vegetationskraft* (životní sílu), např. mačkání. Rakovina vzniká tedy, když orgán není schopen vyvinout dostatečný zánět“. Mačkání bychom dnes jistě za karcinogenní agens nepovažovali. Ale pokud se týká vzniku rakoviny v terénu bez dostatečného zánětu, jedná se o brilantní postřeh. Současná onkologie má za to, že manifestní

¹¹⁰ Celý jev poprvé popsal anglický chirurg Percival Pott (1714-1788). Zaznamenal častější výskyt rakoviny šourku u kominíků, který souvisel s jejich každodenním kontaktem s karcinogeny v sazích, kterých byly plné kominické kalhoty. Pott tak přispěl k rodícímu se oboru medicíny chorob z povolání (Porter, 2013, s. 333).

nádorové onemocnění představuje klon buněk, které unikly destrukci imunitním systémem jejich hostitele a celá situace tak připomíná darwinovský boj o přežití; hledání „Achillovy paty“ nádorových buněk a rozvoj protinádorové imunoterapie je pak hitem současnosti (Weiner, 2015).

Müller pokračuje o způsobu vzniku generalizovaného nádorového onemocnění: „Lze dobře nahlédnout, jak, když jednou buňky s produktivní tendencí vznikly, může vstup zárodečných jader (*Keimkerne*) do cirkulace podmínit jejich vývoj na vhodné půdě a vytvořit sekundární nádory“. Za objevitele teorie cestujících nádorových buněk jako substrátu vzniku nádorových metastáz platí Rudolf Virchow, jak vidno, princip této ideje nacházíme z Virchowových předchůdců nejen u Baillieho, ale i u Müllera. Müller si však není jistý, že celý jev souvisí s makroskopicky zjevným průnikem nádorových hmot do cév, „jak pozoroval Cooper, Cruveilhier či Carswell. (...) Neměl jsem dosud příležitosti provést podrobnější výzkum“ (Müller, 1838, s. 29).

Blíže se k závěru obecné části svého nedokončeného spisu, zmiňuje Müller nezhoubné afekce, které mohou za jistých podmínek malignizovat: „určité nádory, které samy o sobě nejsou rakovinné a jejich povahou je zůstat na místě, mohou místní dispozici k rakovině vytvořit“. Sem řadí například mateřská znaménka, z nichž se, jak známo, může vyvinout maligní melanom. „Mnohé od rakoviny odlišné nádory,“ pokračuje Müller, „nemají naopak při špatném zacházení žádný sklon k rakovinnému vývoji.“ Sem řadí různé měkkotkáňové lipomy, fibrosní nádory, desmoidy, enchondrom, cholesteatom, cystosarkom apod., u nichž dráždění, tedy částečné excize, sice podmiňují silnější růst, ale úplnou exstirpací jejich reprodukce končí, a pokud mutilují celkovou konstituci, pak jen skrze ztrátu šťáv, např. krvácením do nádoru (s. 29).

Na závěr obecné části svého pojednání Müller uvádí, že každá forma rakoviny může přijít v každém věku a orgánu, některé jsou ale preferenční. Jako příklad uvádí karcinom orbity u dětí – zde se jedná pravděpodobně o retinoblastom, což je nádor dětského věku, vycházející z buněk sítnice; jeho výskyt je dědičně vázán na hereditární mutaci v Rb-1 genu¹¹¹.

Dále uvádí Müller rakovinu prsu a dělohy jako příklad choroby vázané na období klimakteria (s. 29) – recentní data pak uvádí medián věku primodiagnózy těchto malignit 45 let (Krischnatreya et al., 2014)¹¹². O této vazbě některých typů nádorů na věk Müller soudí, že je obtížné ji zdůvodnit (s. 30): „scirrhus neboli carcinoma simplex je vlastní žláznaté tkáni. Je známo, že scirrhus prsu se může po exstirpaci objevit v kostech.“ Zde se jedná o popis metastáz karcinomu prsu, který hematogenně typicky metastazuje právě do skeletu (Fontanella et al., 2015), v Müllerově práci však bez užití

¹¹¹ Tento gen byl jeden z prvních objevených onkogenů, tedy genů, které regulují buněčnou proliferaci. Při hereditární mutaci jedné alely je postižený ve zvýšeném riziku vzniku tohoto tumoru – tumor vzniká při mutacích v obou alelách genu Rb-1, tedy typicky při jedné mutaci hereditární a jedné sporadické. Tumor je naštěstí velmi vzácný (McEvoy a Dyer, 2015).

¹¹² Odkaz na indickou publikaci byl zvolen záměrně, neboť současná indická společnost má epidemiologické charakteristiky pravděpodobně bližší Německu v časech průmyslové revoluce než Německu současnému.

současných termínů: „rakovina kostí je tu scirrhus, tu encephaloidní,“ upozorňuje Müller na možnost dediferenciace a morfologické odlišnosti metastáz od primárního tumoru.

Speciální část Müllerovy knihy, která se zabývá jednotlivými typy tumorů, jak bylo řečeno, zůstala nedokončená. Müller uvádí pojednání o enchondromu, nezhoubnému nádoru z chrupavky, a o nezhoubných tukových nádorech. Z pojednání o enchondromu však vyplývají i obecné konsekvence (Müller, 1838, s. 41): „Rozdíl mezi zdravou a patologickou chrupavkou je v pokračování embryonální tvorby buněk¹¹³. Toto lze pozorovat i u jiných nádorů – to chybné (*das Fehlerhafte*) spočívá zčásti ve formaci obvyklých primitivních útvarů, kde tyto formace **neslouží účelu celku**, zčásti v neplnohodnotném vývoji tkáně, který dojde často jen určitého stupně, který je ve zdravém stavu přechodný. Toto je modus chorobné vegetace. U zdravé tvorby primitivní chrupavky je dílčí život buněk (*Monadenleben*) ovládán životním principem (*Lebensprinzip*) celého individua.“

U nádoru, naopak, chrupavka nevyzrává do finálního stavu podle životního principu, jen roste do stále objemnější masy.

Müllerův přínos k poznání nádorů se pokusím shrnout. V první řadě je zde návaznost na bouřlivý rozvoj laboratorní medicíny na německých univerzitách (Porter, 2013, s. 358-61), po vynálezu mikroskopu byl Müller jedním z prvních badatelů, kteří kladli důraz na jeho užití. Müllerovi slavní předchůdci a současníci na poli patologie dobyli slávy bez mikroskopu, nejen např. Morgagni, Baillie či Rokitsky (Hajdu, 2003), ale i slavný Marie Francois Xavier Bichat (1771-1802), který sice ve svém *Traité des membranes* (Pojednání o membránách) a *Anatomie générale* (Všeobecná anatomie) charakterizoval 21 typů tkání; čerpal při tom však pouze asi z šesti stovek pitev a mikroskop údajně zavrhl jako zdroj omylů (Porter, 2013, s. 298-9).

Důraz na mikroskopování zavedl právě Müller, po něm pěstovali histologii jeho žáci. Drobnohledné pozorování pak Müller pojímal jako klíč ke klasifikaci různých nádorů podle *Entwicklungsgeschichte*, nevěří však (na rozdíl od současných patologů), že může mikroskop určit benignitu či malignitu, tedy biologické chování tumoru. Je však třeba zohlednit, že Müller neměl k dispozici ani tenké řezy ani dostatečné histologické barvicí techniky.

Podobně jako k mikroskopování, tedy jako k metodě vhodné ke klasifikaci biologických „druhů“, ale ne k určování prognózy nádoru, se Müller stavěl k analýze jejich chemického složení. Tuto metodu budoucí vývoj zcela vynechal.

Zásadní je pak výsledek Müllerových mikroskopických pozorování, tedy interpretace nádorů jako originální biologické entity a jejich vysvětlení v rámci tehdy právě vzniklé buněčné teorie. Karcinom ani nezhoubný tumor se podle Müllera mikroskopicky neliší od embryonálních struktur, není tedy heterologní, je však určitým stupněm analogní embryu, avšak namísto fyziologického vyžívání tkáně se karcinom oddává jen excesivní proliferaci. S použitím dnešních histologických technik bychom s Müllerovým tvrzením, že se karcinom neliší od embrya, dozajista nesouhlasili, jako obecné známky malignity tkáně dnes chápeme zvětšená buněčná jádra na úkor

¹¹³ V dospělém věku se buňky chrupavky mimo patologické situace skutečně již nedělí.

cytoplasmy, jaderné dysmorfie a polymorfie, zvětšená jádérka, poruchu architektiky tkáně a vysokou mitotickou aktivitu (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 137-8).

Pokud se týká Müllerem popsané excesivní proliferace místo vyžrávání, tam uhodil hřebík na hlavičku. Dnes považujeme maligní nádory za útvary charakteristické širokým spektrem diferenciací buněk. Nádory obsahují různé buňky od zcela nediferencovaných po buňky cytologicky i funkčně zralé. Někdy může být diferenciací nádorových buněk výrazně pokročilá, zatímco u jiného nemocného může být stejný typ nádoru krajně nediferencovaný. Existují také nádory s kompletním diferenciacním blokem, u kterých zůstávají nádorové buňky na primitivní prekurzorové úrovni (Kodet a Mrhalová, 2011, s. 137).

Müller se, dost možná jako první badatel vůbec, pokusil o obecné shrnutí přirozenosti nádorů. Jedná se tedy podle Müllera o svéráznou živou formaci v těle, která sestává z buněk stejně jako všichni živočichové a rostliny, ale „organismus neovládá nádory s takovou silou, jako ostatní části (...) To chybné (*das Fehlerhafte*) spočívá zčásti ve formaci obvyklých primitivních útvarů, kde tyto formace **neslouží účelu celku**, zčásti v neplnohodnotném vývoji tkáně, který dojde často jen určitého stupně, který je ve zdravém stavu přechodný. Toto je modus chorobné vegetace“. Ve zdraví je pak život buněk ovládnut životním principem (*Lebensprinzip*) celého individua, nádor jeho řízení uniká.

O zhoubných nádorech pak Müller píše, že jsou, na rozdíl od zánětu, destruktivní *a priori* a rostou právě tehdy, pokud je zánět není schopný zničit. Rakovinné nádory začínají jako lokální choroba a postupem času se stávají onemocněním celého těla. Podobně jako Baillie tuší, že mechanismem rozšíření nádoru budou jeho drobné součásti, Müller věří, že buňky: „Lze dobře nahlédnout, jak, když jednou buňky s produktivní tendencí vznikly, může vstup zárodečných jader (*Keimkerne*) do cirkulace podmínit jejich vývoj na vhodné půdě a vytvořit sekundární nádory“. Zároveň však spekuluje o „formaci karcinomu v krvi“. Zde je třeba zopakovat, že vznik buněk v bezbuněčném prostředí *de novo* byl v dobách úsvitu buněčné teorie uznáván jako možný a běžný, Müller tedy uvažuje podobně jako jeho současníci Schwann, Schleiden či Purkyně.

Kromě nemožnosti predikovat malignitu tumoru z mikroskopického obrazu a právě zmíněné „formace karcinomu v krvi“ (pokud bychom neměli na mysli nějaké maligní onemocnění krevních buněk), bychom dnes s Müllerovými interpretacemi do velké míry souhlasili. Je možné uzavřít, že výzkum nádorů Müller posunul zásadním způsobem a lze ho považovat za předeheru k Virchowovi, který celou nauku posunul z úrovně spekulací do pevného rámce a odstranil ideu vzniku buněk v bezbuněčném prostředí (*omnis cellula e cellula*). Ne nadarmo byl Müller Virchowovým přímým učitelem.

Vývoj medicíny na přelomu 18. a 19. století v souvislosti s rozvojem patologie charakterizoval Mattheew Baillie slovy: „Na základě svých anatomických poznatků vím pravděpodobně lépe než kdokoli jiný, jak objevit a poznat chorobu; nevím však o nic lépe než dříve, jak ji léčit“ (Porter, 2013, s. 300). Pravda, v této době začíná efektivní

prevence pravých neštovic v podobě očkování, chemikům se daří extrahovat řadu účinných alkaloidů, Stone objevuje vrbovou kůru jako zdroj salicylátu proti horečce a Withering roku 1785 objevuje *digitalis* (tamtéž, s. 304). V případě nádorových onemocnění, navzdory pokroku v jejich pojetí „teoretickou biologii“, přetrvává hluboká skepse, jak pravil Müller: „zkušenosti s úspěchem extirpace rakovinných nádorů jsou tak smutné, že nejzkušenější chirurgové předpokládají konstitutivní povahu onemocnění. (...) Pravý karcinom je ojedinele vyléčen extirpací.“ Je do určité míry paradoxní, že navzdory extrémnímu pokroku biologie od antiky do dnešních dob zůstává vyříznutí nádoru s dostatečným lemem zdravé tkáně jedinou jistou léčebnou modalitou od dob Celsových podnes. Müller chápe rakovinné nádory v počáteční fázi jako lokální chorobu, která se postupem času stává chorobou celkovou. Má-li karcinom již založeny vzdálené metastázy, tedy, jak by pravil Müller, je-li rakovinné onemocnění již konstitucionální, chirurgické odstranění primárního ložiska nestačí a úplné vyléčení je výjimkou. Tato smutná skutečnost platí dodnes¹¹⁴.

3.3.3. JULIUS VOGEL

Autorem prvních systematických mikroskopických popisů, které určitým způsobem charakterizují maligní buňky, je němec Julius Vogel (1814-1880). Byl stejně jako řada dalších významných badatelů žákem Johanna Müllera (Hajdu, 2004b), poté profesorem patologické anatomie v Göttingen, Gießen a v Halle (Hajdu, 2012). Pět let poté, co Theodor Schwann a Matthias Schleiden zveřejnili buněčnou teorii a Müller publikoval svou monografii o rakovině, publikoval Vogel svůj mikroskopicko-anatomický atlas v Berlíně (Hajdu, 2004b).

Roku 1843 poprvé vydává atlas *Iconae histologiae pathologicae* obsahující *Erläuterungstafeln zur pathologischen Histologie*, psaný dvojjazyčně latinsky a německy, obsahující řadu ilustrací, které nakreslil Hamburčan Karl Köster na základě tisíců Vogelových histologických pozorování; učiněných ovšem bez zalévání do parafinu a bez barvení tkáně. Podobně jako Müller, Schwann či Purkyně Vogel materiál spíše trhal, případně krájel v nativním stavu žiletkou.

V osmé kapitole Vogel popisuje mikroskopicky *Carcinom*. Zde popisuje materiál, který omyl vodou z řezné plochy tuhého nádoru varlete (skirrhu) a poté mikroskopoval v dvousetdvacetinásobném zvětšení. Popisuje početné houfy buněk různé velikosti a tvaru, kulaté, oválné, s výběžky nebo zcela nepravidelné. Většina buněk vykazovala zřetelná jádra, u některých také výrazná jadérka, *Kernkörperchen* (Vogel, 1843, s. 33). Dále pozoroval velmi tenký plátek či hoblinu uříznutou břitvou z masy tumoru – zde viděl vlákna, připomínající svalovinu dělohy nebo střeva, která tvořila oblouky, paraboly, elipsy a kruhy. Tyto prostory byly cele vyplněny popsány nádorovými

¹¹⁴ Nádory, které jsou *a priori* systémové, tedy zejména leukémie a lymfomy, jsou z větší části dobře chemoterapeuticky ovlivnitelné. Rovněž např. nádory ze zárodečných buněk, např. seminom varlete, po chemoterapii úspěšně regreduje. Současná terapeutická skepse se týká zejména solidních nádorů z epitelu či z mesenchymu, tedy karcinomů a sarkomů.

buňkami (s. 34)¹¹⁵. Tentýž muž zemřel poté, co se mu vyhojila operační rána po odstranění skirrhozního varlete. Při sekci byly objeveny skirrhozní hmoty v obou plicích, v játrech a v chámovodu, dále byl objeven na aortě obdobný útvar velký jako pěst (s. 39)¹¹⁶. Mikroskopicky Vogel popisuje buněčnou strukturu s výraznými jádry a jádérky, místy byly buňky hustě nakupeny. Spolu se „skirrhozními vlákny“ byl tento obraz pozorován v nádorech ze všech uvedených lokalizací (s. 40-41). Vidíme po několikáté podobný postřeh badatele, který našel více maligních nádorů shodného vzhledu u jednoho nemocného, nyní s potvrzením mikroskopickým pozorováním.

Dále Vogel uvádí kazuistiku mladého vojáka, který měl v břiše hmatný objemný tuhý tumor, posléze zemřel. Pitva ukázala zvětšená játra hmotnosti 14 bavorských liber, vyplněná 20-30 tuhými běložlutavými tumory velikosti a tvaru od vlašského ořechu do slepičího vejce. Tyto mikroskopicky sestávaly „z větších tmavých granulovaných, kulatých a oválných tělísek, podobných buňkám zrníčkovým“, dále „z malých, bledých, kulatých tělísek. Většina měla jádérka, mnohá dvojité. Tato tělíška (buněčná jádra) se zdála tu a tam izolovaná, většina byla ale nakupena v celé mase,“ kromě toho Vogel popisuje v buňkách přítomnost tukových kapének, které po přidání éteru do vzorku zmizely spolu s popsányými tmavými tělísky (s. 35). Základem tumorů pak bylo vazivo, po vymytí popsanych součástí vodou byla vidět paralelně probíhající široká vlákna, která sestávala z organických svalových snopců, jaké vídáme v děloze a ve střevě.

Dále Vogel popisuje případ objemného tumoru kolene u mladého chlapce, jemuž musela být dolní končetina amputována; a Vogel ji dostal k vyšetření – jednalo se tak vlastně o bioptický materiál. V mikroskopickém popisu najdeme referenci o mnohjaderných buňkách v silně buněčném materiálu tvořícím masu: „tato se bez pochyby vyvíjela v rakovinný blastém“ (s. 37). Tkáň nádoru byla prostým okem šedočervená, sestávala pak z tukových buněk s vysokou buněčností – mohlo se jednat např. o liposarkom. „Na rakovinných vláknech bylo zřetelné, že stejně jako organická svalová vlákna sestávají z vřetenitých buněk.“ Jádra s výraznými jádérky byla díky kyselině octové dobře zřetelná (s. 37).

Kromě karcinomů najdeme ve Vogelově práci také popisy nezahoubných nádorů, „vláknitých nádorů“ neboli fibroidů (s. 30), které bychom dnes považovali za leiomyomy, nezahoubné proliferace hladkosvalových buněk¹¹⁷; a také steatomů či lipomů, nezahoubných nádorů ze zralé tukové tkáně, kulovitěho tvaru a špekovitěho vzhledu na řezu (s. 29).

V systematickém pojednání o patologické anatomii z roku 1845 věnuje Vogel rozsáhlý prostor organizovaným novotvarům, z nichž mají mít karcinomy nejvyšší úroveň organizace – obsahují vazivo, cévy a vlastní nádorové buňky. Vogel tvrdí, že lze

¹¹⁵ Z Vogelova popisu je patrné, že podle dnešní nomenklatury se jednalo o seminom, nejčastější maligní nádor varlete.

¹¹⁶ Jednalo se zjevně o metastázy, nádory varlete metastazují typicky do paraortálních mizních uzlin mizními cévami podél testikulární tepny, která odstupuje ve výši bederní páteře těsně pod odstupem renálních tepen.

¹¹⁷ Ve Vogelově mikroskopickém popisu najdeme popis hladkosvalových vláken a vřetenitých buněčných jader, která jsou pro hladkou svalovinu typická.

klasifikovat jen některé nádory, které se vyskytují pravidelně a často. Dále podle Vogela neexistuje ostrá hranice mezi tuberkulózou a rakovinou, ani mezi rakovinou a nezhoubnými nádory (Vogel, 1845, s. 257); choroby nelze třídit jako rostliny v botanice. Pokud bychom chtěli být důslední, píše Vogel, musili bychom klasifikovat každý individuální nádor jako vlastní species: „dají-li se tyto vůbec ohraničit jako skupina, označují se synonymy *Krebs, Cancer, Carcinom*“ (s. 256-257). Rakovinné nádory jsou co do chemického složení a fyzikálních vlastností nejheterogennější chorobnou změnou – mohou být zcela měkké, tuhé, tvrdé apod. Karcinomy mají podle Vogela vycházet z amorfního *cytoblastému* (orig. *Cytoblastem*), který se podobá sražené krvi a může se diferencovat v buňky nebo ve vlákna (s. 258). Množství buněk má být vysoké v dřevnaté rakovině, *Markschwamm*, naopak u *skirrhu* převažují vlákna. Vlákna pak tvoří stroma, ve kterém jsou uloženy buňky (s. 262). Přítomnost vláken svalových Vogel připisuje zejména nezhoubným nádorům, k pravé rakovině tyto podle něj nepatří. V rakovinné tkáni také Vogel pozoroval novotvořené cévy, zejména na povrchu ulcerovaných nádorů, které se hojí granulacemi¹¹⁸. Přítomnost nervů a lymfatických cév v rakovinné tkáni Vogel spíše popírá (s. 264).

Dále Vogel popisuje v rakovinných buňkách mechanismus jejich množení; pozoroval totiž velké mnohjaderné buňky, které obsahují dvacet až třicet jader. Tyto buňky považoval za mateřské buňky, které obsahují mnoho kompletních buněk dceřiných (s. 260) – podobný výklad nalezneme v práci Johanna Müllera (Müller, 1838, s. 7, viz příslušnou kapitolu). Podstatnými součástmi rakovinné masy jsou podle Vogela amorfni substance, buněčné útvary, vlákna (vazivo), molekulární tělíska (kapénky tuku, pigmenty apod.), krevní cévy a hlenovitá tekutina. Variabilně lze pozorovat svalová vlákna, elastická vlákna či žlázové formace (Vogel, 1845, s. 265).

Vogel, podobně jako jeho předchůdci a následovníci, klade otázku po příčině vzniku rakovinného bujení, kterou však dle jeho slov patologická anatomie nedokáže uspokojivě zodpovědět. Spekuluje, že příčina by mohla být obdobná jako u ostatních novotvarů (např. tuberkulózy), a sice spočívat v *cytoblastému*, v orgánu nebo v těle jako celku (s. 265). Tato úvaha se jeví být ve světle budoucích poznatků v podstatě správná, avšak téměř nic neříkající. Sledujeme-li vývoj patologického paradigmatu, z této Vogelovy teze nelze usuzovat na triumf lokalismu – zvláště přihlídneme-li k následujícímu výkladu.

Cytoblastém podle Vogela pochází nepochybně z krve, odkud proniká skrze stěny kapilár a sráží se v amorfni substanci, podobně jako u jiných novotvarů. Při vzniku novotvarů se tato sraženina ukládá ve zvýšené míře, a to díky *hyperemii*, překrvení tkáně. Jako příčiny překrvení navrhuje Vogel úder či mechanický tlak. *Cytoblastém* se dále organizuje, vznikají z něj buňky a vlákna (vazivo) – nacházíme se před obratem paradigmatu, Vogel jde jasně v linii Schleidena a Schwanna. Pokud buňky vznikají ze

¹¹⁸ Granulace je nespecifická tkáň, tvořená proliferujícími fibroblasty a novotvořenými kapilárami; vyplňuje nespecificky tkáňové defekty, rány, tvoří se na povrchu vředů. Dnešní nádorová biologie považuje tvorbu cév v okolí nádorových buněk za klíčový prvek histogeneze nádoru. Je otázkou, nakolik cévy, které popisuje Vogel, jsou specifickými kapilárami, které vznikají v důsledku nádorové proliferace; nebo zda pozoroval běžnou granulacní tkáň na povrchu vředu.

sražené krve, jsme ještě v situaci před „*omnis cellula e cellula*“. Vývoj *cytoblastému* v buňky je pak obtížné sledovat, neboť (podle Vogela) lze sledovat buňky v nejrůznějších vývojových stupních, kdy zastihujeme zejména **nepravidelné buňky**¹¹⁹. Nádorová tkáň podle Vogela tvoří chemicky specifická *molekulární tělíska*; nádory mají tvořit svérázné pigmenty, tuky a proteiny. *Cytoblastém* se také mění v hlenovité hmoty, které často v nádorech pozorujeme. Ačkoliv sledujeme vývoj celulárního paradigmatu v (nádorové) patologii, tyto teze jsou jednoznačně humorální. Vogela a Müllera můžeme bez rozpaků označit jako ty, kteří oba přístupy mísí: slovy Vogela, nádor roste jak množením buněk, tak produkcí živné tekutiny.

Dále Vogel uvádí, že nádory, jakožto patologické novotvary, jistě zčásti vznikají metamorfózou tkáně, ve které rostou. Vlivy, které k této proměně vedou, jsou však Vogelovi záhadou (s. 267). Pokud tato „mateřská tkáň“ vzniká nádorové masy neovlivňuje, vzniká heterogenní tkáň, která může vzniknout kdekoliv, podobně jako například „hnisavá tělíska“ (*Eiterkörperchen*)¹²⁰. Oproti tomu vazivo a cévy, podle Vogela, vznikají vlivem okolí nádorové masy: „čím více je v rakovinném nádoru vaziva (vláken), tím je nádor zpravidla méně zhoubný“ (s. 267). Formy rakoviny, které se skládají převážně z buněk (např. medulární *Markschwamm*), dospějí během měsíců do fáze změknutí a zhnisání, zatímco rakoviny, v nichž převažuje vazivo (*skirrhus*), k tomu potřebují roky.

Kromě popsaného měknutí a hnisání rakovinné nádory také rostou – mechanismus růstu Vogel vysvětluje tak, že se množí rakovinné buňky – mateřské buňky uvnitř sebe plodí mladé buňky. Mladé mohou pak plodit další buňky a takto to může teoreticky jít do nekonečna; nádory se podle Vogela množí podobně jako houby nebo vodní řasy (s. 271). Dalším mechanismem růstu je produkce živné tekutiny nádorovou masou: zánětlivá exsudace do okolí (*hydrops fibrinosus*) vede ke zmnožení *cytoblastému*, který se mění v rakovinnou masu, podobně jako u tuberkulózy (s. 270-271).

V posledním stádiu vývoje rakovinného nádoru „vznikají jiné, od původního nádoru oddělené nádory, často ve velkém množství, zčásti v blízkosti toho původního, konkrétně v sousedních mízních žlázách, zčásti na jiných, často velmi vzdálených místech těla“ (s. 272). Stejně jako příčiny vzniku první rakoviny, jsou i příčiny vzdáleného šíření podle Vogela temné. „Nepochybně může tatáž příčina, která podmínila první nádor, vyvolat také druhý a třetí nádor současně nebo později na jiném místě těla; stejně tak tato příčina působí, když se objevují nové rakovinné nádory, často delší čas po odstranění jednoho nádoru, často roky poté, co je operační rána zcela zahojena. Tuto příčinu označujeme obvykle jako dispozici k rakovině (*Krebsdisposition*)“ (tamtéž).

Povaha této *Krebsdisposition* je Vogelovi neznámá. Podle Vogela však není příčina vzniku mnohočetných nádorů v prvním nádoru, ale v celkové dispozici těla – v roce

¹¹⁹ Dnes hovoříme o buněčných a jaderných nepravidelnostech či atypičích v maligních strukturách.

¹²⁰ Hnisavé procesy mohou probíhat takřka v každé tkáni a jsou charakterizovány hojnou účastí neutrofilních granulocytů (bílých krvinek se segmentovaným jádrem), které jsou v každé tkáni skutečně „heterologním“ prvkem.

1845 se tedy nalézáme stále před obratem nádorového paradigmatu z holistického na čistě lokalistické, buněčné. Vogelův popis vzniku nádorových buněk exsudací tekutiny z krve pak můžeme bez rozpaků zařadit do okruhu patologie, byť nejspíš nevědomky, humorální.

V návaznosti na výklad o *Krebsdisposition* Vogel odkazuje na badatele jménem Langenbeck. Ten vyslovil domněnku o nádorových buňkách, které se při změknutí nádoru dostanou žilami nebo mízními cévami do cirkulace a zachytivše se v malých kapilárách, dávají vznik novým nádorům. Langenbeck údajně provedl pokus, kdy injikoval část z lidského amputovaného nádoru do žil psa, v jehož plicích pak vznikly sekundární nádory (Langenbeck in Vogel, 1845, s. 272-3). Vogel tedy prezentuje přístupy obou paradigmat v čisté podobě.

Vogel také popisuje účinky generalizovaného nádoru na organismus – jeho výklad se v hrubých rysech neliší od dnešního pojetí. Popisuje mechanický tlak a atrofii postižených orgánů, dále hnisání nádorové tkáně, které vede k bolestem; pronikání nádorového hnisu do krve pak způsobuje nádorovou kachexii (Vogel, 1845, s. 274)¹²¹. Pokud se týká léčby rakovinných nádorů, je podle Vogela možná jen léčba chirurgická; a volá zejména po její radikalitě – nádorová masa, která by v postiženém místě zůstala, roste podle Vogela rychleji než před tím, a to kvůli zvýšenému množství vysráženého *cytoblastému*. Klinická diagnóza malignity na živém pacientovi je podle Vogela nejistá, lepší je však operačně extirpovat neškodný nádor, než postiženou osobu odkladem operace případné malignity vydat do osidel jisté smrti. Podle Vogela mohou nezhoubné nádory časem přejít ve zhoubné, případně se mohou oba typy kombinovat (s. 275).

Diagnóza rakoviny je podle Vogela i na histopatologické úrovni obtížná a nejistá. Má stát jednak na nespecifických změnách charakteru „změknutí“ (*Erweichung*), které je však společné i tuberkulóze a zánětlivým procesům¹²². K diagnóze tak měla pomoci přítomnost „rakovinných buněk“ (*Krebszellen*), které jsou charakterizovány tvarem, velikostí, hojným *cytoblastémem*, silnými buněčnými stěnami (*Zellenwand*)¹²³ a přítomností dceřiných buněk. Čím je těchto rakovinných buněk zastiženo více, tím je diagnóza jistější.

Vogel klasifikuje rakovinu na *Medullarkrebs* čili *Markschwamm*, bohatý na buňky, hlenovitou substanci a fosfor¹²⁴ (s. 286-288), makroskopicky připomínající tkáň mozku; charakteristický je rychlý růst, zhoubné chování a absence věkové predilekce. Dalším typem je *skirrhus* čili *Faserkrebs* s vysokým obsahem vaziva a menším množstvím buněk, vyskytuje se ve vyšším věku ve žlázových tkáních a charakteristicky v prsu, protože má

¹²¹ Vznik kachexie vysvětluje současná medicína sekrecí zánětlivých faktorů, interleukinů, nádorovými buňkami.

¹²² V maligních nádorech často nacházíme ložiska nekrotizace (odumřelých buněk) se zánětlivou reakcí s přítomností bílých krvinek. Tento obraz však není ani v nejmenším specifický pro nádorová onemocnění.

¹²³ O skutečnou buněčnou stěnu se jistě nejednalo – tato se vyskytuje v buňkách bakterií, hub a rostlin, ne v buňkách živočišných.

¹²⁴ Vogel odkazuje na chemiky jménem Brande a Beudrimont, kteří skutečně zkoumali množství fosforu v tomto nádoru.

být častější u žen. Růst je typický pomalý a onemocnění trvá roky, nádor nedosahuje enormních rozměrů, ale může utlačovat nervy a cévy (s. 289-294).

Na rozdíl od medulární rakoviny má *skirrhus* sestávat z malých buněk (s. 290): zde nejsou splněny obecné znaky malignity, které Vogel postuloval (maligní buňky mají být velké). Vogel popisuje výskyt přechodných forem rakoviny, které nesou znaky *skirrh* i medulární rakoviny: buď se jedná o skutečně smíšenou formu obou, kdy nelze rozhodnout, zda objemově převažují buňky nebo vazivo, nebo se jedná o nezhoubný vazivový nádor (např. v prsu či děloze¹²⁵), které mohou malignizovat. Další možností jsou pak další samostatné typy rakoviny – mezi ty patří *cancer seu carcinoma melanodes, melanotischer Krebs*, neboli černá rakovina (s. 295) a *Gallertkrebs, cancer alveolaris seu carcinoma gelatiniforme*, neboli rosolovitá rakovina. V *cancer melanodes* mají převažovat pigmentová tělíska, v *Gallertkrebs* hlenovitá substance; buňky a vazivo jsou přítomny v přibližně stejném množství.

Vzpomeňme nyní, co napsal Vogel o vzniku nádoru – amorfní *cytoblastém* prosakuje z krve do místa nádoru a mění se v buňky, vazivo (vlákna), molekulární tělíska (např. pigment) či hlenovitou substanci. Nepřipomíná nám nauka o čtyřech mísících se složkách, jejichž poměr určuje typ a prognózu nádoru, medicínskou nauku mnohem starší? Paralela zvláště vynikne, když je jednou z těchto složek hlen.

Vogel tedy byl badatelem, který se svými mikroskopickými observacemi a publikovanými ilustracemi velmi zasloužil o rozvoj metody, která ke klíčovému pochopení podstaty nádorových onemocnění vedla, sám se však ještě ve čtyřicátých letech devatenáctého století pohybuje ve šťávách humoralismu.

3.3.4. HERMANN LEBERT

Osobnost Hermanna Leberta (1813-1878) do přehledu zařazují zejména proto, že platí v povědomí historiků medicíny za vědce, který jako první popsal specifitu histologických znaků malignity tak, jak je chápeme dnes¹²⁶, a zobrazil tyto ve svých ilustracích. Tyto znaky byly posléze předmětem kontroverze a sporu s Virchowem.

Lebert se narodil ve Vratislavi v Polsku a zemřel v Nice ve Francii, působil ve Francii jako patolog a ve Švýcarsku jako všeobecný lékař. Jeho rodiče byli Berlínčané, kteří pobývali ve Vratislavi přechodně za napoleonských válek. Medicínu studoval v Berlíně u Johanna Lukase Schönleina; dále studoval medicínu a botaniku v Zürichu, po získání lékařských diplomů nabýval zkušenosti v Paříži u chirurga Guillaume Dupuytrena či statistika Pierra Charlese Alexandra Lousie. Po studiích vykonával v létě praxi horského a lázeňského lékaře ve Švýcarsku, v zimě působil v Paříži, kde pracoval dopoledne jako lékař na klinikách a zbylý čas věnoval mikroskopickému studiu a různým pokusům o umělé vyvolání nemoci (Dhom, 2001, s. 30). Skrze mikroskopické pokusy se seznamuje s Pierrem Robinem a Paulem Brocou, svými pozdějšími žáky.

¹²⁵ Vogel patrně má na mysli nezhoubný fibroadenom prsu, který připomíná potenciálně maligní *phyllodes* tumor.

¹²⁶ Mezi tyto znaky patří zejména zvýšený poměr velikosti jádra k velikosti buněčné cytoplazmy, nepravidelný tvar jádra, výrazná jadérka, mitotická aktivita.

Srovnávací anatomii studují společně na mořských živočiších na pobřeží Atlantiku a v Lamanšském průplavu.

Ve čtyřicátých letech sloužil Lebert jako válečný doktor v občanské válce ve Švýcarsku v kantonu Valais. V letech 1845-1846 pobýval v Berlíně, aby poznal práci svého učitele Schönleina na jeho klinice a poznal nejnovější pokroky v chirurgii u Dieffenbacha. V Berlíně se seznámil s Müllerem a s mladým Virchowem. S Virchowem navázal pevné přátelství, ačkoliv jejich výzkumy vedly k protichůdným závěrům. Virchow se od staršího a zkušenějšího mikroskopika Leberta naučil mnoho praktických dovedností. V letech 1846-1852 žil v Paříži, kde ošetřoval raněné v revoluci roku 1848, v roce 1849 zasahoval při velké epidemii cholery. V letech 1852-1859 působil jako profesor vnitřního lékařství v Zürichu, 1859-1874 opět ve Vratislavi jako profesor na tamní klinice, konec života prožil střádavě ve Švýcarsku, kde ve věku šedesáti pěti let zemřel (Dhom, 2001, s. 30).

Lebertovy zásluhy spočívají zejména v propojení francouzské medicínské školy orientované na klinické vyšetření s laboratorně-patologicky orientovanou školou německou, dále v průkopnictví použití mikroskopu v diagnostice (Pickel et al., 2009). Tato syntéza byla umožněna všestranným zaměřením Leberta, který působil zároveň jako klinický lékař i jako přírodovědec. Nepříliš povzbudivým faktem je, že Lebert dnes zůstává, ve stínu např. Virchowa, v obecném povědomí i mezi lékaři postavou přehlíženou a polozapomenutou.

Lebert psal své práce francouzsky a německy. Ve stati o Lebertových objevech budu citovat z Lebertových německy psaných prací, ačkoliv vznikly o něco později než spisy francouzské.

Roku 1845 vychází Lebertova dvojsvazková *Physiologie pathologique*, která se pokouší sjednotit klinické pozorování, experiment na zvířeti, mikroskopický a chemický nález. Mimo jiné zde například popisuje možnost odlišit tuberkulózu a karcinom mammy mikroskopickým vyšetřením (Dhom, 2001, s. 32). Druhý svazek je věnován nádorům, přičemž Lebert rozlišuje mezi homomorfními a heteromorfními tumory. Heteromorfní nádory odpovídají rakovině s jejími charakteristickými buňkami. Tím zakládá Lebert svou nauku o specifických rakovinných buňkách, které je třeba odlišit od všech ostatních buněk, ať již zdravých nebo chorobně změněných. Popsal morfologické charakteristiky rakovinných buněk: variabilitu tvaru buněk a jader, velikost a počet jadérek (Dhom, 2001, s. 33).

Lebertovou stěžejní prací je pak atlas *Traité d'anatomie pathologique générale et spéciale*, vydané ve čtyřech svazcích (dva svazky s textem a dva s ilustracemi) v letech 1857-1862. Toto dílo vytvořil Lebert pod vlivem prostředí pařížských velkých nemocnic, kde měl možnost provést četná pozorování u lůžek nemocných a korelovat klinické nálezy s poznáním pitevním; vyšetření post mortem se v těchto špitálech prováděly ve velké míře (Pickel et al., 2009). Atlas vyniká zejména kvalitou mědirytin, jejichž informační hodnota se blíží fotografii a překonává svým rozsahem i propracovaností prvenství velkolepého díla Cruveilhierova. Nenaležeme zde však vyobrazení histologických řezů, ilustrovány jsou do té doby známé cytologické preparáty s

nátěry jednotlivých buněk. Písemná část díla sestává z mnoha kazuistik nemocných, které prozrazují ve svém autorovi zkušeného klinika (Dhom, 2001, s. 39). Pokud se týká klinického přístupu k maligním epitelovým nádorům, pozastavuje se nad četností metastáz v mízních uzlinách a prosazuje léčebnou aktivitu v nádorové chirurgii. Ve svém velkém díle Lebert opouští teorii vzniku nádorů z beztvareho blastému, kterou již dříve opustil Virchow (tamtéž, s. 40).

Pokud se týká primárních pramenů, v této kapitole cituji z Lebertovy německy psané *Handbuch der allgemeinen Pathologie und Therapie mit besonderer Rücksicht auf die ärztliche Praxis* z roku 1865. Zde také popisuje morfologické vlastnosti nádorových buněk. V kapitole o úloze buňky v patologii píše, že zatímco normální živočišná buňka měří mezi 1/200 a 1/30 milimetru, v „krabicových“ buňkách epitelomu (*Schachtelzellen des Epithelioms*) či ve velkých mateřských¹²⁷ rakovinných buňkách nacházíme útvary mnohem objemnější. U rakovinných buněk také můžeme zahlédnout „buněčnou stěnu“ (*Zellenwand*) mnohem častěji než v normálním stavu (Lebert, 1865, s. 37). Dalším znakem rakovinné buňky je velikost jádra: tato v živočišných buňkách kolísá od 1/400 milimetru v nejmenších „hnisavých buňkách“ (*Eiterzellen*)¹²⁸ po 1/50 milimetru v největších rakovinných buňkách; „v novotvarech a zejména v rakovinných je jádro ve srovnání s průměrem buňky mnohem větší než obvykle v normálním stavu“ (tamtéž, s. 38). Další popsany parametr se týká jadérek, nukleolů, *Kernkörperchen*. V patologických buňkách chybí podle Leberta jadérko zřídka (výjimkou jsou hnisavé buňky), jejich průměr kolísá mezi 1/500 a 1/200 milimetru; nejobjemnější jsou v rakovině, kde vykazují (podle Leberta) speciální světlolomné vlastnosti; pro rakovinu je typický též výskyt mnohočetných jadérek. „Víckrát jsem pozoroval v největších jadéřkách sekundární nukleoly, zejména v rakovině“ (tamtéž, s. 39).

Lebertovo zakotvení v buněčné teorii v úzkém slova smyslu (Virchowovo *omnis cellula e cellula*) je v jeho pozdním období jasné – v souladu se sekundárními prameny (např. Canguilhem, 2008, s. 25-58) uvádí, že v roce 1835 popsal Hugo von Mohl dělení rostlinných buněk a roku 1842 učinil Nägeli, proti Schwannovi, z buněčného dělení obecný princip vývoje a novotvorby tkáně. Výrok *omne vivum ex ovo*¹²⁹ je pro Leberta základním zákonem vzniku živočišných i rostlinných organismů (Lebert, 1865, s. 42). Na základě dvaceti let pozorování embryí žab a mloků je přesvědčen o fyziologické správnosti virchowovské celulární nauky, starší Schwannovu teorii o samovzniku buněk vidí jako nepodloženou (tamtéž, s. 44).

Lebertovo chápání vzniku a šíření maligního nádorového procesu se však od Virchowova a našeho současného pojetí liší. Stejně tak se liší i jeho interpretace zánětlivého (hnisavého) procesu: „Morfologie patologického útvaru nám v žádném případě nevysvětluje, proč stejný druh buněk místo normálního vývoje dává vznik

¹²⁷ „Velká buňka, která v sobě uzavírá rozdělené buňky a jádra, se nazývá mateřská buňka (*Mutterzelle*). Je dokázáno, že rýhování vajíčka ve zvířecí říši spočívá zcela v tomto aktu dělení“ (Lebert, 1865, s. 44).

¹²⁸ Hnisavými buňkami myslí Lebert zajisté speciální typ bílých krvinek, neutrofilní granulocyty, které nazýval „*globules granuleux*“ a jejichž účast v akutních zánětlivých procesech popsal jako první roku 1845 v prvním svazku *Physiologie pathologique* (Dhom, 2001, s. 32).

¹²⁹ Lebert tento výrok označuje jako „linnéovský“, autorem výroku je však William Harvey (1578-1657).

někdy tuberkulu, někdy epiteliomu, někdy karcinomu“ (tamtéž, s. 47). Hnis, tuberkuly, epiteliohy, sarkomy i karcinomy mohou mít podle Leberta původ ve stejném druhu buňky – „ontologické“ rozlišení na jednotlivé typy buněk (epitel, vazivo, chrupavka...) tak nemá být možné. Lebert soudil, že hnisavé buňky¹³⁰ přítomné v epitelu zánětlivě změněného orgánu vznikají přeměnou buněk epitelových, příčiny této přeměny mu nejsou známy. Cestování těchto buněk z kapilár však viděl v principu jako nemožné, ačkoliv popsal zánětlivé rozšíření kapilár a zpomalený proud bílých krvinek (Dhom, 2001, s. 32).

Lebert klade otázku, proč stejná hnisavá buňka odpovídá někdy čistě lokálnímu neškodnému zánětu a jindy těžkému diatetickému onemocnění? Proč zůstává lipom či enchondrom čistě lokální chorobou, zatímco epiteliom zasahuje okolní tkáň, lymfatické cévy a uzliny? Proč mají tuberkulóza a rakovina tendenci k četným usazeninám v nejrůznějších tkáních a orgánech? Tyto otázky podle Leberta není morfologie sama o sobě schopná vyřešit (Lebert, 1865, s. 48). Zmiňuje přitom společný znak – heteromorfii – podle této hypotézy normální vazivové buňky (*Bindegewebskörperchen*) a epitelie plodí hnis, tuberkul či rakovinu.

Šíření rakoviny v těle, metastazování, jež dnes chápeme jako výsledek cestujících nádorových buněk, vykládá Lebert takto (tamtéž, s. 49):

„Pokud někde vznikne rakovinné ložisko, je pravděpodobné, že z těchto buněk vzniká šťáva, která může bez jakéhokoliv přímého transportu buněk vyslat buněčný jed na velkou vzdálenost. Tento jed podnítl ve vazivových a možná i jiných buňkách opět vznik rakovinných buněk, a tímto přispívá k množení a povšechnění (*Verallgemeinerung*) choroby.“

Tento Lebertův výklad se hodí na závěr kapitoly o tomto německo-francouzském klinikovi, patologovi, srovnávacím anatomovi a botanikovi, který medicínu s přírodovědnými teoriemi plodně spojoval. Pokud sledujeme vývoj medicínského a přírodovědeckého paradigmatu o nádorech a rakovině, jsme v Lebertově díle přesně mezi Vogelem a Virchowem.

Vogel byl již ve vodách buněčné teorie, vysvětloval vznik nádorových buněk přeměnou z amorfního *cytoblastému*, který do postižené tkáně sákně z krve. Tím jsme ho však usvědčili jako skrytého humoralistu, což prozradil zejména svou teorií přeměny *cytoblastému* ve čtyři složky v různém poměru (buňky, vazivo, molekulární tělíčka, hlen), jejich poměr pak určuje histologický typ a prognózu nádoru. Vogel vykládá vznik buněk z tekutiny, podobně jako Schwann či Schleiden, kteří literárně platí za objevitele buněčné teorie (Sapp, 2015, s. 129-136).

Lebert stojí oproti tomu již na straně paradigmatu buněčné teorie v úzkém slova smyslu, tedy na straně svého přítele Virchowa a jeho *omnis cellula e cellula*. Vznik buněk z „bezbuň“ vidí jako nemožný. K plné shodě s Virchowem a dnešní onkologií v teorii rakoviny mu však schází ještě krůček – šíření zhoubného nádoru nechápe skrze migraci

¹³⁰ Opět myslí neutrofilní granulocyty.

celých buněk, ale skrze rakovinné šťávy, které mají schopnost měnit zdravé buňky na nádorové. Lebert nechápe buněčnou diferenciaci „jednosměrně“ jako my dnes, nepracuje s teoretickým konceptem kmenové buňky. I zralá vazivová buňka se může podle Leberta změnit v rakovinnou účinkem příslušných jedů.

Lebert na konci svého pojednání o úloze buňky v nemoci cituje článek tehdy mladého Virchowova žáka Friedricha Daniela von Recklinghausena (1833-1910), který v roce 1863 v nově vzniklém časopise *Virchows Archiv* zveřejnil práci o pohybech vazivových, lymfatických a hnisavých buněk. Recklinghausen popsal, že se některé buňky v lidském těle pohybují vtahováním a prodlužováním výběžků své hmoty na základě vnitřního molekulárního pohybu, což přirovnává ke způsobu pohybu prvků kořenonožců (*Rhizopoda*). Lebert to koreluje se svým pozorováním amébovitých buněk, které pozoroval v hnisavém procesu u žáby (Lebert, 1865, s. 52).

Je s podivem, že Lebert ve světle těchto tehdy recentních poznatků lpí na nemožnosti cestování hnisavých buněk a na jejich vzniku přímo v postižené tkáni; a také šíření nádoru vykládá skrze jakési abstraktní hypotetické šťávy. Je to patrně síla tradice, která mu nedala se od humoralistických myšlenkových schémat cele odpoutat. Lebertův žák Paul Broca (1824-1880) roku 1866 ve své monografii *Traité des tumeurs* popsal šíření nádorů lymfatickými a krevními cévami, místo pojmu metastáza je nazývá sekundární tumory. Nehledě na to, že Virchow popsal šíření nádorů angioinvasí o několik let dříve, pracuje Broca intenzivně s pojmem *diatézy*, tedy nejasně definovaného a namnoze dědičného stavu, který vede ke vzniku primárního tumoru. Šířením primárního tumoru vznikají tumory sekundární, které vedou ke kachexii a smrti nemocného (Krush, 1979). Nehledě na to, že je Brocovo vysvětlení šíření nádorů skrze cévy pozdější než Virchowovo, zůstává Broca na pomezí mezi humoralismem a celularismem stejně jako jeho učitel Lebert.

Lebertův výklad šíření rakoviny skrze jed může být zajímavé srovnat s některými teoriemi z 90. let dvacátého století. Londýnský chirurg Michael Baum (1993) publikoval práci, ve které vysvětluje šíření nádoru a vznik nádorových metastáz de facto transfekcí¹³¹ fragmentů nádorového genomu. Velké fragmenty nádorové DNA vznikají při apoptóze¹³² nádorové buňky a jsou fagocytovány tkáňovými histiocyty nebo cestujícími monocyty. V nich pak mohou přetrvávat po dlouhá léta. Po období latence mohou být tyto nádorové geny zavzaty do genomu makrofágu, Kupferovy buňky v játrech nebo pluripotentní hematopoetické buňky v kostní dřeni a změnit jejich fenotyp na buňku karcinomu – tak vznikne metastáza i po dvacetileté remisi onemocnění.

Na první pohled se může zdát, že se jednalo v 90. letech dvacátého století o radikální posun paradigmatu. Baumova skepse k buněčné teorii šíření rakoviny pramení zejména z dlouhých latencí (i dvacet let) mezi operačním odstraněním nádoru a prvním

¹³¹ Transfekce je proces přenosu nukleové kyseliny (např. virové) bez proteinového obalu do eukaryotní buňky, mimovirovým mechanismem.

¹³² Apoptóza je řízená buněčná smrt, kdy jsou fragmenty buňky pozřeny tkáňovými makrofágy.

výskytem vzdálené metastázy¹³³. Baum dále zmiňuje častý výskyt prvních metastáz karcinomu prsu ve skeletu a nikoliv v plicích, ačkoliv by se velké buňky karcinomu měly při svém putování systémovými žilami přes pravé srdce do plicních tepen zaklínit právě v kapilárách plic. Jeho teorie o transfekci nádorové DNA však nemá žádné experimentální ověření a on sám připouští, že se stěží může makrofág (krevní element) stát buňkou morfologicky i funkce shodnou s buňkou karcinomu (epitel).

Proč však mluvíme o rádooby revoluční hypotéze z 90. let dvacátého století v souvislosti s Lebertem? Baum i Lebert chtějí vysvětlit šíření rakoviny bez cestujících buněk. Přes pokroky v genetice a molekulární biologii zůstávají však „velké fragmenty nádorové DNA“ u Bauma a Lebertův „buněčný jed bez přímého transportu buněk“ na úrovni pouhých spekulací.

Ačkoliv tedy prvenství v popisu nádorového paradigmatu v dnešním pojetí patří Virchowovi, je třeba zdůraznit, že pro praktickou diagnostiku malignity mikroskopem patří lví podíl zásluh právě Hermannu Lebertovi. Na rozdíl od poměrně vágních deskripcí Vogelových jednoznačně určil, jaké jsou mikroskopické charakteristiky maligních buněk – velká jádra, zvýšený poměr velikosti jádra k cytoplazmě a výrazná či zmnožená jádérka.

3.3.5. RUDOLF VIRCHOW

3.3.5.1. Rudolf Virchow, život a dílo

Vědcem majícím nehynoucí zásluhy na vystopování dlouho nepostižitelného ohniska prvopočátku nemoci, oné základní jednotky života, od níž se vše odvíjí, je německý patolog Rudolf Virchow (1821-1902). Tento všestranný velikán a polyhistor v pravém slova smyslu začínal jako mladý horlivý vědec a rebelující liberální politik, podílející se na vědeckých i politických revolucích, ve středním a zralém věku pak platil za „papeže německé medicíny“. Byl také poslancem pruského parlamentu, radním města Berlína, válečným doktorem v prusko-francouzské válce, archeologem a antropologem. Rudolf Ludwig Karl Virchow se narodil v roce 1821 v Schivelbein v Pomořansku (v dnešním Polsku), medicínu studoval od roku 1839 na berlínském Friedrich-Wilhelms Institutu, kde byl žákem zmíněného Johanna Müllera. Škola měla za úkol vychovávat pruské důstojníky s lékařským vzděláním, chudý chlapec z venkova studoval právě tam, protože se zde neplatilo školné. Režim školy byl spartánský, frekventanti trávili na výuce šedesát hodin týdně od rána do večera. Kromě toho se mladý Rudolf věnoval samostudiu historie, archeologie, logiky a naučil se několik jazyků (Nuland, 2000, s. 449). V roce 1843 Virchow promoval. Stal se prosektorem v berlínské nemocnici *Charité*, v roce 1847 se habilitoval v patologii a začal vydávat odborný časopis *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, vycházející dodnes pod názvem *Virchows Archiv*.

Během prvních tří let po ukončení medicínského studia učinil nadšený mladý badatel tři zásadní objevy, které moderní medicína spojuje s jeho jménem. Roku 1845 popisuje Virchow současně a nezávisle na skotském fyziologovi Johnu Bennettovi

¹³³ Baumova práce se týká karcinomu prsu.

leukémii; na rozdíl od Bennetta však Virchow interpretuje záplavu bílých krvinek pod mikroskopem v krevním nátěru správně, nikoliv jako druh hnisavého zánětu, ale jako svébytnou chorobu. Nazývá jí „bílou krví“¹³⁴, leukémií, zatím ještě mimo rámec svého nového obecného nádorového paradigmatu. Roku 1846 popsal a jako první správně vysvětlil tromboembolii plicních tepen.¹³⁵ Dále se v roce 1846 vymezil proti tehdejší hegemonní teorii vzniku nemocí, která chápala patologické tkáně jako *de novo* vytvořené z myšlené zárodečné substance, jež se pokazila, nebo jako vzniklé ukládáním patologického materiálu ze samotné krve, případně jako cizorodou parazitickou masu. Tuto teorii zastával mimo jiné Carl von Rokitansky, vídeňský profesor patologie a velká autorita tehdejší medicíny; proti němu se Virchow tvrdě vymezil. Odmítal Rokitanského teorii blastému, kdy za podmínek nerovnováhy bílkovinných látek v těle mohou vznikat abnormální buňky, které pak způsobují nemoc (Porter, 2013, s. 369). Virchow chápe patologické tkáně jako složené z vlastních struktur těla, které jsou činné v odlišných (pato)fyziologických poměrech (Nuland, 2000, s. 455)¹³⁶.

V roce 1848 zasahoval proti epidemii tyfu ve Slezsku a ostře kritizoval pruskou vládu za tamní bídné hygienické poměry, v témže roce byl za svou radikální podporu liberální revoluce ze svého místa v *Charité* v Berlíně vyhoštěn¹³⁷. Po svém jmenování profesorem, v letech 1849-1856 působil na univerzitě ve Würzburgu¹³⁸. Zde, straniv se politiky a zklamán z porážky liberálních hnutí v Evropě, prožil své vědecky nejpłodnější období a formuloval zde základy buněčné teorie (Posner, 2011, s. 37, 39). Ve Würzburgu měl možnost mikroskopicky vyšetřovat nejen tkáně zemřelých z pitev, ale také různé nádory chirurgicky vyňaté z těla živých nemocných, neboť na přelomu čtyřicátých a padesátých let se začala v Evropě používat chloroformová narkóza, což vedlo k velkému rozvoji operativy (Dhom, 2001, s. 121). Jako Virchowův asistent při pitvách a biopsiích

¹³⁴ Řecky *leukos*=bílý, *haima*=krev. Virchow i Bennett popsali akutní myeloidní leukémii, což je maligní onemocnění charakterizované klonální excesivní proliferací bílé řady krvinek. V krvi je záplava nezralých bílých krvinek, tzv. leukemických blastů, které infiltrují kostní dřeň, slezinu a játra, tlumí normální krvinek, nespecifickou imunitu a tvorbu krevních destiček; kromě toho má nemocný potíže s hyperviskozitou krve. Onemocnění spěje bez léčby rychle k úmrtí.

¹³⁵ Stalo se tak v jeho článku *Die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen* (1846). Již od dob Morgagniho pathology mátl vcelku častý nález, kdy u náhle zemřelých lidí ucpává ohromná krevní sraženina kmen plicní tepny. Virchow prokázal, že tato sraženina nevzniká v plicních tepnách, ale je sem vmetena z žil, nejčastěji z dolních končetin nebo pánevní pleteně. V žilách, kde má krev nejspíše tendenci stagnovat, se tvoří trombus, který se může od stěny žíly odtrhnout a putovat s krví do pravé síně a komory srdeční, odkud je vmeten do plicních tepen, které ucpe. Při dostatečném rozsahu ucpaných plicních tepen nemocný umírá. Toto popsal čtyřřadvacetiletý Virchow jako první na světě (Nuland, 2000, s. 453).

¹³⁶ Choroba tím pádem není kvalitativně novým stavem, jedná se pouze o extrémní hodnotu nějakého stavu či veličiny, které se v těle běžně vyskytují – tento přístup je pro pozitivistickou medicínu 19. století typický, např. v díle Clauda Bernarda (Canguilhem, 1991, s. 65-89).

¹³⁷ V roce 1848 vychází mimo jiné Marxův *Komunistický manifest*. Virchow v podobných ideových proudnicích píše v závěru své zprávy ze Slezska: „Každý občan má právo na život a na zdraví. Na státu spočívá odpovědnost za zajištění práv jeho občanů“ (Nuland, 2000, s. 460).

¹³⁸ Těsně před odjezdem do Würzburgu se zasnoubil s Rosou Mayerovou, spolu žili až do Rudolfovy smrti a měli šest dětí. Ve Würzburgu pracoval také jiný významný histolog a srovnávací anatom, Albert von Kölliker (1817-1905). Jeho ruku jako první na světě v roce 1895 prosvítil svými paprsky X Conrad von Röntgen (1845-1923), také činný na univerzitě ve Würzburgu.

na univerzitě ve Würzburgu působil také mladý Ernst Haeckel (1834-1919), který později sdílel některé myšlenky sociálních analogií buněčné teorie s Virchowem.

Po sedmi letech se Virchow vrací do Berlína, kde vede nově zřízený ordinariát patologie v *Charité* a rozvíjí extenzivní výzkum (Posner, 2011, s. 45). Roku 1859 byl zvolen členem berlínského městského zastupitelstva a ve funkci setrval až do své smrti, zasloužil se mimo jiné o rozvoj veřejné hygieny a zbudování městské kanalizace¹³⁹. V roce 1862, kdy se stal pruským kancléřem Otto von Bismarck, byl Virchow zvolen do *Abgeordnetenhaus* pruského parlamentu, kde reprezentoval opozici proti konzervativnímu Bismarckovi¹⁴⁰. Stal se zakladatelem Pokrokové strany a po řadu let stál v jejím čele. Propagoval sociální reformy v rámci veřejného zdravotnictví a hygieny, medicínu chápal jako veřejnou službu trpícímu člověku. Na začátku sedmdesátých let působil pod záštitou čerstvě vzniklého Červeného kříže jako válečný lékař v prusko-francouzské válce, jeho dva synové zde dobrovolničili jako sanitáři.

Známa je Virchowova skepse k nálezům pozůstatků neandertálského člověka, jehož kostru považoval za chorobnou anomálii, nikoliv za biologický druh předchůdců dnešních lidí. Nesouhlasil plně s darwinismem a nedůvěřoval ani teoriím o mikrobiálním původu infekčních chorob (Posner, 2011, s. 31). V roce 1899 zakládá patologické muzeum, vystavující jeho sbírku cca 750 patologickoanatomických preparátů, dnes přístupné v *Berliner Medizinhistorisches Museum* v *Charité*. Ostře kritizoval tehdy vznikající rasové teorie a model árijské rasy. Zemřel uprostřed pilné práce v roce 1902 v Berlíně a dostalo se mu státního pohřbu (Porter, 2013, s. 371). Za svůj plodný a hektický život Virchow napsal v oboru patologie 1180 původních prací včetně několika knih (Nuland, 2000, s. 485), množství oslavné a sekundární historické literatury o něm je nepřehledné – v rámci pojednání o jeho poznatcích o nádorech pochopitelně cituji jen zlomek.

Virchow byl jednou z největších autorit biologie a medicíny své doby, chtěl medicínu systematicky postavit na vědecký základ. Prosazoval v medicínské vědě pozorování, experiment a nekompromisně odmítal nepodložené spekulace – byl metodologickým dědicem Vesalia, Harveye, Huntera a Laënneca, jejichž dílo studoval a kterých si velmi vážil (Nuland, 2000, s. 457).

Virchow je autorem teorie tzv. buněčné patologie, *Cellularpathologie*. Byl jedním z hlavních zastánců buněčné teorie v úzkém slova smyslu, tak jak jí rozumíme dnes¹⁴¹ – základním stavebním kamenem všeho živého mu byla buňka, základem životních funkcí rovněž (Virchow, 1859, s. 258-259). Podkladem poruch životních funkcí, chorob, je tedy porucha na buněčné úrovni – takto vysvětlil zánětlivé pochody (Posner, 2011, s. 44), srážení krve (trombózu) i nádory. Z nejvýznamnějších Virchowových prací uvedme *Die*

¹³⁹ Nuland ve svém *Lékařství v průběhu staletí* píše (2000, s. 482): „Virchow udělal pro fyziologii svého města totéž, co udělal Christopher Wren pro anatomii svého milovaného Londýna.“

¹⁴⁰ V roce 1865 mezi nimi proběhl spor, který vyvrcholil Bismarckovou výzvou na souboj, ke kterému však nikdy nedošlo – Virchow výzvu přijal po podmínkou, že se budou bít skalpely (Nuland, 2000, s. 483).

¹⁴¹ Buněčná teorie má dva postuláty: všechny živé organizmy se skládají z buněk, které jsou jejichmi základními jednotkami. Buňky vznikají výlučně rozdělením z jiné buňky – viz Virchowův aforismus *omnis cellula e cellula* (Porter, 2013, s. 369).

Einheitsbestrebungen in der wissenschaftlichen Medicin (1849), *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre* (1859), a *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie* (1867). V této práci čerpám nejvíce z *Vorlesungen über Pathologie von Rudolf Virchow, zweiter Band, Onkologie* (1863) o chorobných nádorech, *Die krankhaften Geschwülste*. Podobně jako starší *Cellularpathologie*, je toto dílo výsledkem stenografovaných Virchowových přednášek. Virchowovy přednášky o nádorech se konaly na půdě berlínské university v letech 1862 a 1863, jejich zápisy pak postupně vycházely ve třech svazcích v letech 1863 až 1867, čtvrtý svazek, věnovaný genezi a klasifikaci epitelálních nádorů, zůstal bohužel nedokončen (Hajdu, 2012).

3.3.5.2. Virchow a nádory

V souladu s výše řečeným, je Virchowův přístup k nádorům radikálně nový – jednu z prvních zmínek o jeho pojetí nádorů (a řady jiných chorob) podle zákonů buněčné teorie lze najít již v jeho *Einheitsbestrebungen in der wissenschaftlichen Medicin* z roku 1849. Zde popisuje příklad pigmentovaného tumoru, který se skládá z pigmentovaných buněk; po chirurgickém odstranění se obdobný nádor objeví na jiném místě v těle pacienta, opět sestávající z pigmentovaných buněk. Odmítá „melanotickou dyskrasii“ jako vysvětlení tohoto jevu – porucha není přítomna v organismu jako celku, nýbrž na úrovni buňky (Virchow, 1849, s. 43, 44). Doktrínu o původu tumorů z „blastému“ ve své *Cellularpathologie* explicitně odmítá (Virchow, 1859, s. 358).

Virchow se zabývá nádory jako hlavním tématem ve zmíněných přednáškách z roku 1863. Zde uvádí, že pojem nádor (tumor, též starý řecký pojem *onkos*) není přesně vědecky vymezen (Virchow, 1863, s. 1,2). S tímto problémem se potýká lékařství dodnes, jak píše Virchow, nádory nejsou vymezeny podle své povahy a podstaty (*Natur und Wesen*), nýbrž podle praktické potřeby lékařství – nádorem se ve Virchowově době nazývala hydrokéla, zánětlivá splenomegalie, ohraničená hypertrofie či hyperplasie tkáně (s. 3)¹⁴². Virchow zde odkazuje na obsah pojmu v historii: u Hippokrata znamená *oidéma* jakýkoliv otok nebo nádor, teprve pozdější je rozdělují na *flegmónu* a *skirhus*,¹⁴³ jak uvádí Galénos.

Podle Virchowa je možné a nutné odlišit pravé výrůstky či „výrůsty“ (*Gewächse*) a nepravé tumory: „je možné provést radikální rozdělení, ve kterém se ty útvary, které skutečně vznikají skrze anomální plastický pochod, zařadí do zvláštní skupiny a budou od ostatních odděleny tlustou čarou“ (s. 5). Tyto ostatní nazývá Virchow *pseudoplasmata* neboli *tela spuriae*, „nepravé tkáně“.

Virchow také klade otázku, co je příčinou vzniku nádorů a jak vznikají. Jeho snahu pojmout medicínu vědecky ilustrujeme jeho větou: „Protože jsou nádory nepochybně přírodními produkty, stejně jako každý jev tohoto světa mají právo a nárok být objektivně posouzeny podle své podstaty, vlastností a významu,“ stejně v patologii jako

¹⁴² Hydrokéla je nahromadění tekutiny v obalech varlat. Splenomegalie je zvětšení sleziny, objevuje se mj. např. při těžkých zánětech. Hypertrofie a hyperplasie jsou zbytnění tkáně, u hypertrofie dané zvětšením buněk, u hyperplasie zmnožením buněk.

¹⁴³ Flegmóna je v dnešní terminologii difuzní hnisavý zánět měkkých tkání. Termín *skirhus* se od starověku používá pro tvrdý tumor

v jiných přírodních vědách (s. 6). V tomto duchu polemizuje s pojmy *zhoubný* a *nezhoubný*, výstižně je popisuje jako varianty proměnné *Neigung*, česky „sklon“ nebo „spění.“ Tuto vlastnost by podle Virchowa bylo možno připisovat i jiným afekcím, třeba zánětům, avšak dodává, že botanika také třídí rostliny systematicky a nikoliv např. na jedlé a jedovaté. Uvádí konkrétní příklad z lékařství: „Jistě má praktický význam všechny požírající útvary nazývat *lupus*, starým málo záleželo na tom, zda všechno to, co shrnuli pod názvy *lupus* nebo *cancer*, spolu skutečně vědecky souvisí.“ V rámci své kritiky zmatku v lékařských pojmech rozvíjí i různé tehdejší významy slova *cancer* – do pojmu se vešel karcinom, syfilitický vřed (šankr) nebo tzv. *Wasserkrebs* neboli *Noma* (Virchow, 1863, s. 7), což byl devastující gangrenózní zánět tvářové sliznice, dnes již naštěstí nevídaný. Všechny tři mají určité žravé (*fressende und räuberische*) vlastnosti – výmluvně přirovnává termín *cancer* k nesystematickému praktickému termínu *dravci* v zoologii; dravá zvířata lze najít od paryb k ptákům a savcům (s. 8). Stejně jako všechny přírodovědné klasifikace, má podle Virchowa patologická klasifikace brát v potaz původ, anatomii i fyziologii (s. 9).

Třídění podle vzhledu, tvaru, konzistence či pevnosti, dělení na tuhé, měkké, tekuté apod. shledává zastaralým a nedostatečným. Pozastavuje se též nad konfuzním užíváním termínů *nodulus* (uzel), *tuberculum*, *fungus*, *polypus* a *cancroid*, doslova říká: „zevní forma v žádném případě nemusí souviset s **vnitřní podstatou**“ (s. 10). Kritizuje nespécificky užívaný termín *sarkom* (doslova „masový nádor“), protože maso je zcela neurčité. Nádory Virchow dělí na analogní se známými částmi těla (tzv. akcidentální, např. lipom¹⁴⁴) a nádory se zvláštní odchýlnou strukturou, nádory *sui generis* (s. 17)¹⁴⁵. Zmíněn je též William Harvey, který už v roce 1651 vyřkl myšlenku, že nádory jsou parazitické útvary podobné rostlinám, vznikají na těle a vedou život nezávislý na těle, které je vyživuje (s. 18). Citován Virchowem, Harvey napsal, že tumory mají vlastní *vegetativní duši*, kterou připisuje Aristoteles všemu živému včetně rostlin¹⁴⁶. Starší učenci, např. Adams a Baron roku 1828 (in Virchow, 1863, s. 18), skutečně věřili, že nádory jsou samostatná parazitická jsoucna na způsob entozoí, nazývali je *hydatidy*. Mnozí endoparaziti skutečně tvoří v lidském těle cystické útvary na způsob nádorů, např. echinokokus; podle Virchowa může být dojem samostatnosti u některých nádorů skutečně impresivní a povahu nádorů považuje za parazitickou, teorie speciálního zvířecího species je však podle něj omyl. Soudí ale, že nádory jsou svérázné entity, které do normální anatomické stavby těla nepatří (Virchow, 1863, s. 19). Virchow je tedy průkopníkem myšlenky, že nádor je parazitický a zároveň je nedílnou součástí těla, ze kterého pochází, ač idea parazitismu nádorů logicky evokuje cosi vnějšího a odděleného.

Dle mínění Virchowova nádory vyvolávají výrazné změny složení krve ve smyslu vylučování „rakovinných látek“ za vzniku celkové *dyskrasie* či *kakochymie* (s. 24). Oproti starším badatelům není tedy *dyskrasie* příčinou vzniku nádorů, ale jejich produktem.

¹⁴⁴ Lipom je nezhoubný nádor tukové tkáně, mikroskopicky shodný s normální tukovou tkání.

¹⁴⁵ Dělení nádorů na tělu podobné *homoplazie* a odchýlné *heteroplazie* popsal začátkem 19. století britský chirurg John Abernethy (1804).

¹⁴⁶ U Aristotela mají rostliny pouze duši vegetativní, díky níž rostou, živočichové rostou a navíc vnímají, ale nemyslí, člověk pak roste, vnímá a myslí.

Virchow vizionářsky želel, že není objevena konkrétní rakovinná látka, jejímž stanovením v krvi nemocného by bylo možné rakovinu diagnostikovat – v dnešní době se koncentrace celé řady nádorových markerů skutečně v diagnostice měří. Virchow soudil, že tak jako jsou specifické substance ve vajíčku, v embryu či v těle starce, tak musí být specifická, jemu neznámá látka i v nádorech.

Vznik nádoru ze štáv však Virchow neakceptuje, nádor vzniká „z vlastních sil“. Obhajovat vznik nádorů *de novo* ze štáv podle Virchowa nelze; je to jako věřit spontánnímu vzniku boubele, jak se věřilo dříve, když ještě nebylo známo, jak se vajíčko tasemnice do těla dostane – Virchow zde opět odkazuje na staré nauky o entozoích a prohlašuje, že „nic nevzniká ve volném exudátu“ podobně jako dítě nevzniká bez otce a bez matky jen tak z tekutiny (s. 28). Ideu, že nádor vznikne nezávisle z ničeho nic, je třeba zavrhnout. Nádor je součástí těla a řídí se přírodními zákony stejně jako jiné tělesné části – Virchow uvádí příklad zralých teratomů, což jsou nezhoubné nádory, které u člověka mohou obsahovat chlupy či zuby, ale nikdy ne peří; u hus však byly popsány teratomy s peřím: „tak jako je *typus* individua rozhodující pro tělesný vývoj a stavbu, stejně tak je rozhodující pro vývoj a stavbu nádorů“ (s. 29). Nádor tvořící chrupavku v žeburu je homologní, nádor tvořící chrupavku ve varleti je heterologní. Homologní nádory jsou podobné prosté hyperplazii, zmnožení buněk, a odpovídají podle Virchowa zhruba nezhoubným nádorům (Virchow, 1859, s. 30). Heterologní nádory lze srovnávat na „škále zhoubnosti“, o dvě oddělené nespojitě kategorie (zhoubné X nezhoubné) se tedy podle Virchowa nejedná (Virchow, 1863, s. 31).

Johannes Müller již roku 1838 považoval nádory za analogní buď normální tkáni, nebo embryonálním strukturám, které ve vývoji normální tkáním předcházejí (Müller, 1838, s. 8). Podle Virchowa je tedy třeba studovat jednotlivé nádory, řadit je do skupin a „slívat skutečnosti o benignitě a malignitě jako u jednotlivých rostlin“ (Virchow, 1863, s. 34).

Virchow se také zabýval příčinami vzniku tumorů – a rozdělil je do tří skupin, příčiny místní (*causa occasionalis*), nastojení (*causa praedisponens*) a všeobecné humorální ustojení (*dyscrasia*). Virchow analyzuje názor starších nauk na současný výskyt velkého množství stejných tumorů na různých místech, který je např. podle zmíněného Rokitanského způsoben generalizovanou poruchou krve. Je-li výskyt nádorů omezen na jeden typ tkáně, může být podle Virchowa příčina v poruše této tkáně, jako příklad uvádí mnohočetné exostózy¹⁴⁷ ve skeletu nebo lipomatózu, výskyt mnohočetných lipomů¹⁴⁸ v podkoží – tyto lipomy, jak si Virchow všiml, jsou složeny ze stejného tuku jako běžná tuková tkáň, ale rostou i u hubených lidí a jejich růst není závislý na „předpokládaném množství tuku v krvi, jako u povšechného tloustnutí“ (Virchow, 1863, s. 39). Příčina zmíněných mnohotných nezhoubných nádorů tedy není podle Virchowa v poruše složení krve (v dyskrasii), ale musí být v dotyčném systému či tkáni. Podobně jako Virchow si všiml i britský chirurg James Paget (1814-1899), že mnohočetné benigní nádory postihují zpravidla jeden typ tkáně (např. kost nebo tuk),

¹⁴⁷ Nezhoubné kostěné výrůstky na kostře.

¹⁴⁸ Nezhoubné nádory tukové tkáně.

zatímco maligní se vyskytují mnohočetně v různých orgánech, např. v játrech a plicích (Paget, 1865, s. 346).

Poruchou složení krve (dyskrasií) nejde však podle Virchowa v žádném případě vysvětlit ani zhoubné afekce, např. syfilis¹⁴⁹ či rakovinu. Virchow si povšiml, jak se stejný nádor jako v prsu objeví po několika měsících v mízních uzlinách v podpaží a až po několika letech se objeví nádor téže morfologie v jiném orgánu. Tento jev zdůvodňuje ještě v roce 1859 v *Cellularpathologie* jako „šíření škodlivých součástí“ (Virchow, 1859, s. 170), či dokonce jako „šíření skrze jisté tekutiny“ (Virchow, 1859, s. 198) – stejně jako jeho současník a přítel Hermann Lebert, viz předchozí kapitolu. Tento názor Virchow později změnil, viz níže. Zároveň si všiml šíření nádoru mízními a krevními cévami. Podobný proces popsal i u nádorů žaludku¹⁵⁰. Dochází tedy k zcela novému závěru: „není tedy jiné domněnky, než přemístění materiální substance z místa jednoho tumoru skrze mízní cévy do blízké uzliny, skrze skutečnou *metastázu*“, podobně jako se šíří krví zánět (Virchow, 1863, s. 42). Virchow popisuje také nádorovou invazi do žil: „nádorová masa vstupuje ve formě výrůstku do lumina cév a přichází v dotyk s krví, podobně jako mezi klky placenty a krví matky¹⁵¹. V takových poměrech je pravděpodobné, že se do krevního oběhu uvolňují částky nádoru, partikule tkáně, *možná buňky*“ (Virchow, 1863, s. 43). Dyskrasie a celkové chřadnutí nemocného vzniká při rozšíření nádoru. U břišních nádorů se metastázy často objevují v játrech, o čemž píše Virchow, že „takové zkušenosti hovoří ve velké míře pro to, že první nádor je zdrojem šíření“ (s. 44). Virchow poprvé popsal šíření nádorového onemocnění tak, jak mu rozumíme dnes.

Virchow soudil, že nádor se šíří podobně jako zánět, např. růže nebo syfilis, dedukcí usoudil nutnou existenci nějaké infekční substance, miasmatu. K šíření nádoru však v jeho práci z roku 1863 již nemá stačit pouhá substance ve smyslu chemické látky či šťávy, ale musí se šířit skrze buňky – názorně to Virchow dokládá na příkladu rozsevu rakoviny po pobřišnici, který nastane jedině u nádorů, které pobřišnici prorůstají, např. ze sliznice střeva či žaludku (s. 54).

Pokud se týká identifikace prvotní příčiny vzniku nádorového onemocnění, popisuje Virchow výskyt nádorů zejména ve vysokém věku, preferenčně v určitých místech, zejména v místech těla vystavených různým škodlivinám (žaludek, pohlavní orgány, ústí tělních otvorů), v místech vleklého zánětu, výskyt dědičných nádorů v rodinách (Virchow, 1863, s. 62, 66, 75, 80)¹⁵². Konstatuje, že v některých orgánech jsou nádory nezvykle časté neúměrně jejich velikosti,¹⁵³ v jiných je nevidáme skoro vůbec¹⁵⁴.

¹⁴⁹ Staří patologové, neznajíce infekční agens, řadili specifické proliferativní záněty, např. tuberkulózu nebo syfilis, mezi nádory.

¹⁵⁰ Typické místo první metastázy nádoru žaludku, mízní uzlina pod klíční kostí, se podnes nazývá Virchowova uzlina.

¹⁵¹ Při vývoji placenty jsou aktivovány podobné geny jako při transformaci normální buňky v nádorovou (Quenby et al., 1998), fúzi buněk cytotroblastu (za vzniku obrovských soubuní syncytiotroblastu) i fúzi některých nádorových buněk provází exprese stejných proteinů – např. syncytinu 1 (Larsson et al., 2008).

¹⁵² Mimochodem, mezi dědičné nádory řadí Virchow i tuberkulózu, o které soudí, že se šíří z otce na syna otcovým semenem (Virchow, 1863), s. 85).

¹⁵³ Jako příklad uvádí vaječník a štítnou žlázu.

¹⁵⁴ Jako příklad uvádí chrupavku.

Nejčastějšími rakovinou postiženými orgány byly ve Virchowově souboru z jeho würrzburského období (1852-1855) žaludek v 35%, děloha v 18%, tlusté střevo v 8%, játra v 7%, obličej a rty v 5% a prs v 4% (Virchow, 1863, s. 82)¹⁵⁵. Sklon k výskytu nádoru je tedy v tkáni, ne v celkových poměrech. Vyhubnutí, chudokrevnost, krvácení a ztráty živin jsou projevem pokročilého nádorového onemocnění – mezi projevy řadí Virchow i nervové a psychické poruchy ve smyslu neuróz. Kriticky se staví k „nadšeným neuropatologům,“ kteří viděli příčinu onemocnění rakovinou v nervovém aparátu či snad v psychických faktorech: „deprimujících morálních vlivech, starostech a trápení, nervových poruchách,“ které, jak píše Virchow, můžeme pozorovat nejčastěji u nemocných s rakovinou žaludku (s. 58-60). Psychosomatický přístup k patogenezi nádorů Virchow zcela vyřazuje, přestože (nebo možná protože) etiologické psychosomatické myšlení vzniká v jeho době právě v Německu.

Jak bylo řečeno, zmiňuje Virchow vliv různých škodlivin a dráždění na vznik nádorů. Vizionářsky předpovídá cosi jako genetický podklad vzniku nádoru: „Jako ji dává semeno vajíčku, tak i dráždění dává tkáni zvláštní kvalitu.“ Dráždění tedy líčí jako jakési „patologické seminium“ (s. 85). Všímá si, že metastázy mají stejné vlastnosti jako primární nádor – např. metastázy kostního nádoru v plicích tvoří kost, metastázy „černého sarkomu“ (dnes maligního melanomu) mají stejnou barvu jako první nádor. Soudí tedy, že „jisté seminium“ přenáší vlastnosti z mateřského nádoru na dceřiný, jako se přenáší vlastnosti z otce na dítě (s. 86): „nyní již víme, že každý nový výrůst pochází z již existující tkáně skrze *proliferaci*.“ Již v *Cellularpathologie* Virchow píše: „usoudilo se, že ve vajíčku je dáno jisté množství tvořivé látky“ (Virchow, 1859, s. 361) a popisuje růst novotvarů buněčným dělením (Virchow, 1859, s. 363).

Toto je v dějinách biologie revoluční prohlášení. Virchow vsadil plně na oba postuláty buněčné teorie a nádory vyložil jako proliferativní lézi, nemoc vzniklou nadměrným buněčným dělením.

Dřívější (mj. Rokitanského) nauku o vzniku nádoru jako sraženiny volného exudátu v tkáni považuje Virchow za „principiální neporozumění“. Na tezi o proliferativní povaze nádorů navazuje Virchow popisem jejich vzniku – nejprve se tkáň zvětšuje, buňky přijímají materiál, pak dojde k dělení jader a zmnožení buněk, objem buněk klesá a počet roste. V tomto stavu jsou buňky indiferentní podobně jako v embryonálním stádiu, kdy se množí oplodněné vajíčko: „budoucí mozek vypadá stejně jako budoucí sval...,“ malé buňky kulatého tvaru s jedním jádrem a jedním jadérkem (Virchow, 1863, s. 89). Virchow líčí patogenetickou řadu dráždění → zánět → reaktivní zbytnění tkáně (hypertrofie) → reaktivní zmnožení buněk (hyperplasie) → nádor →

¹⁵⁵ Ve srovnání s dnešní dobou je nápadné chybění plicní rakoviny, jejíž prudký nárůst po druhé světové válce bývá zdůvodňován všeobecným rozšířením kouření tabáku po první světové válce (Le Fanu, 2001, s. 45). O rakovině prostaty se patologické spisy první poloviny 19. století a starší téměř nezmiňují – patrně jejich makroskopickému oku unikala. Dlouhodobý pokles výskytu rakoviny žaludku v západních zemích, trvající do dnešních dnů, je radostným ne zcela spolehlivě vysvětleným faktem. V úvahu přichází zlepšení životní úrovně a pokles konzumace plesnivých potravin či pokles promořenosti populace bakterií *Helicobacter pylori*, známým rizikovým faktorem rakoviny žaludku, při všeobecném užívání různých antibiotik.

metastáza (s. 80). V této souvislosti uvádí, že nádory vznikají hojně v tkáních s vysokou proliferací aktivitou – v zárodečných vrstvách epitelu, v kostní dřeni; vzácně např. v kosti či chrupavce (s. 91). Souhrnně lze říci, že Virchow nahradil „exsudační“ či „humorální“ teorii nádorů teorií „proliferací“.

V klasifikaci tumorů považuje za klíčové kritérium, zda je tumor „vlastním růstem z těla“ nebo není – nepravé nádory jsou např. cystické¹⁵⁶ „tumory“ či puchýře (s. 119-120). Klasifikace by podle Virchowa měla odrážet klinickou potřebu rozdělení podle zhoubnosti či nezahoubnosti, přičemž dříve popisovanou rovnici o nezahoubnosti a homoplazii či zhoubnosti a heteroplazii vidí jako neudržitelné. Podle Virchowova předchůdce a učitele Johanna Müllera je podmínkou malignity právě „ztráta vlastní tkáně příslušného místa,“ kdy nádor nevzniká přeměnou zdravé tkáně, ale růstem a vmezeřováním struktur nádoru (Müller, 1838, s. 10). I benigní nádory však mohou mít „nejcizotvarnější“ vzhled, např. teratom vaječníku (Virchow, 1863, s. 126).

Virchow tedy zastával názor, že otázku dignity¹⁵⁷ konkrétního tumoru nelze rozhodnout na základě morfoloických kritérií, makroskopických ani mikroskopických. Makroskopicky popisuje dělení nádorů na suché, spíše neškodné, a vlhké, spíše zhoubné (s. 126-128). O spolehlivou klasifikaci se však ani podle Virchowa nejedná. Z hlediska mikroskopie pak dělí tumory na histoidní, organoidní a teratoidní (s. 122).¹⁵⁸

Otázkou, která byla na stole v nádorové patologii 19. století, je otázka existence specifických vlastností rakovinné buňky. Virchow byl v této otázce skeptikem; soudil, že nádory vznikají z vlastních buněk organismu a plně podléhají zákonům jeho fungování – vzpomeňme na teratom s peřím u husy a Virchowovu proklamaci závislosti vzhledu nádoru na *typu individua*. Již ve čtyřicátých letech uveřejnil hned v prvním čísle *Virchows Archiv* text vyjadřující jeho přesvědčení, že nemoc není odchylka zasazená do zdravého organismu, ale jednoduše porušený stav zdraví (Nuland, 2000, s. 455). Pro Virchowovy předchůdce byl nádor cizorodým *de novo* elementem.

Pomineme-li snahu vědců v 19. století postihnout podstatu nádorů takřka „filosoficky“, na empirické úrovni byl zastáncem korelace heterologie (odchylného vzhledu) a malignity zmíněný německo-francouzský klinický patolog Hermann Lebert. Kromě něho popsal mikroskopické známky malignity i Julius Vogel. Téhož názoru byl také Virchowův předchůdce a učitel Johannes Müller, podle něhož je podmínkou malignity právě „ztráta vlastní tkáně příslušného místa,“ kdy nádor nevzniká přeměnou zdravé tkáně, ale růstem a vmezeřováním struktur nádoru (Müller, 1838, s. 10).

Virchow artikuloval nesouhlasnou pozici s Lebertem již v roce 1854: „Ačkoliv nepopírám, že uvedené vlastnosti, zejména velikost jader a jadérek, mohou představovat významné momenty pro diagnózu, přesto se mi jeví jako nemožné, shledat v tom něco specifického“ (Virchow, 1854, s. 9). Sám Lebert tehdy uváděl, že nelze jím popsané znaky malignity nalézt ve všech klinicky jistě maligních nádorech – Virchow tento fakt

¹⁵⁶ Cysta je patologická dutina vyplněná zpravidla tekutinou.

¹⁵⁷ Benignity či malignity.

¹⁵⁸ Histoidní nádor tvoří jeden typ diferencované tkáně. Organoidní nádor má různé složky, např. vazivo a žlázo vývody, čímž připomíná orgán. Teratoidní znamená doslova zrůdě podobný – takový nádor nemá žádná pravidla stavby.

„popperovsky“ interpretuje jako „černé labutě“, tedy, pokud by našel jediný případ malignity bez příslušných cytologických znaků, nelze tyto znaky nazvat specifickými (Bauer, 2004). Již v roce 1847 Virchow ve svém časopise napsal, že nepovažuje rakovinnou buňku za heterologní – každý nádor má analoga v buňkách epitelu, chrupavky nebo v pigmentových buňkách (Virchow, 1847, s. 108).

Podle některých autorů se Virchow vymezoval proti jakékoliv ontologické tendenci v medicíně, tzn. proti existenci specifického chorobného jsočina, které se od těla nemocného člověka podstatně liší a které může být vyděleno jako vlastní biologický druh. V extrémní podobě tuto nauku nacházíme u některých zástupců naturhistorické školy¹⁵⁹ první poloviny 19. století, např. u Karla Wilhelma Starka (1787-1845), jenž nazíral nemoc jako svébytné parazitické bytí (Baum, 2004). Virchow dával mezi ontology a specifisty rovnítko – v obou doktrínách měla být doma libovůle a povrchní spekulace. Hned v prvním článku, který Virchow v roce 1846 publikoval ve svém *Archivu*, vyslovil své přesvědčení, že nemoc není odchylka zasazená do zdravého organismu, ale jednoduše porušený stav zdraví (Nuland, 2000, s. 455). Nemoc, tedy i rakovina, není nic než fyziologický pochod za změněných podmínek.

Virchow říká, že nádor vzniká „z vlastních sil“ a je „tělu vlastní“. Při pohledu ze současnosti je třeba připustit, že má vlastně pravdu – nádor vzniká z našich vlastních buněk za změněných podmínek: při abnormální struktuře genetického kódu. Zároveň však pravdu neměl, neboť právě tato změna genotypu a následně i fenotypu (morfologie, metabolismu) je pro nádorové buňky specifická! Nehledě na to, že se v současné době každým dnem rozšiřuje seznam mutací a chromozomálních zlomů, které mají na svědomí konkrétní typy nádorů, je Virchowovo přesvědčení o neexistenci specifických vlastností nádorové buňky napadnutelné prostou logikou. Nemá-li nádorová buňka žádné specifické vlastnosti, jak se tedy liší od nenádorové buňky? A pokud se od ní neliší, proč tvoří zhoubný nádor? Tuto prostou úvahu Virchow znemožnil svou striktní aplikací deduktivní „popperovské“ metody. Stačil mu jediný nádor, který sestává z morfologicky nerozeznatelných buněk, aby zavrhl koncept specifických vlastností nádorové buňky. Bylo skutečně mimo Virchowovu fantazii představit si v polovině dvacátého století specifické vlastnosti nádorové buňky, které nelze pozorovat světelným mikroskopem?

Pro Virchowa byly patologické novotvary obměnou nebo opakováním typických, fyziologických elementů (Bauer, 2004). Dhom označuje rané Virchowovy postoje k rakovinné buňce jako „antimorfologické“ (Dhom, 2000, s. 123). Jak jsme uvedli výše, Virchow píše o zhoubných nádorech, že jsou *heterologní*, tj. morfologicky se odchylují od tkáně svého vzniku. Ve čtvrtém vydání *Cellularpathologie* z roku 1871 píše, že heterologní jsou nejen maligní, degenerativní nádory, ale vše, co se odchyluje od typu místa (Virchow, 1871, s. 526-527). Zároveň píše, že v úzkém slova smyslu jsou heterologní jen destruktivní nádory (tamtéž, s. 528). Ve čtvrté přednášce o tumorech

¹⁵⁹ Naturhistorická škola měla své těžiště hlavně v prostředí francouzské kliniky, soustředila se na exaktní pozorování chorobných jevů a popisovala reprodukovatelné klinické obrazy, které třídila do tříd, rodů, skupin a druhů. Následně byla více méně filosoficky přiřazována kritéria vzniku choroby, bez přírodovědeckého experimentálního ověření. Nemoci byly chápány jako lokální záležitosti, které se postupem času mohou stát celkovými (Eckart, 2016, s. 9).

z listopadu roku 1862 pak postuluje 4 hlavní kritéria malignity, jsou to 1. lokální progresse tumoru, 2. lokální recidivy po exstirpaci, 3. postižení mízních uzlin, 4. tvorba metastatických ložisek ve vzdálených orgánech (Virchow, 1863, s. 57). Popsané vlastnosti také popisuje pojmovou triádou heterotopie – heterochronie – heterometrie.

Popsaná Virchowova zdánlivá myšlenková inkonsistence je srovnatelná s jinou reálně paradoxní skutečností o zhoubných nádorech. Virchow, jak jsme uvedli, se jí dotkl při své kritice naturhistoriků a naturfilosofů s jejich teorií entozoi – nádorů jako parazitických jsoucen. Paradoxní a zároveň skutečné je, že nádor vzniká z našich buněk, je nám vlastní tkání a zároveň se chová vůči zbytku těla paraziticky. Paradox heterologie – neheterologie je obdobného charakteru. Maligní nádory (podle současných učebnic patologie) budují „heteroplastické“ struktury s hrubými jadernými a celulárními abnormalitami, tak jak nám je popsali Vogel a Lebert¹⁶⁰. Kámen úrazu je v tom, že jaderné atypie nacházíme v terénu dysplazie u prekancerózních, „preinvazivních“ lézí, např. v adenomech tlustého střeva či in situ karcinomu děložního čípku¹⁶¹. A zároveň existují jednoznačně maligní léze, které jaderné a celulární atypie nevykazují¹⁶². Takovou lézí je mimo jiné většina maligních lymfomů či plazmocytom¹⁶³, u nichž sestává nádorový infiltrát z cytologicky nenápadných buněk, které jsou nápadné jen nadměrným množstvím a klonální povahou, což však ve své době Virchow nemohl nijak ověřit.

Problémem tedy není koncept heterologie ve smyslu morfologických vlastností nádorových buněk, problémem je Virchowův požadavek na jejich *specificitu*. Lebert ani Vogel netvrdili, že jimi popsaná velká jádra s atypii a s výraznými nukleoly jsou pro rakovinu *specifická*, tj. že je nalezneme u každého jednotlivého zhoubného nádoru. Navíc, typů nádorů jsou současnou patologií popsány stovky. Jaderné atypie jsou přítomny u většiny maligních lézí, jsou však i u některých zcela benigních¹⁶⁴ a u lézí prekancerózních, neinvazivních (viz výše). Lebert a Vogel pouze popsali, že u některých klinicky jasně maligních tumorů tyto mikroskopické fenomény pozorovali. Virchow pak ve své snaze nacházet přísně vědecky obecně platné zákony došel k závěru čistému z hlediska deduktivní logiky, ale z hlediska praktického využití mikroskopu v diagnostice rozpornému a zavádějícímu. Jediným klíčem ke správné diagnostice je pak systematický popis jednotlivých „druhů“ nádoru, popis a studium opakujících se klinicko-patologických „jednotek“, tedy v posledku naturhistorický, přírodopisecký přístup. Podobně jako při sběru hub či bylin, nemáme k dispozici žádné obecně platné kritérium jedovatosti či jedlosti. To si Virchow dobře uvědomoval (viz výše), neměl však Lebertovu nauku o jaderných atypii kvůli vědecké preciznosti smést ze stolu.

¹⁶⁰ Příkladem je většina karcinomů, např. dlaždicobuněčný karcinom, běžné adenokarcinomy v prostatě, prsu, střevě atd., dále sarkomy i maligní gliové nádory.

¹⁶¹ U těchto afekcí jsou buňky „maligního“ fenotypu přítomny pouze v epitelu, nepřesahují bazální membránu a nerostou invazivně. Hovoříme o dysplazii či intraepiteliální neoplazii, v případě těžké dysplazie o *carcinoma in situ*. Z nich se samozřejmě může časem vyvinout invazivní metastazující nádor (např. Kodet, 2011, s.192-193).

¹⁶² Příkladem je světlobuněčný karcinom ledviny s malými nenápadnými jádry.

¹⁶³ Plazmocytom je maligní nádor z plazmatických buněk, tzn. buněčných potomků B-lymfocytů, jejichž rolí je tvorba protilátek v rámci specifické humorální imunity.

¹⁶⁴ Např. bizarní leiomyom dělohy nebo onkocytom ledviny.

Virchowův antispecificismus a antimorfologismus ho pak v osmdesátých letech nepěkně potrestal, respektive, potrestal spíše německého korunního prince Fridricha Viléma pruského. Korunní princ trpěl od začátku roku 1887 chrapotem, chirurg Ernst von Bergmann stanovil klinicky jasnou diagnózu karcinomu hrtanu a doporučil chirurgické odstranění postižené tkáně. Elitnímu patologovi Virchowovi byly v roce 1887 a na začátku roku 1888 čtyřikrát zaslány bioptické vzorky z nádoru, čtyřikrát popřel diagnózu karcinomu a tvrdil, že se jedná o nezhoubnou bradavici. Princův syn Vilém, budoucí pruský král a německý císař Vilém II., naléhal na operaci, která byla v někdejších podmínkách vysoce riziková. Jeho vlastní matka, korunní princezna Viktorie, v tom pak údajně viděla způsob, jak chce mladý Vilém uspišit svou cestu na německý trůn (Bauer, 2004). Virchow svůj první histologický nález uveřejnil 21. 5. 1887 na zasedání berlínské Lékařské společnosti; pozoroval „hnízda epiteliálních buněk v krycí vrstvě. To není specifická známka rakoviny“ (Virchow in Dhom, 2001, s. 149-150). Jaderných atypii si Virchow nevšiml. Korunní princ nastoupil 9. března 1888 na trůn, po pouhých 99 dnech však 15. července téhož roku zemřel, na rakovinu (Gerlach a Keil, 1988). Polehčující okolností Virchowovi budiž, že i kdyby stanovil správnou diagnózu karcinomu a císař by podstoupil operaci, jeho naděje na dlouhodobé přežití by při tehdejší situaci terapeutického nihilismu v onkologii nebyly velké.

Virchow byl nepochybně tím, kdo udeřil hřebíček na hlavičku a nádorová onemocnění správně zasadil do kontextu buněčného chápání živé přírody, tedy, nádory jako útvary těla vlastní, autonomní, vznikající „z vlastních sil“ a parazitické zároveň. Kromě chyby v diagnóze nádoru pruského prince byl Virchow ve svém pozdějším období oprávněně kritizován za svůj názor, že rakovina (karcinom) vzniká z buněk pojiva a nikoliv z epitelu. Zastánci epiteliálního původu rakoviny byli Virchowův kolega Wilhelm Waldeyer (1836-1921) a žák Edwin Klebs¹⁶⁵ (1834-1913) nebo erlangenský chirurg Karl Thiersch (1822-1895). Jak bylo uvedeno, Virchow přirovnával nádory z hlediska nutného přístupu k rostlinám: „Chorobné nádory se chovají jako rostliny. Nestačí zjistit, že rostlina patří mezi lilkovité, ani že se jedná o lilek; její jedovatost je jasná až poté co prokážeme, o který druh lilku jde. Úplně stejné je to s karcinomy a sarkomy“ (Virchow 1888 in Bauer, 2004). Z dnešního pohledu má Virchow opět pravdu, klíčové je, že napsal „karcinomy i sarkomy“. Spor o pojivový nebo epiteliální původ rakoviny je z dnešního pohledu bezpředmětný, dokud se přesně nevymezí obsah pojmu „rakovina“ či „karcinom“. Pokud se jedná o jakýkoliv zhoubný nádor, může být jakéhokoliv histogenetického původu. Dnešní patologie pak nazývá zhoubné nádory z epitelu jako karcinomy a zhoubné nádory z pojiva jako sarkomy. Toto přesné vymezení nebylo v 19. století učiněno; laicky pak lze karcinomy i sarkomy označit jako rakovinu. Zhoubný nádor, rakovina, tedy může vycházet jak z epitelu tak z mesenchymu.

Rudolf Virchow, „papež německé medicíny“, je objektem nepřeborného množství oslavných článků a životopisů. Jeden z Virchowových žáků, Carl Ludwig Schleich, lékař a spisovatel, ve své poněkud bombasticko-sentimentální próze píše: „Byl okem orla, jež

¹⁶⁵ Edwin Klebs působil svého času v Praze a byl přednostou německého ústavu patologie po rozdělení Karlo-Ferdinandovy univerzity na českou a německou (Šteiner, 2015, s. 27-28).

nahlíželo hluboko do nejskrytějších reakcí nemocného organismu a stopovalo šedavé otisky pařátů smrti a nemocí rozkvetlými poli života... Nepolevil nikdy ve svém úsilí vypátrat draka nemoci i v té nejvzdálenější jeskyni. A je jeho nezapomenutelným úspěchem, že jej sledoval až do nejzazšího útočiště, jež se ztrácelo v jeskynní mozaice organismu, v buňkách“ (Schleich in Nuland, 2001, s. 474). Historik Nuland, bez kterého by hrozila tato půvabná hagiografie velkého patologa upadnout v zapomnění, zdůrazňuje, že skutečný význam Virchowova přínosu je v odhalení choroby jako výsledku narušené *funkce* buněk, nikoliv jejich morfologie. Narušený vzhled buněk má být pouze klíčem k odhalení narušené fyziologie. Problémem tedy podle Virchowa nemá být, jak nemocné buňky vypadají, ale jak (ne)fungují (Nuland, 2001, s. 474).

V tomto odklonu od morfologie k fyziologii můžeme ale spatřovat v případě nádorů kámen úrazu. Ačkoliv to Virchow popíral, naprostá většina nádorů se skutečně od normální tkáně přinejmenším na mikroskopické úrovni odlišuje, pokud ne na úrovni jedné buňky, pak na úrovni histologické struktury tkáně. Neexistuje nádorové onemocnění, které by zanechávalo lidské tkáně strukturně přiměřené. K tomu lze oprávněně namítat, že z pohledu dnešní medicíny je morfologicky patrná nádorová proliferace pouze projevem změn genomu, tedy v podstatě narušené replikační funkce buňky. Diskusi o tom, zda je genetická mutace morfologickou (odlišný vzhled „řetízku korálků“ DNA) nebo funkční (odchylné složení kyseliny produkuje abnormální proteiny) odchylkou zde nebudeme rozvíjet, protože pro sledování vývoje a praktických konsekvencí nádorového paradigmatu by byla neplodná. Z praktického pohledu je nádorové onemocnění poruchou funkce i morfologie zároveň – většinou strukturně odchylné buňky se nadměrně dělí.

Pro praktické chápání povahy tumoru je klíčové právě pochopení této provázanosti a odchylné struktury a funkce. Ustanovení současného nádorového paradigmatu je tedy podmíněno poznatkami „cellularistů“, které vyvrcholily v díle Rudolfa Virchowa¹⁶⁶, jehož tezí je, že celá živá příroda vzniká dělením prapůvodní buňky; a mikroskopiků připisujících rakovinným buňkám specifický vzhled – tato tendence vrcholí v práci Hermanna Leberta. Pro teoretické chápání i praktickou diagnostiku mikroskopem je pak klíčová syntéza obou původně opozičních proudů. Omyl, kterého se dopustil Virchow při určování povahy nádoru korunního prince, jsme viděli; byl zapříčiněn právě tím, že Virchow vybral z obou přístupů k jednomu fenoménu pouze jeden a dotáhl ho do extrému.

Komplexní hodnocení osobnosti a přínosu Rudolfa Virchowa je samozřejmě kladné, životopisy s oblibou popisují šíři jeho aktivit a velký rozsah zásluh v různých polích lidského snažení. Kromě příhody s korunním princem, kterého by však ani správná bioptická diagnóza pravděpodobně nezachránila, vytykají historikové Virchowovi nejen určitou neskromnost, ale zejména ne zcela jednoznačnou původnost jeho poznatků.

¹⁶⁶ Prvním autorem buněčné teorie v úzkém slova smyslu a výroku *Omnis cellula e cellula* je, jak bylo zmíněno v kapitole o Müllerovi, François Vincent Raspail (1794-1878), jehož poznatky z dvacátých let 19. století však upadly v zapomnění a tradice připisuje prvenství Virchowovi.

Pokud se týká objevu buněčné teorie v úzkém slova smyslu a popisu nádoru jako masy excesivně se dělících buněk, Virchowovým úzkým spolupracovníkem byl jiný Müllerův žák a talentovaný vědec Robert Remak (1815-1865). Remak pocházel ze židovské kupecké rodiny, v klimatu pruského antisemitismu však nikdy nezískal místo na univerzitě a také jeho publikační možnosti byly omezené; nesčetná pozorování na poli histologie a neurologie učinil a zapsal pouze soukromě (Porter, 2013, s. 369). Remak odmítl Schwannovu teorii o vzniku buněk z amorfního blastému; pokud se týká nádorů, ve svém raném období zastával teorii o jejich parazitické povaze. Není známo, kdy se Remak poprvé setkal s Virchowem, jistě spolu pítvali v letech 1843-1846 v Charité. Oba se účastnili revoluce 1848 na straně liberálů, po odsunutí Virchowa do Würzburgu se Remak oženil a oba učenci si dopisovali. O platnosti Schwannovy teorie Remak pochyboval od čtyřicátých let 19. století, své pozorování dělení buněk zvířecích embryí publikoval v roce 1852 v práci *Ueber extracellulare Entstehung thierischer Zellen und über Vermehrung derselben durch Theilung*. Tento poznatek pak rozšířil na všechny fyziologické i patologické procesy; pojetí nádorů jako dělících se buněk se tedy nabízí. Roku 1854 Remak publikuje svůj *Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der krebshaften Geschwülste* (Dhom, 2001, s. 105-107). Podle některých pramenů objevil Remak buněčné dělení roku 1851 a Virchow toto pozorování pouze zobecnil a zpopularizoval (Weindling, 1989, s. 38). Kromě toho se Remak podílel na Virchowově objevu akutní leukémie v roce 1847. Na rozdíl od výše zmíněného současníka Bennetta¹⁶⁷ však Remak s Virchowem neinterpretovali zvýšené množství bílých krvinek v krvi jako hnisání, ale jako chorobu *sui generis*. Remak a někteří historici Virchowovi právem vytkli, že Remaka ve své *Cellularpathologie* vůbec nezmínil a jeho práce neocitoval. Vedoucím nově zřízeného ordinariátu patologie v Charité se v roce 1856 stává Virchow a ne Remak (Dhom, 2001, s. 107-108). Vlivem smůly a dobového antisemitismu tak Robert Remak, který učinil řadu objevů v amatérských podmínkách, zůstává nedoceněnou osobností dějin medicíny.

3.3.5.3. Virchowovi současníci, názoroví oponenti

Vydělení nádorů jako svébytné skupiny chorob ve Virchowově době nebylo v žádném případě samozřejmé – na závěr kapitoly o Virchowovi uvedeme příklady několika jeho názorových oponentů, kteří zastávali konzervativnější pohled. Tito lékaři a badatelé žili a působili před Virchowem nebo současně s ním, jejich nauka však po linii vývoje paradigmatu, tak jak se ji snažím popsat, nevedla. Pro většinu z nich je typický vědomý nebo nevědomý odkaz na humoralismus.

Např. slavný francouzský lékař a válečný chirurg z napoleonských válek François-Victor-Joseph Broussais (1772-1838) viděl tumory jako formu chronického zánětu a kategorii nádoru chtěl úplně zrušit (Broussais, 1822, s. 28, 31). Ač zánět a nádor

¹⁶⁷ Bennett vydal svůj článek *Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver: In which Death Took Place from Suppuration of the Blood* již v roce 1845. Už z názvu je jasné, že se jedná o popis akutní myeloidní leukémie, jen interpretace záplavy bílých krvinek jako „zhnisání“ (*Suppuration*) je nesprávná (Dhom, 2001, s. 28).

rozhodně není totéž, Virchow o jejich vztahu dobře věděl a uzavírá, že vleklý zánět potencuje vznik nádorů, ale nádor je něco docela jiného (Virchow, 1863, s. 36). Broussais byl skalním zastáncem a průkopníkem lokalismu; choroby chtěl třídit podle lézí postižených orgánů a ne podle symptomů. V tom si s Virchowem rozuměli (Dhom, 2001, s. 8). Možná je to právě extrémní a často ad absurdum dovedený Broussaisův lokalismus, který mu bránil představit si nádory jinak než jako systémovou poruchu interpretovanou humoralisticky – možná proto považoval nádory za lokální chronický zánět.

Naopak ryším humoralistou antického stříhu, proti kterému se Virchow vymezoval, byl italský anatom a Morgagniho žák Antonio Scarpa (1752-1832), který popsal ukládání škodlivých látek, vylučovaných nádorem, díky nimž hrozí po exstirpaci prvního nádoru objevení stejného nádoru na jiném místě i po mnoha letech zdánlivého zdraví (Scarpa, 1821, s. 17). Tohoto jevu si všimli již hippokratovci, kteří soudili, že příčina je v humorálním složení těla, protože recidivující nádor nemohl být „tentýž“ jako první nádor, když byl tento již exstirpován – tedy „krev byla nucena vybrat si jiný orgán pro zlé šťávy“.

Jedním z nejvýznamnějších francouzských histologů byl Jean Baptiste Cruveilhier (1791-1874). Kromě na svou dobu nebývale obrazově kvalitních patologických atlasů publikoval i spisy o obecné patologii, ve kterých se snažil uspořádat všechny jevy do jednoho řádu podle obecně-patologických principů; přičemž zůstával přesvědčeným humoralistou. Tomu odpovídá i jeho výklad nádorů, které mají vznikat z „*jus cancéreux*“. Primárním sídlem nádoru má být tedy podle Cruveilhiera v žilách či kapilárách, odkud se mohou dostat do jakékoliv části těla (Dhom, 2001, s. 23).

Humoralismus zastávali i jiní významní představitelé francouzské medicíny, například slavný patolog Gabriel Andral (1797-1876), který označil rakovinu za „*poruchu sekrece a výživy*“. Její hmoty pak chápal jako vysrážený fibrin pocházející z krevního řečiště, podobně jako jeho současník a Virchowův předchůdce Julius Vogel. Broussaisův lokalismus s Andralovou teorií formace rakoviny z krve kombinoval patologický anatom Johann Georg Christian Friedrich Lobstein (1777-1835) ze Štrasburku. Za zdroj rakovinných afekcí považoval „plastickou lymfu“, která pod vlivem úchylné vitální či plastické síly koagulovala a dávala vzniknout „heterologním útvarům“ (Triolo, 1965).

Kontroverzní nauku prezentoval také anglický patolog a chirurg John Simon (1816-1904). Ten chápal rakovinné nádory jako žlázy, které podobně jako ledviny či játra vylučují škodliviny, poté co zvrhedovatí a produkují sekrety na povrchu těla či sliznic; takto čistí krev a byly by tak vlastně žádoucím jevem. Po odstranění nádoru si tělo vytvoří jiný (Simon, 1852, s. 116, 117). S tím Virchow zásadně nesouhlasil, nebezpečí neviděl v otravě krve, ale v přetrvání mikroskopických částek nádoru v těle nemocného, z těchto částek časem vyrostly nové nádory. Rovněž popisuje tenké výběžky nádoru do zdravé tkáně, které mohou po vynětí tumoru v těle nemocného zůstat a stát se zdrojem recidivy onemocnění (Virchow, 1863, s. 44).

Již svými současníky uznávaným velikánem, který však stál mimo proud vývoje nádorového paradigmatu, byl český rodák Carl Freiherr von Rokitansky (1804-1878), přednosta patologického ústavu v Allgemeines Krankenhaus ve Vídni. Narodil se v roce 1804 v Hradci Králové v rodině okresního komisaře, medicínu studoval na Karlo-Ferdinandově univerzitě v Praze v letech 1821-1824, za studií se setkal např. s Bernardem Bolzanem či Janem Evangelistou Purkyně. Roku 1824 přesídlil do Vídně, doktorát medicíny zde získal roku 1828. Zájem o anatomii a vlastní pozorování ho přivedl do vídeňské Všeobecné nemocnice na místo asistenta v ústavu patologické anatomie, který od roku 1834 vedl. Roku 1844 se stal řádným profesorem. Byl jedním z největších znalců pitevní diagnostiky a makroskopické patologie, rozvinul a standardizoval pitevní techniku, za dobu 45 let své kariéry údajně provedl okolo 60 000 pitev (Porter, 2013, s. 353). Popsal mimo jiné řadu srdečních vad, mechanismus kornatění tepen, různé typy zápalu plic a celou řadu vrozených vad. Rokitansky kladl velký důraz na patologickou anatomii a na provádění pitev, které se měly stát zdrojem všech medicínských znalostí a klíčem k samotné léčbě. Po vzoru tehdejší Paříže zreformoval, mj. spolu s českým internistou Josefem Škodou (1805-1881), výuku medicíny na vídeňské univerzitě a zavedl povinné vyučování patologické anatomie. Kromě patologie byl Rokitansky v pozdějším věku činný též politicky a filosoficky, byl rektorem vídeňské univerzity i prezidentem Vídeňské lékařské společnosti, Antropologické společnosti i Císařské akademie věd. Roku 1874 byl povýšen do šlechtického stavu. Ve filosofii, na rozdíl od vlastních medicínských výzkumů, čistý materialismus odmítal, zabýval se též otázkami etiky medicíny a lékařského výzkumu (Rumpler et al., 2005).

Ač byl mikroskop v jeho době známým a rozšířeným přístrojem, Rokitansky získal mikroskop spolu se Škodou na cestě do Paříže až v roce 1842 (Sedivy, 2001, s. 17), tedy v roce prvního vydání své velké učebnice *Handbuch der pathologischen Anatomie*. To mohlo být příčinou, proč jinak plodný vědec v dynamické době zůstal stranou vývoje principů poznání o nádorech. Rokitansky praví, že novotvar se vkládá mezi elementární struktury tkáně, tedy infiltruje, „ohraničuje-li se od periferie, vzniká individualizovaná, samostatná patkáň (*Aftermasse*) – nádor“ (Rokitansky, 1846, s. 126). Zhoubným nádorům připisuje tendenci „vtáhnout okolní tkáně do své tkáňotvorné sféry“ (*in ihre Bildungssphäre zu ziehen*) a přeměnit je „v sebe, ve svou bytnost“ (*in ihre Wesenheit umzuwandeln*). Tkáně některých lidí mají mít již samy v sobě přítomny skryté odchylky v chemickém složení, které vedou ke vzniku chorobných novotvarů. Tyto odchylky nazývá „primitivní anomálie blastému“ (Rokitansky, 1846, s. 140). Příčinou mnohočetného výskytu nádorů podobné struktury v různých orgánech je ona „primitivní anomálie blastému“, analogická či spojená se systémovou „dyskrsií“, tj. rozladou chemického složení organismu, krve a tělních tekutin. Celková sešlost u nemocných s rakovinou (i tuberkulózou) je pak rovněž důsledek dyskrsie, nikoliv velkého množství nádorů. Jedná se samozřejmě o metastatický rozsev zhoubného nádoru, sešlost nemocného chápeme dnes, stejně jako Virchow, jako následek

nádorového rozsevu¹⁶⁸. V Rokitanského spise je uveden příklad bíle zbarveného nádoru jater, v jehož okolí jaterní tkáň bledne a „jaterní buňky se stávají buňkami karcinomu“ (Rokitansky, 1846, s. 345).

Rokitansky patří v tradicích dějin medicíny za velikána, neúnavného systematika, který dal nosologii řád a nemoci setřídil na základě pozorovatelných a hmatatelných změn při pitvě zemřelého v korelaci s klinickým nálezem zaživa. Historici hovoří o „trojhvězdí“ Rokitanského, Škody a dermatologa Ferdinanda von Hebra, kteří ustavili tzv. druhou vídeňskou školu (Sedivy, 2001, s. 9), jež vymanila medicínu z filosofických základů a uvedla ji do empirické vědy. Za toto své snažení si vysloužili kritiku naturfilosoficky orientovaných filosofů (Sedivy, 2001, s. 16). Tato tradice medicínské historie je v ostrém kontrastu s Rokitanského výkladem rakoviny. Rokitansky totiž ještě ve 40. letech 19. století, poté, co jeho bývalý učitel z pražské univerzity Purkyně prezentoval roku 1837 objev buňky na sjezdu německých přírodovědců (Rokyta, 2011), poté, co Schwann a Schleiden postulovali buněčnou teorii, interpretoval příčinu nádorů humorálně. Jak bylo uvedeno v této kapitole, dokonce se snažil skloubit humorální výklad s mikroskopickým pozorováním („buňky jater se stávají buňkami karcinomu“). V době revoluce v biologii tak v otázce nádorové biologie zůstával „humorálním dinosaurem“ téměř sto let po publikaci prvních postřehů o lokálním charakteru nádorových onemocnění. Rokitansky tak slouží jako doklad, jak silná může být tradice a předpoklady v hlavách badatelů, kteří pak stůj co stůj šroubují školní nauku na jakékoliv pozorování. Na Rokitanského obranu je třeba říci, že v úsvitu buněčné teorie nebylo zdaleka samozřejmé virchowovské *omnis cellula e cellula*, ale např. Schwann ještě ve 40. letech řešil problém, zda a jak mohou buňky vznikat z „bezbuň“. Proč by se pak nemohly hepatocyty měnit v buňky karcinomu?

Příčina Rokitanského omylu je podle mého názoru v jeho metodické neadekvátnosti patologického výzkumu. Jak bylo uvedeno, něco mikroskopoval, ale drobnohledné analýzy nemiloval a nepodřizoval jim ani klasifikaci ani interpretaci chorobných nálezů. Na mikroskop vsadil ve stejné době Virchow – a ustavil nauku, která řídí medicínskou praxi s úspěchem podnes.

Za to, že až do poloviny 19. století zastával evidentně zastaralou *Krasenlehre*, si Rokitansky vysloužil tvrdou kritiku právě od Virchowa, v nových vydáních svých učebnic se pak odkazům na humorální patologii vyhýbal. Sám Virchow pak Rokitanského nosologickou klasifikaci ocenil a nazval bývalého oponenta „Linnéem patologické anatomie“ (Sedivy, 2001, s. 24).

¹⁶⁸ Vyhubnutí provázející zhoubné nádory, nádorová kachexie, byla popsána již v antice. Její incidence kolísá mezi 31% nemocných s non-hodgkinskými lymfomy a 87% nemocných s karcinomem žaludku. Jedná se o ztrátu nejen tukové tkáně, ale také svalové hmoty. Kromě polykacích a trávicích obtíží doprovázejících nádory hlavy, krku a trávicího traktu není její patofyziologie beze zbytku objasněna. Hlavní role je připisována chronickému zánětu, který přítomnost maligních buněk v těle vyvolává. Jako nádorové působky vyvolávající odbourávání svalových bílkovin byly popsány např. myostatin nebo glykoprotein PIF, *proteolysis-inducing factor*. Katabolismus svalů i tukové tkáně vyvolávají např. zánětlivé cytokiny TNF (*tumor necrosis factor*) nebo interleukin-6. V nedávné době byl popsán mj. také ZAG (*zinc-alpha2-glycoprotein*), který vyvolává odbourávání tuků a je prokazatelný ve vysokém množství u nemocných s maligním onemocněním (Mendes et al., 2015).

3.3.5.4. Virchowovy sociální paralely

Zcela na závěr kapitoly o Virchowovi zmiňme jeho myšlenku, že společnost je organismus, který sestává z jedinců-občanů tak, jako se skládá živočich nebo rostlina z individuálních buněk. Každá buňka zastává v těle určitou roli, která slouží účelu celku; buňka tak v podstatě vede dvojí život: sama za sebe a ve službách celého organismu. Tato analogie nepřekvapí u liberálního politika, který propagoval účast občanů na rozhodování o celku-státu. Virchow napsal ve své nejslavnější knize, v *Cellularpathologie*: „Každý živočich se jeví být sumou vitálních jednotek, z nichž každá plně nese povahu života. Charakter a jednotu života nelze nalézt v určitém bodě vyšší organizace, např. v lidském mozku, nýbrž pouze v určitém, konstantně se opakujícím uspořádání, které nese každý jednotlivý element. Z toho vyplývá, že uspořádání většího těla vždy spočívá ve svého druhu společenském uspořádání, v uspořádání sociálním, kde je masa jednotlivých existencí odkázaná jedna na druhou, tak, že každý element zastává svou zvláštní činnost“ (Virchow, 1859, s. 12-13).

3.4. STRUČNÝ PŘEHLED VÝVOJE ONKOLOGIE PO VIRCHOWOVI

Kromě bouřlivého vývoje léčby ve 20. století, který zásadně snížil úmrtnost nádorových onemocnění, dochází po Virchowovi také ke zpřesňování celulárního paradigmatu. Virchow, jak je uvedeno v příslušné kapitole, viděl podstatu nádorového bujení ve vystupňované *hyperplasii*, v nadměrném množení nádorových buněk, které nejsou zevními parazity, ale vlastními buňkami těla. K tomuto nadměrnému dělení pak podle Virchowa vede chronický zánět. Vnitřní příčinu vzniku nádoru však neodhalil. Základní výzkum v tomto směru se ubíral ruku v ruce s obecným pokrokem v biologii, kde se dostává ke slovu cytogenetika zkoumající morfologii a funkci buněčného jádra, darwinismus a konečně mendelovská dědičnost. Poznatky relevantní v chápání nádorů jsou pak jistě ne náhodou často plodem práce Virchowových asistentů a žáků. Na rozdíl od rozvoje protinádorové radioterapie a chemoterapie se zásadní objevy na poli teoretického výzkumu neodehrávají ve Spojených státech, ale v německojazyčném prostoru do první světové války.

3.4.1. WALTHER FLEMMING

Rakušan Walther Flemming (1843-1905), v době svých klíčových objevů, použil anilinu k obarvení jaderných struktur v buňce, které nazval *chromatin*¹⁶⁹, jejich vzhled pak popsal a zakreslil jako zmršť vláken či stužek. Pracoval s buňkami mloka, axolotla, savčích embryí a česneku, popsal detailně pozici a posuny těchto vláken v jednotlivých fázích mitózy¹⁷⁰ (Flemming, 1880). Tato tělíška barvící se anilinem nazval v roce 1888 německý anatom Wilhelm Waldeyer (1836-1921) *chromosomy*. Flemming však těmto modrým tělíškům nepřipsal žádnou další funkci. V sedmdesátých letech 19. století, kdy

¹⁶⁹ Z řeckého *chróma* = barva.

¹⁷⁰ Autorem slova *mitóza*, pocházejícího z řeckého *mitos*, vlákno, je také Walther Flemming (Sapp, 2015, s. 149).

Flemming učinil své zásadní objevy, působil na univerzitě v Praze (Mukherjee, 2015, s. 302).

3.4.2. DAVID PAUL VON HANSEMANN

Pruský patolog David Paul von Hansemann (1858-1920) pocházel z bankéřské rodiny a narodil se v roce, kdy světlo světa spatřila Virchowova revoluční *Cellularpathologie*. Hansemann studoval medicínu v Berlíně, v Kielu a v Lipsku. V roce 1890, během své vojenské služby, byl asistentem na patologii u Virchowa. Zde učinil své zásadní objevy a přispěl k vývoji teorie vzniku nádorů, zásadní prací je článek *Über asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung* z roku 1890.

Hansemann konal to, co dnešní patolog – mikroskopoval a hodnotil operační preparáty. V buňkách karcinomů pak pozoroval asymetrické mitózy a nestálý obsah chromatinu v buněčných jádrech. Soudil, že chromatin je nanejvýš důležitý pro dědičnost specifických vlastností buňky. Viděl nerovnoměrné rozdělení chromatinu mezi dceřiné buňky při mitóze a také atypické mitózy multipolární. Asymetrické dělení podle Hansemanna znamenalo změnu diferenciaci buňky, změnu energie a směru růstu. Hansemann poprvé použil slova *anaplazie* a *dediferenciace*, tj. ztráta diferencovaného charakteru výchozí mateřské tkáně (Dhom, 2001, s. 179).

Hansemannův autoritativní učitel Virchow trval na nesespecifickém charakteru nádorové buňky a chtěl veškeré choroby popisovat jako fyziologický proces ve změněných podmínkách. Možná právě proto Hansemann neuvažoval o buňce principiálně nové, ale hledá odlišnost nádorové buňky od zdravé – tou odlišností je právě počet a struktura chromozomů, redukce specializace a větší autonomie. Prototypem byla Hansemannovi oogenze, vznik vajíčka redukčním dělením z oogonie, která je morfologicky méně specializovaná a má dvojnásobný počet chromozomů než oocyt. Oocyt pak Hansemannovi připomínal nádorovou buňku také velkou životaschopností, díky které může sám přežít celé dny v děložní dutině (Bignold et al., 2009). V roce 1902 ve spise *Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste* pak nastiňuje korelaci míry dediferenciace a agresivity tumoru, tedy dnešního gradingu, rozdělení na nádory dobře a nízké diferencované (Hajdu, 2012b).

David Paul von Hansemann zůstává přes velikou originalitu, logiku a význam své práce v dnešní době polozapomenutý. Prvenství v teorii vztahu mezi strukturou chromozomů a vlastností buňky pak historická tradice zpravidla připisuje jeho krajanovi Theodoru Boverimu.

3.4.3. THEODOR BOVERI

Funkci chromozomů správně určil německý zoolog Theodor Boveri (1862-1915), zabývající se převážně mořskou zoologií, na vrcholu své kariéry působil, podobně jako Virchow, Kölliker či Haeckel, na universitě ve Würzburgu. Boveri si povšiml druhové specifity počtu těchto *chromosomů*; člověk jich má čtyřicet šest, mořský ježek třicet šest. Boveri v roce 1902 publikoval své pozorování, že pro normální vývoj oplozeného vajíčka mořské ježovky je nezbytný každý z šestatřiceti chromozomů. Téhož roku dospěl

k podobným výsledkům také Walter Sutton (1877-1916), který prokázal nezaměnitelnost každého z jedenácti chromozomů u sarančete (Sapp, 2015, s. 150).

Klíčové pochopení vztahu mezi nadměrnou proliferací nádorů a chromozomálními abnormalitami je také dílo Theodora Boveriho. Svou teorii vysvětluje v krátkém spise *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren* z roku 1914 (Boveri, 2008, orig. 1914). Boveri nebyl lékař, ale přírodovědec, ve svém výkladu vychází z experimentů s oplodňováním vajíček mořských ježovek. Chemickou cestou rozrušil *zona pellucida* ježovčích vajíček a umožnil tak jejich oplodnění dvěma spermii za vzniku triploidních zygot. Posléze si pod mikroskopem všiml, v kolik buněk se tento abnormálně oplodněný oocyt rozdělí – zaznamenal pak dělení na čtyři, na tři a na dvě dceřiné buňky malého ježovčího embrya. Spočítal, že nejvíce normálně se vyvíjejících embryí bylo mezi zárodky, které si triploidní sadu chromozomů rozpůlily, mezi nimi také bylo nejméně defektních embryí. Nejvíce defektních a nejméně normálních embryí pak pozoroval mezi zárodky, které se rozdělily na čtyři dceřiné buňky. Vysvětloval to tím, že s nejmenší pravděpodobností získaly kompletní sadu životně důležitých chromozomů.

Tyto experimenty ho vedly k závěru, že existují obecné vlastnosti společné všem chromozomům a speciální vlastnosti, které mají jen některé. Boveri předpokládá, že dědičné vlastnosti, „o kterých nás učil Mendel“, píše doslova, jsou pak lokalizovány na chromozomech. Specifické segmenty chromozomů se podle Boveriho mají účastnit ve všech buněčných pochodech, ať už se týkají procesů, které jsou zjevné jen při kooperaci většího množství buněk (jako příklad uvádí tvar jater), nebo determinují složky cytoplazmy jednotlivých buněk, např. různé pigmenty a sekrety.

Souvislost s tumory Boveri hledá s odkazem na práci von Hansemanna, který popsal asymetrické dělení a morfologické odchylky chromozomů v nádorových buňkách. Boveriho úvaha je brilantní a bez empirické opory správně předvídá směr vývoje vědeckého poznání v nádorové genetice. Bez ohledu na příčinu vzniku, vykládá různé možné scénáře, jak může vzniknout nádor v důsledku chromozomálních abnormalit. Vrací se k ježovkám. Buď ztratily nádorové buňky během asymetrického buněčného dělení chromozomy, které jsou zodpovědné za specifický mechanismus tlumící buněčné dělení, případně podmiňující dělení přítomností nějakého speciálního zevního stimulu. Jsou-li tyto inhibiční chromozomy odstraněny, buňky se dělí nezávisle na zevních vlivech. Jinou možností, kterou myslí Boveri, je pak situace, kdy buňka během asymetrického dělení získá větší množství chromozomů stimulujících buněčné dělení – a divoká populace buněk – nádor – je na světě. Různé množství nabytých stimulačních chromozomů pak odpovídá různému stupni agresivity nádoru. Benigním nádorům pak připisuje spíše ztrátu inhibičních chromozomů, maligním zisk stimulačních.

Popsaná Boveriho hypotéza, podle jeho slov, stojí na předpokladu, že „složení chromatinu“ ovlivňuje chování a život buňky, a to nezávisle na příčině, která odchylku složení chromatinu vyvolá. Nemusí to být jen abnormální mitóza, která vyvolá „tumorigenní kompozici chromatinu“ – ta může být dědičná, vyvolaná destrukcí určitých

chromozomů intracelulárními parazity nebo zevními vlivy, např. mechanicky, chemikáliemi nebo paprsky X (Boveri, 2008, orig. 1914).

Čtenáři, který čte o sto let později Boveriho teorii vzniku nádorů, kterému připisuje jednotnou vnitřní příčinu, se jeho text jeví jako famózní úvaha. Boveri byl zoolog a nádory sám nejspíše nemikroskopoval. Bystrou logickou úvahou dospěl prakticky k týmž závěrům, jako molekulární genetika během století po něm. Pochopitelně, Boveri neznal chemickou povahu dědičné informace, strukturu DNA, objevenou téměř o půlstoletí později Crickem a Watsonem, nepočítal tedy s monogenními mutacemi genomu a uvažoval pouze na úrovni celých chromozomů. Přesto je jeho odhad existence prvků dědičnosti, ať už vláken nebo sekvencí bazí, které regulují buněčnou proliferaci a její závislost na zevních stimulech, trefou do černého. Stejně tak udeřil hřebík na hlavičku svými myšlenými příčinami chromozomálních odchylek – nitrobuněční paraziti (viry), dědičnost i zevní faktory (např. chemikálie či ionizující záření) byli později prokázány jako mutageny a kancerogeny.

Boveri situuje nevratné poškození, které vede k přeměně zdravé buňky v nádorovou do buněčného jádra – poškození cytoplazmy pozoroval jako v principu vratné. Úvahou se Boveri dostává ke stejnému zjištění jako Virchow – nádor vzniká původně z jediné buňky, jejíž buněční potomci dědí nevratné poškození jádra. Takto vysvětluje Boveri i starými patologi pozorovaný fakt, že nádory vznikají predilekčně v místech chronické iritace a zánětu – zvýšená míra buněčné proliferace v rámci regenerujících procesů pak vede ke zvýšené pravděpodobnosti asymetrického buněčného dělení. Boveri pak popsal vliv různých otřesů nebo změn teploty na zvýšení výskytu asymetrických mitóz u ježovek. Tyto poznatky převádí do onkologie – karcinom vzniká ve žlučníku, ve kterém jsou kameny, polykání horké rýže Číňany vede ke vzniku karcinomu jícnu. Také si všímá vysokého výskytu nádorů u lidí nakažených různými motolicemi (*Distomum haematobium*¹⁷¹) a u kuřáků dýmek. Dále si všímá dědičné zvýšené náchylnosti k nádorovým onemocněním – jako příklad uvádí *Xeroderma pigmentosum*¹⁷², zmíněné v kapitole o molekulární podstatě vzniku nádorů v pojetí dnešní biologie. Boveri správně poznamenává, že záření, konkrétně paprsky X, mohou nádor zničit (tj. vyléčit) i způsobit – oboje skrze poškození jaderných struktur.

Boveri přirovnává nádor k embryu mořského ježka – vznikají z jediné buňky, jejich buňky jsou morfologicky a funkčně nediferencované, nekohezivní a mají dobrou schopnost migrace po těle – migrace améboidních elementů je pak nutnou součástí některých kroků embryogeneze stejně jako metastazování. Podle Boveriho je v buňkách normálních tkání zachován vždy stejný počet chromozomů u jednoho biologického druhu, ale liší se jejich vzhled, některé jsou „atrofické“, píše Boveri; tím vysvětluje různý vzhled a funkční specializaci různých tkání. *Per analogiam* usuzuje na

¹⁷¹ Dnes *Schistosoma haematobium*, infekce touto motolicí je v Africe významnou příčinou vzniku karcinomu močového měchýře. Jev jako první popsal britský patolog Reginald Harrison (1838-1908) u Egyptanů (Harrison, 1889).

¹⁷² *Xeroderma pigmentosum* je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, kdy běžná expozice slunečnímu záření vyvolá v kůži postižených osob přednádorové dysplastické změny charakteru solární keratózy a mnohočetný vznik maligních kožních nádorů (Black, 2016).

nádory, u nichž přepokládá změny jaderných struktur, které vedou ke změně vzhledu nádorových buněk tak, že mohou připomínat jinou tkáň než tu, ze které vyšly. Zde vidíme ranou formu na počátku 20. století zrozené genetiky – struktura obsahu buněčného jádra podmiňuje vzhled, metabolismus i působení buňky na okolí. Boveri tedy uzavírá, že maligní nádory vznikají z vnitřní jednotné příčiny, a tou je abnormální stavba chromozomů. Rodící se tumor z jediné buňky, *in statu nascendi*, však nespátříme (Boveri, 2008, orig. 1914).

3.4.4. PEYTON ROUS

Americký lékař Francis Peyton Rous (1879-1970) působil v Rockefellerově institutu v New Yorku, kde v prvních dvou dekadách 20. století provedl řadu důmyslných pokusů s cílem přenést vysoce zhoubné nádorové onemocnění mezenchymálních buněk, sarkom, ze zvířete na zvíře, konkrétně ze slepice na kuře. Když získal punkcí nádoru u kuřete nádorové buňky a ty injikoval do prsního svalu jiného kuřete, došlo k rychlému růstu zhoubného sarkomu v místě inokulace a k rychlému růstu vzdálených metastáz. Pokusy přenést sarkom z kuřete na zvíře jiného druhu, na potkana, myš, psa či holuba, byly neúspěšné a inokulovaná zvířata, jiná než kuřata, vyvázla z pokusu zdravá.

Zcela překvapivým ale byl výsledek pokusu, kdy Rous inokuloval do prsou pokusných kuřat bezbuněčnou tekutinu, kterou získal přefiltrováním suspenze nádorové tkáně v Ringerově roztoku přes jemný filtrační papír. Nádory u inokulovaných kuřat vznikly později než u kuřat, které dostaly do podkoží přímo nádorové buňky, ale přece vznikly. Totéž se stalo, pokud injikoval bezbuněčný supernatant vzniklý centrifugací suspenze nádorových buněk v Ringerově roztoku (Rous, 1911).

V diskusi citovaného článku pak Rous závěry tohoto pokusu uzavírá jako evidenci specifické příčiny rakoviny, která leží vně buněk. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení roku 1911 popisuje samozáchovné agens, které mění zdravé buňky na buňky sarkomu – hovoří o ultramikroskopickém parazitickém organismu. Na druhém místě zmiňuje chemický působek, tvořený neoplastickými buňkami, který může vyvolat vznik tumoru u jiného hostitele; tento tumor pak dále tvoří tento působek. Někteří kuřata pak vydržela inokulaci buněk i bezbuněčné tekutiny ve zdraví, došlo u nich k zánětu v místě vpichu a ke spontánnímu vyhojení léze (Rous, 1911).

Z buněk sarkomu Rousových kuřat byl poté skutečně izolován retrovirus nazvaný RSV, *Rous sarcoma virus*. Zajímavá je v Rousově článku mimo jiné právě diskuse, v níž předesílá existenci ultramikroskopického parazitického infekčního agens nebo specifické karcinogenní chemikálie produkované nádorem - jako by byl v roce 1911 tušil, že viry mají vlastnost organismů i chemikálií a přírodověda není jednotná v názoru, kam tyto často karcinogenní patogeny zařadit.

Je třeba dodat, že první popis viru je dílem ruského botanika Dmitrije Josifoviče Ivanovského, který roku 1892 popsal extrémně malé infekční agens, které způsobuje hospodářsky významné mozaikové onemocnění tabáku (Lustig a Levine, 1992). Peyton Rous pak důmyslnými pokusy prokázal onkogenní účinky virů, za což dostal v roce 1966

Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii. Během dvacátého století byl pak prokázán onkogenní potenciál lidských papilomavirů (HPV) způsobujících kondylomy a rakovinu děložního čípku, viru Eppsteina a Baarové (EBV), který vyvolává kromě infekční mononukleózy také Hodgkinův lymfom nebo nasofaryngeální lymfoepiteliální karcinom a v neposlední řadě onkogenní účinek virů hepatitidy B a C.

3.4.5. *CARL NORDLING*

Ve dvacátém století se zabývá teoretická onkologie především upřesňováním a ověřováním myšlenek Hansemanna a Boveriho, genetika začíná rozlišovat mezi chromozomálními strukturními či numerickými aberacemi a bodovými mutacemi jednotlivých genů, stále ještě bez znalosti struktury DNA. Novou teorii kumulace mutací během života a opakovaných buněčných dělení publikoval původem finský architekt, historik a statistik Carl O. Nordling (1919-2007). Tento všestranně nadaný badatel srovnal úmrtnost na nádorová onemocnění ve vyspělých zemích v závislosti na věku obyvatel. V roce 1953, kdy svou teorii publikoval, umíralo ročně na nádorová onemocnění cca 10 z 100 000 třicetiletých, ale okolo 1000 osmdesátiletých. Z logaritmického charakteru této funkce, kdy počet úmrtí, který u zhoubných nádorů úzce souvisí s jejich incidencí, stoupá v závislosti na věku exponenciálně s exponentem v řádu jednotek, usuzuje, že ke vzniku nádorového onemocnění je třeba několika mutací přítomných v transformující se buňce zároveň. S věkem, s počtem buněčných dělení v dané tkáni a s expozicí nejrůznějším dráždivým faktorům pak pravděpodobnost souvškytu kancerogenních mutací v jedné buňce stoupá. Tím Nordling vysvětluje fakt, že u starých lidí převažují zejména karcinomy, zhoubné nádory z epitelíí, které se nejvíce dělí a jsou nejvíce exponovány karcinogenním a dráždivým činitelům. U dětí se pak častěji vyskytují leukémie a mezenchymální tumory než karcinomy, což Nordling vysvětluje pravděpodobným vznikem „špatných mutací“ během intenzivní proliferace buněk během fetálního vývoje a v dětství (Nordling, 1953).

3.4.6. *REVOLUCE V LÉČBĚ - CHIRURGIE*

Ve stejné době, kdy Virchow objevil buněčnou podstatu nádorových onemocnění, došlo také k dalším zásadním revolucím v medicíně. V roce 1846 provedl britský zubař William T. G. Morton úspěšnou narkózu éterem (Porter, 2013, s. 407). Roku 1865 použil britský chirurg Joseph Lister (1827-1912) kyselinu karbolovou k dezinfekci rány (Porter, 2013, s. 411). Tyto dva vynálezy, které umožnily překlenout problém nesnesitelné bolesti a obrovského rizika infekce chirurgické rány, umožnily terapeutickou revoluci nejen na poli nádorových onemocnění. Je třeba zdůraznit, že ideový základ budoucích úspěšných terapeutických metod leží v buněčné teorii, tedy, nemocný může být uzdraven tehdy, pokud z jeho těla zmizí všechny životaschopné nádorové buňky.

Vídeňský chirurg a houslista Christian Albert Theodor Billroth (1827-1894), původem z ostrova Rujany v někdejším Prusku, byl průkopníkem několika typů radikálních onkologických operací na vnitřních orgánech. Roku 1872 poprvé operačně odstranil část jícnu a oba konce spojil chirurgickým švem (Kazi a Peter, 2004). Roku

1873 poprvé provedl laryngektomii¹⁷³ pro karcinom (Absolon a Keshishian, 1974). Roku 1876 excidoval karcinom rekta, posléze provedl ještě 33 takových operací. Roku 1881, kdy již Billroth nabyl značné zručnosti v operacích střeva, pustil se poprvé do obávané operace na břiše, do resekce kancerózního pyloru. Kromě toho provedl řadu plastických operací obličeje (Kazi a Peter, 2004). Dále provedl jako první parciální prostatektomii pro karcinom přístupem přes perineum (Hatzinger et al., 2012).

Billroth působil jako profesor ve vídeňské Všeobecné nemocnici, zde začal se svými studenty zvládat a používat rozmanité techniky odstraňování nádorů žaludku, střeva, vaječníků a jícnu. Úkolem onkochirurga bylo odstranit nádorovou tkáň a zajistit funkci ostatních orgánů. Resekce distální poloviny žaludku se dodnes nazývá operací podle Billrotha. Do poloviny 90. let 19. století Billroth operoval 41 pacientů s karcinomem žaludku; operaci přežilo 19 z nich (Mukherjee, 2015, s. 63). Billroth také popsal nádorové duplicity, tedy synchronní výskyt dvou primárních nádorových onemocnění u jedné osoby. Ty odlišuje od nádorů mnohočetných (např. u zmíněné chondromatózy či lipomatózy) a infekčních – dnes bychom řekli maligních, tj. šířících se do okolí a zakládajících dceřiné nádory (Billroth, 1889, s. 604-629).

Principem chirurgické léčby je pak nové onkologické paradigma, které vyšlo z Virchowa – odstranění celého nádoru s řeznou linií ve zdravé tkáni dává naději na úplné uzdravení, pokud již nedošlo k rozsevu nádorových buněk do vzdálených míst, respektive celého těla. V roce 1882 zavádí americký chirurg William Stewart Halsted (1852-1922) metodu radikální mastektomie, kdy je odstraněn celý prs, pod ním ležící velký prsní sval a mízní uzliny v podpažní jamce. Výkon byl znetvořující a invalidizující, bez prsního svalu nemohly pacientky zvednout paži. Přes velkou ztrátu kvality života však tato operace významně neprodloužila přežití operovaných nemocných, což dokázala řada studií v 20. století (Bland, 1981). V reakci na malou úspěšnost pak Halsted svou operaci dále radikalizoval, na přelomu 19. a 20. století Halsted a jeho žáci operaci rozšiřují o nadklíčkové mízní uzliny, přední mezihrudí¹⁷⁴, žebra, v extrémních případech i o amputaci ramene a klíční kosti. Dopad na přežití byl však minimální: u žen s nádorem bez generalizace by bylo stačilo vyjmout jen samotný nádor, u žen s metastázami je již operace, natož takto zmrzačující, zbytečná (Mukherjee, 2015, s. 69-71). Halstedova operace se pak stala běžnou léčebnou metodou na dalších sto let. Dlužno říci, že radikální mastektomie, byť v menším a také smysluplnějším rozsahu, byla prováděna po staletí nejrůznějšími nástroji hluboko před Halstedem (Sakorafas a Safioleas, 2009, 2010).

První polovina 20. století pak patří právě rozvoji radikálních onkochirurgických výkonů. Americký chirurg Alexandr Brunschwig (1901-1969) poprvé provádí radikální pankreatoduodenektomii pro nádor pankreatu a radikální exenteraci pánve při rakovině děložního čípku (Dragutin et al., 2011). Hugh Hampton Young (1870-1945) spolu s Halstedem provedli první chirurgické odstranění prostaty v roce 1904 a založili tak moderní urologii (Hatzinger et al., 2012). Operativa prostaty pak byla v porovnání se

¹⁷³ Chirurgické odstranění hrtanu.

¹⁷⁴ Mediastinum – prostor uvnitř hrudníku mezi plícemi, obsahující velké cévy, jícen a tracheu.

soudobou chirurgií prsu a břišní dutiny podstatně konzervativnější, podobně jako první operace nádorů mozku, jejichž průkopníkem byl Harvey Cushing (1869-1939), nebo jako první operace plic. První chirurgické odstranění plíce, pneumonektomie, provedl Američan Evarts Graham (1883-1957) pro karcinom v roce 1933¹⁷⁵. Graham se v pozdním věku účastnil výzkumu, který odhalil spojitost mezi kouřením cigaret a bronchogenním karcinomem, na který sám, letitý kuřák, zemřel (Breathnach, 2016).

3.4.7. TERAPEUTICKÁ REVOLUCE – ZÁŘENÍ A PROTINÁDOROVÁ CHEMOTERAPIE

Stejně jako vychází onkochirurgie cele z buněčného paradigmatu, řídí se jím i na sklonku 19. století vzniknuvší radioterapie. Rok po objevu paprsků X Wilhelmem Conradem Röntgenem, v roce 1896, začal chicagský medik Emil Grubbe (1875-1960) ozařovat ženu s generalizovaným karcinomem prsu rentgenovými paprsky. Nádor se lokálně zmenšil, na vzdálené metastázy však záření nemělo vliv. Poté nastal rozvoj ozařování v urychlovačích i metod implantace radioaktivních částek do těla pacientů. V roce 1902 však onemocněl rakovinou kůže ruky Röntgenův asistent, který nemoci o čtyři roky později podlehl, jednalo se o dlaždicobuněčný karcinom (Hajdu, 2012b). Ve dvacátých letech byly potvrzeny všechny negativní důsledky ozáření ionizujícími paprsky, objevitelka radia Marie Curie zemřela na leukémii v roce 1934, sám Grubbe také ve vysokém věku podlehl rakovině (Mukherjee, 2015, s. 78-80). Tak jako popsal již v 18. století londýnský chirurg Percival Pott (1714-1788) zvýšený výskyt rakoviny šourku u kominíků kvůli kontaktu kůže šourku s kalhotami nasáklými dehtem (Porter, 2013, s. 333), objevují se první reference o kancerogenním účinku záření o něco dříve než ve 20. století – Harting a Hesse publikovali v roce 1879 práci *Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben*, v níž popisují zvýšený výskyt rakoviny plic u horníků v Krušných horách (Hajdu, 2012b; Schüttmann, 1993) – na vině byl patrně radioaktivní radon.

Rozvoj protinádorové chemoterapie je oproti onkochirurgii a radioterapii pozdější. V noci 12. července 1917 německá armáda použila proti britským jednotkám u Ypres v Belgii hořčičný plyn, yperit, vznikající reakcí thiodiglykolu s kyselinou chlorovodíkovou. Akutní účinky tohoto plynu jsou zpuchýřování kůže, sliznic a spojivek se slepotou, dále akutní toxický edém plic. Roku 1919 byl při pitvách zemřelých z 1. světové války Edwardem a Helenou Krumbhaarovými objeven toxický účinek hořčičného plynu na kostní dřev, kde vyvolával obraz tzv. aplastické anemie, útlumu všech tří řad krvetvorby, v periferní krvi byla leukopenie, nedostatek bílých krvinek (Krumbhaar et al, 1919). V roce 1943 použili Němci hořčičný plyn proti americkým námořníkům v italském Bari. V kostní dřev zemřelých byl opět nalezen obraz dřevového útlumu. Louis Goodman (1906-2000) z Yaleovy univerzity pak dosáhl téhož efektu u pokusných zvířat, v roce 1946 popsal efekt hořčičného plynu na dočasnou remisi různých hematologických malignit – Hodgkinova lymfomu, lymfosarkomu¹⁷⁶ a

¹⁷⁵ Graham odstraňoval pouze plíce, mediastinální mízní uzliny, fascie jícnu a trachey ponechával intaktní (Mukherjee, 2015, s. 74).

¹⁷⁶ Lymfosarkom dnes nazýváme difuzní velkobuněčný B-buněčný lymfom, DLB-CL – *diffuse large B-cell lymphoma*.

leukémie (Goodman et al., 1946). Gertrude Bele Elionová (1918-1999) působící v New Yorku pak při výzkumu purinů, stavebních kamenů DNA, izolovala v roce 1951 6-merkaptopurin, derivát hořčičného plynu¹⁷⁷ (Elion et al., 1952). Tato sloučenina se dodnes používá s dobrým efektem v protinádorové léčbě zejména lymfoproliferativních onemocnění, u nejčastější malignity u dětí, akutní lymfoblastické leukemie, přesahuje pak pětileté přežití u této choroby s léčbou 80% (Koenig, 2006). Podstatou účinku hořčičného plynu a jeho derivátů je jeho vlastnost alkylace nukleových kyselin, po které dojde k zástavě buněčného dělení, která je podkladem efektu většiny protinádorových chemoterapií i jejich vedlejších účinků. Více proliferující buněčné populace, např. maligní nádor, jsou pak touto inhibicí zasaženy více než zdravé tkáně.

Ve stejné době, krátce po druhé světové válce, zkouší bostonský patolog a poté pediatrický onkolog Sidney Farber (1903-1973) léčit akutní lymfoblastickou leukémií dětí antagonisty kyseliny listové¹⁷⁸, poprvé roku 1947 aminopterinem (Farber et al., 1948). Farber dále objevil aktinomycin a další chemoterapeutika užívaná v léčbě nefroblastomu¹⁷⁹, Burkittova lymfomu či osteosarkomu. Farber se později stal také hlavním organizátorem a tváří onkologického výzkumu v USA, založil *Children's Cancer Research Foundation*, jež se později stala *Dana-Farber Institute* (Miller, 2006).

K dalšímu rozvoji protinádorové chemoterapie dochází v 50. letech 20. století. Je jasné, že již po první světové válce se centrum medicínského i onkologického výzkumu stěhuje z německojazyčného prostoru do Spojených států. Kromě alkylačních činidel a antagonistů kyseliny listové je objeven roku 1958 vinkristin, rostlinný alkaloid poškozující cytoskelet. Později přichází na scénu inhibitory topoizomerázy,¹⁸⁰ také rostlinného původu, dále různá cytotoxická antibiotika, antracykliny, bleomyciny, mitomycin C či aktinomycin D. Cílem této práce není detailně pojednat dějiny protinádorové chemoterapie, byť se jedná o kapitolu mimořádně zajímavou, skličující i radostnou zároveň. Zájemcům lze doporučit spis *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer* od amerického autora Siddharthy Mukherjeeho (Mukherjee, 2015).

¹⁷⁷ Kromě 6-merkaptopurinu objevila Gertrude Elionová během své profesní dráhy celou řadu klíčových léčiv: azathioprin užívaný k tlumení imunity u osob po transplantaci orgánů nebo s autoimunitním onemocněním, acyklovit užívaný jako antivirotikum proti herpesvirům, allopurinol užívaný v léčbě dny, antimalarikum pyrimetamin, antibiotikum trimetoprim a nakonec také zidovudin, první antiretrovirotikum užívané v léčbě AIDS. Elionová obdržela v roce 1988 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu.

¹⁷⁸ Aktivní forma kyseliny listové, tetrahydrofolát, je koenzym transferáz, které přenáší jednouhlíkaté zbytky. Tato reakce je nutná ke vzniku nukleotidů, které jsou součástí DNA a RNA. Inhibicí této syntézy dochází k zástavě proliferace nádorových i nenádorových buněk.

¹⁷⁹ Nefroblastom neboli Wilmsův tumor je jedním z nejčastějších zhoubných nádorů u dětí.

¹⁸⁰ Enzym zajišťující rozmotávání dvoušroubovice DNA a spojení rozdělených řetězců do původní celistvé podoby během replikace DNA nebo transkripce.

3.5. MALÉ DĚJINY ONKOLOGIE – NÁDORY V KONTEXTU DĚJIN MEDICÍNY – SHRNUTÍ, DISKUSE

3.5.1. SHRNUTÍ VÝVOJE ONKOLOGIE OD ANTIKY DO 19. STOLETÍ

Těžištěm výkladu bude vývoj poznání nádorových onemocnění v novověku, zejména pak v 18. a 19. století, kdy dochází po dlouhých letech dominance antického pojetí k zásadní změně. V kolejiích této změny pak pracuje západní lékařství podnes. Pro našince bude závěr výkladu významný také tím, že se zásadní momenty tohoto procesu odehrály v německojazyčném prostředí střední Evropy, kde bylo přírodovědné a lékařské poznání vázáno na provoz velkých univerzit.

Lze říci, že posun v chápání nádorů je do velké míry vázán na rozvoj lékařského poznání jako celku a je výmluvným reprezentantem tohoto poznání. Rozvoj lékařského poznání, který počíná v 18. století a vrcholí ve století dvacátém, je především výsledkem zejména změny lékařské *praxe*. Tato změna praxe není pak ani tak produktem změny vědeckého paradigmatu, jako spíše změny chápání těla, tzv. „medikalizace“ společnosti a propojení lékařství a státu, kdy dochází ke zrodu veřejných nemocnic klinického typu. Toto „zrození kliniky“ pak znamená proměnu nemocného v „klinický materiál“, který je v zařízení osvícenského typu detailně pozorován a po smrti pitván (Lenderová, Tinková, Hanulík, 2014, s. 42). Konečné ustanovení nádorů jako strukturně nepatřičných populací neregulovaně proliferujících buněk je pak výsledkem použití mikroskopu jako klíčové metody lékařského výzkumu i práce.

Na začátek našeho přehledu se přenesme do středověku. Jak vypadá lidské tělo ve středověké a pozdně středověké medicíně? Dominantními autoritou byla v této době především hippokratovská škola, Galénos, Aristoteles a Avicenna (Černý, 2013, s. 71). Hippokratci ustanovili základní onkologické pojmy jako *karkinos* (původně krab), *karkinóma* (zhoubný nádor) a *skirrhos* (tvrdý nádor). Galénos pak popsal rakovinu v rámci humorálního učení o čtyřech šťávách, a sice jako konstitutivní holisticky pojatou nemoc, která postihuje zejména lidi melancholického habitu, tedy s osoby s přebytkem černé žluče. Jako příklad uváděl vysoký výskyt rakoviny prsu u žen po menopauze, kdy černá žluč již neopouští tělo menstruační krví a precipituje v nádorové hmotě. Mukherjee (2015, s. 54) vysvětluje vznik humorálního učení skrze starořecký zájem o mechaniku tekutin a různé písky, vodní kola, záklopy, plavební komory a Archimédovy zákony hydrauliky.

Je známou skutečností, že se středověké lékařské smýšlení mnoho neliší od antiky, přičemž bylo zvykem hledat relevantní poznání právě ve spisech starých autorit a nikoliv v pozorování, to nejlepší bylo pozdně středověkému člověku již dávno minulé a mělo být znovu nalezeno. Myšlenka pokroku závislého na pozorování je produktem osvícenství.

Specifické pojednání o nádorech ve středověku nenajdeme. Pro úplnost však stručně pojednáme středověké obecné pojetí nemocí (ve středověku smrtily zejména infekční choroby). Máme-li se podívat na pojetí fyziologie, tedy myšlení o těle a jeho vnitřních funkcích, centrem těla a zdrojem života je srdce, jako u antických autorit.

Hlavními kameny tělesné ekonomie bylo srdce, játra a mozek. Všechny části lidské anatomie pak tvořily jakousi nádobu vnitřně rozdělenou do různých oddílů, které byly naplněny čtyřmi šťávami – v antickém a středověkém těle neexistovaly nezávislé orgánové systémy – např. vdechovaný vzduch jako první ovlivňuje mozek (Černý, 2013, s. 72). Tato tradice praví, že tělesné šťávy – krev, žluč, hlen a černá žluč – tvoří v těle vyvážený systém, přebytek jedné nebo více šťáv vede k nerovnováze, tzv. dyskrazii. Dále zde byla látka zvaná *spiritus*, distribuující a řídící ostatní šťávy, *spiritus* měl své sídlo v srdci a oživoval celé tělo. Nemoc byla vnímána jako nepřítel, který útočí na „hrad srdce“, a pakliže jej zdolá, zahubí *spiritus* a pacient umírá (tamtéž, s. 73). Čtveřici šťáv pak odpovídaly další čtveřice – voda, vzduch oheň a země, čtveřice vlastností, které svými kombinacemi tvořily zmíněné jednotlivé živly – chlad, horko, vlhko, sucho¹⁸¹. Abstraktní koncept prvků a vlastností se promítal do zcela reálného ekologického cítění, které bylo u středověkého člověka velmi silné – kombinace základních vlastností pak tvořily i čtvero ročních období, jaro, léto, podzim a zimu. Příroda obklopující středověkého člověka byla do jisté míry stejným „tělem“ jako je lidský organismus. Narušení přirozeného běhu roku (např. teplá zima) je stejně vážné jako porušení harmonie lidského těla (tamtéž, s. 78).

V renesanci většina autorů přejímá popsanou starověkou fyziologii. Spisy první poloviny 16. století vznikají v atmosféře okouzlení nově překládanými texty klasiků, především Galéna a *Corpus Hippocraticum*. Na pořadu dne nebyla otázka, zda má Galénos pravdu či nikoli, ale jakým způsobem lze hippokratovsko-galénovskou koncepci aplikovat v konkrétních podmínkách a jak text antické autority vykládat. Dokonce i v případě slavné teorie Girolama Fracastora o přenosu nemocí pomocí „*semen contagia*“ se někteří autoři snažili ukazovat, že je již dávno obsažena v klasických textech (tamtéž, s. 80). Aplikace starověkých učen na každodenní praxi nebyla jednoduchá a řada věcí nefungovala tak, jak by měla; stále složitější farmakoterapie byla stále zoufale neúspěšná. Za klasického představitele renesančního světoběžníka-alchymisty platí Bombastus Theophrastus von Hohenheim neboli Paracelsus (1493-1541), který se antickým autorům posmívá a pálí jejich spisy veřejně na náměstí v Basileji, skutečnou revoluci v medicíně však nikterak nenastartoval. Galénovské čtvero šťáv Paracelsus nahrazuje obdobně esoterickými a neempirickými *tria prima*, rtuť-síra-sůl; ačkoliv se často pyšní tím, že se řídí v lékařském poznání vlastním pozorováním a ne starými spisy¹⁸² (Porter, 2013, s. 235). Ve skutečnosti však pouze posunul diskurs z úrovně šťáv do roviny chemicko-alchymistické, empirií jen spoře podložené a hromady mrtvol, které za sebou lékaři po staletí zanechávali, se po „terapii“ vysokými dávkami rtuti spíše nezmenšily.

Johann Baptist von Helmont (1577-1644), tradičně označovaný za paracelsiána, na svém údajném předchůdci nezanechal nit suchou (Černý, 2013, s. 89). Helmont se ve

¹⁸¹ Postupně byla živlům přiřazena také znamení zvěrokruhu, čtyři evangelisté atd.

¹⁸² Paracelsus je zajímavou figurou také nepoměrem mezi mimořádnou mírou pozornosti historiků a zcela zanedbatelným významem pro vývoj medicíny. Paracelsův důraz na empirii však byl závanem zdravého vzduchu.

skutečnost nevzdával apelu na minulost; poprvé se u něj objevuje názor, že nemoci v průběhu dějin z nějakého důvodu podléhají vývoji, obvykle k horšímu, a kromě nových projevů starých nemocí se objevují i nemoci zcela nové. Galénovu nauku ve shodě s Paracelsem odmítá, uživ při tom logického argumentu, že pokud by byly čtyři šťávy v těle v rovnováze, nemohly by existovat orgány, ve kterých se vždy soustředí více té které šťávy; je-li (podle Galéna) nejvyváženějším orgánem srdce, musilo by celé tělo mít povahu a tvrdost srdce (tamtéž, s. 89). „Vykonavatelem veškerého pohybu“ je podle Helmonta *archaeus*¹⁸³, který sídlí v hypochondriu (pod hrudní chrupavkou v oblasti mečového výběžku), tedy, obdobně jako u galeniků, v srdci. Orgány samy o sobě neměly být ničím jiným než mrtvolou, řiditelem všeho má být *archaeus*. Ten vše oživuje a do těla jej usadil bůh. Při nedostatku *archaeu* v určitém orgánu trpí tento orgán chorobnými příznaky. *Archaeus* byl zároveň zdroj a tvůrce citů. Dopad Helmontovy filosofie na medicínu lze dobře pozorovat na díle jezuita Athanasia Kirchera. Jestliže u Helmonta najdeme psychologizující momenty, u Kirchera narážíme spíše na sociální metafory. Kircher užívá pojmu *archaeus* zhruba ve významu středověkého *spiritus*. Kircherovo tělo je *res publica microcosmi*, v níž při moru vládne nákaza jako špatný panovník, *monarcha virulentus* (tamtéž, s. 92). Tento dosavadní výklad od středověku po Kirchera, který zdánlivě s nádory nesouvisí, zařazují mimo jiné také kvůli této sociální metafoře, která se v případě nádorů objeví v dalším sledu dějin ještě mnohokrát.

Barokní období v medicíně je spojeno s rozvojem iatrofyzikálního a iatromechanického přístupu, kdy je tělo chápáno jako systém trubic (lymfatických cév, žil, tepen, nervů...), pump, měchů apod. Tento proud reprezentují např. Giorgio Baglivi (1668-1770 či Herman Boerhaave (1668-1738).

16. a 17. století neoplývá jen rozkvětem vůči galénismu alternativních medicínských filosofí, ale i zcela zásadními reálnými objevy. Toto období je spojeno s povolením provádět anatomické pitvy, anatomie lidského těla je detailně prozkoumána a popsána rozsáhlým názvoslovím (např. Vesalius, Fallopio, Eustachio). Spojení anatomie a fyziologie dočasně vrcholí v objevu krevního oběhu Williamem Harveyem, který jej publikoval roku 1628 ve svém *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*. Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) konstruuje v 17. století mikroskop a zapisuje svá první drobnohledná pozorování, ve kterých najdeme popis kůže, spermií, krvinek apod.

Rozvoj pochopení lidské fyziologie a patologie nepramení přímo z uvedených lékařských filosofí ani z uvedených objevů 16. a 17. století. Poznání anatomie ani objev krevního oběhu totiž terapeutickou praxi téměř neovlivnily. Až do 19. století se převážně pouští žilou, ordinují se projímadla a látky vyvolávající zvracení, přidává se léčba arsenem a rtutí, jež nemocným více uškodila, než prospívala.

To, co však přímo vedlo k poznání nemocí tak, jak je chápeme dnes, je patologická anatomie. Zde se dostáváme přímo k tématu nádorů a k detailně probranému Morgagnimu, jehož práce z roku 1761 praxi tohoto oboru v podstatě zakládá. V učebnicích a přehledech dějin medicíny zpravidla nalezneme tezi, že rodící se

¹⁸³ Pojem *Archaeus*, „vnitřní lékař“, najdeme již u Paracelsa.

patologické anatomii šlo o nalezení „definitivního segmentu“, základní stavební a skladební jednotky těla, kterou byl podle medicínsko-historické tradice Morgagnimu *orgán*, který se stal i nositelem chorobných a zhoubných lézí. Dalo by se říct, že Morgagni v jistém smyslu navazuje na iatrofyzikálně-iatromechanický proud medicíny; již na prahu 18. století rozvíjel italský lékař s arménskými kořeny Giorgio Baglivi teorii vláken/fibril jako těchto definitivních jednotek (Lenderová, Tinková, Hanulík, 2014. s. 34). Mechanistická filosofie, konkrétně Descartova nauka o umístění duše v šišince, Morgagniho zcela prokazatelně ovlivnila (Liepoldová, 2016, s. 68).

Podle mého názoru nešlo však Morgagnimu ani tak o nějaký filosofický koncept definitivního segmentu fyziologie a patologie, ale o vysvětlení mechanismu chorobných dějů na základě srovnání příznaků nemocného s makroskopickým nálezem při pitvě. Morgagni byl představitelem éry lékařství, která trvala po staletí, a sice éry, kdy lékaři působili jako soukromí odborníci mimo veřejný sektor a mimo státem organizované zdravotnictví, jezdili za nemocnými zpravidla koňmo s brašnou obsahující různé tinktury. Svě nemocné osobně znali a byli s nimi namnoze dobrými přáteli, navzdory ubohým léčebným možnostem tehdejší medicíny byli pak potěchou a chápací duší svých nemocných a jejich širokých rodin. Takovým lékařem byl Morgagni, který kromě toho své nemocné po jejich smrti pitval v anatomické posluchárně; cílem mu však nebylo jen zkoumání anatomie, ale nález vysvětlující povahu potíží nemocných. Morgagniho práce tedy vyvrcholila dříve, než se neveliko rozjela osvícenská „medikalizace společnosti“ a „zrození kliniky“, jak je popisuje Foucault. Morgagni prostě pozoroval a pokoušel se léčit neduhy svých pacientů, o pitevních nálezech pak informuje své přátele a kolegy v četných dopisech, které tvoří rozsáhlý korpus jeho *De sedibus*. Ačkoliv se nezdá, že by chtěl napodobovat např. Paracelsa a podkopávat autoritu antických klasiků, ve výsledku se v jeho díle zrodil zcela nový směr medicínského myšlení, tedy patologická anatomie. V jejím prizmatu nejsou tělesné útroby pouhým jevištěm, na kterém se projevují celkové odchylky rovnováhy šťáv, ale přímo místem, kde choroba sídlí. Pro patologickou anatomii je možné, aby stonalo srdce a např. játra byla v pořádku. Tuto tendenci můžeme nazvat jako přechod od holismu či humoralismu k lokalismu. V lokalistickém režimu se medicínské myšlení pohybuje dodnes.

Pokud se týká poznání nádorových onemocnění, najdeme jejich popisů u Morgagniho celou řadu. *Tumory* nazývá nejrůznější tuhé útvary a zduření, od nádorů v dnešním slova smyslu, přes zvětšená játra a slezinu, po nejrůznější konvoluty střev, které jsou v břiše hmatné. Termíny jako *tumor* či *scirrhus* užívá Morgagni v mechanickém slova smyslu, jako tuhé struktury, aniž by důsledně usiloval o nějaký obecný výklad jejich povahy.

Pokud se týká nádorů v dnešním slova smyslu, popisuje Morgagni v četných kazuistikách různé bělavé tuhé útvary, *scirrhi*, které se vyskytují v žaludku, slinivce, přilehlých a vzdálených mízních uzlinách a v játrech, kdy se jednalo nepochybně o metastazované karcinomy; jejich šíření pak vykládá mechanicko-chemicky, kdy je zdrojem chorobné skirrhózní substance mízní uzlina („žláza“), která duří na podkladě hromadění chorobného *ichoru*, tato zduřelá uzlina pak brání toku krve a vede

k městnání a zatuhnutí např. v žaludku; skrze vylučování *ichoru* do krve a tělesných šťáv se pak *scirrhus* šíří a způsobuje zblednutí a ztuhnutí různých orgánů. *Scirrhus* dělohy je podle Morgagniho extrémně častý a vede k němu městnání vášní v tomto orgánu, projeví se výskytem mnohočetných bělavých tuhých uzlů v hmotě dělohy – že měl Morgagni na mysli nezhoubné leiomyomy, je nasnadě. Rozdělení na zhoubné a nezhoubné nádory Morgagni neužívá, nádory škodí nemocným v zásadě v rámci dnešního chápání, mechanicky a chemicky. Mechanicky mohou tlačit na žaludek, bránit stlačení žlučníku, stlačovat játra apod. a takto vést k poruchám trávení, ke zvracení, k vyhubnutí, v podstatě v proudnicích iatromechanicismu. Kromě toho mohou nádory vypouštět různé jedy, kterými způsobují zchátrání nemocného, jindy jsou chorobné substance zas substrátem nádorů. Toto Morgagni nesystematicky mísí, což kriticky reflektují i klasici dějin medicíny (Meyer-Steineg, Sudhoff, 1928, s. 393).

Morgagni podle mého názoru ovlivnil budoucí medicínské poznání i praxi více než teoretičtí iatrofyzikové, jednalo se o neúnavného praktika, kterého citují mnozí zmínění následovníci. Zrod patologické anatomie znamenal velký zásah do humorální patologie, která vládla medicíně po staletí, byť jejich reminiscencí najdeme v Morgagniho díle celou řadu (viz různé poruchy toku žluče ze žlučníku, krve ze sleziny, chorobné *ichory* apod.). V pojetí zrodil se patologické anatomie představují podstatu choroby nikoliv tekutiny, ale orgánové změny, rozhodující jsou pevné části (Lenderová, Tinková, Hanulík, 2014, s. 34).

Na konci osmnáctého století hraje dominantní roli tato orgánová patologie, která našla ohlas především v pařížské medicíně porevoluční doby: právě v tomto prostředí mohl Marie François-Xavier Bichat (1771-1802) prohlásit, že pouhé pozorování u lůžka, vyzdvihované osvícenskými lékaři, nestačí, neboť je jen „snůškou příznaků“. Toto „klinické pozorování“ je nezbytné konfrontovat s otevřením těla, pitvou. Podobně hovoří i René Laënnec: „Patologická anatomie je věda, která má za cíl poznání viditelných změn, jež na orgánech lidského těla způsobuje stav nemoci. Otvírání mrtvých těl je prostředkem k získání tohoto poznání“ (Lenderová, Tinková, Hanulík, 2014, s. 35).

Již použití slova „klinické pozorování“ značí, že hlavním polem, kde se lékařský výzkum odehrává, se stává klinika (viz Foucaultovo *Zrození kliniky*). „Klinika“ se rodí v porevoluční Francii na přelomu 18. a 19. století, mimo pozornost Foucaultovu však stojí podobný proces v zemích Habsburské monarchie o necelých dvacet let dříve; zde mám na mysli otevření *Allgemeines Krankenhaus* ve Vídni v roce 1781 a v Praze 1784. Tyto veřejné nemocnice ve střední Evropě i ve Francii se stávají státem podporovanými institucemi, které poskytovaly lékařskou péči těm nejchudším obyvatelům, byli zde hospitalizováni ve velkém množství, zpravidla bez osobní známosti nemocného s lékařem. Nemocný je přijat a ošetřen, za přítomnosti početných konsilií lékařů a mediků, kteří pozorují „klinické příznaky“; terapeutické možnosti ve smyslu kauzální léčby byly stále mizivé. V případě úmrtí následuje pitva na státní útraty, kdy je posmrtný nález korelován s pozorováním zaživa. Právě tento postup vedl k systému klasifikace chorob tak, jak je známe dnes. U Morgagniho žádné nosologické jednotky nenajdeme, popisuje příznaky jako zvracení nebo bolesti, dále pak fyzikální entity při pitvě (i

scirrhus je jednou z nich). Osvícenství přináší právě tyto nosologické jednotky, „druhy nemocí“. Jedná se vlastně o jakési obecné entity, které se mohou vyskytovat s obdobným průběhem u různých nemocných.

Nemocný se tak stává „klinickým materiálem“, tělo se stává objektem pozorování, které může a má rozvinout nemoc jako nosologickou kategorii v její ideální formě. Tento přístup přežívá v medicíně západu podnes. Dnešnímu lékaři není podstatné, jak se nemocný cítí a co prožívá, ale jestli např. zánět nebo nádor v těle má nebo nemá a nakolik jsou známky choroby typické vzhledem k nějaké, namnoze pomyslné, „učebnicové“, nosologické jednotce. Rozvoj objektivního lékařského poznání, na začátku 19. století spojený s minimálními léčebnými pokroky, si vybírá daň v podobě radikálního odlidštění. Nemocný člověk, tedy to, o co se v posledku v medicíně jedná, se stává jevištěm širokého repertoáru nejrůznějších chorob jako ideálních kategorií.

Epicentrem popsané proměny lékařství na sklonku 18. století je Paříž, obdobnou situaci lze pozorovat mimo jiné např. v tzv. druhé vídeňské škole, představované lékaři českého původu, internistou Josefem Škodou, který rozvíjel do detailů diagnostiku poklepem a poslechem; své diagnostické postupy pak srovnával s poznáním pitevním, jehož velikánem byl ve Vídni 19. století patolog Carl Rokitansky.

Apoštol nové pařížské medicínské školy, Bichat, ve svém posledním díle, *Anatomie Pathologique*, píše o nádorech jako o chronických chorobách: „Jsou-li chronické choroby natolik kruté, že mohou způsobit smrt, obvykle je celá hmota orgánu chorobná. Ale tato celková choroba vzniká vždy z afekce, která se vyvíjí v některé z tkání tohoto orgánu, stav, ve kterém se nachází ostatní tkáně tohoto orgánu po smrti, jsou jen důsledkem. Například rakovina: tato nemoc začíná jako malý pohyblivý tumor v žláznaté tkáni prsu, ten brzo nabývá a lne k okolí; jeho progresu pokračuje, svaly ulcerují, nakonec je zachváčena okolní kost (...) to je pouze následek prvotní afekce. Tento příklad dostává k vysvětlení jakéhokoliv druhu chronické nemoci, i těch, které jsou vidět na zevním povrchu, i těch, které se projevují uvnitř. Při rakovině žaludku se často stává, že se afekce rozšíří po celé pobřišnici skrze tu membránu, která bezprostředně pokrývá tento orgán; někdy se objevují hrboly v játrech. To je základní rozdíl mezi akutní a chronickou nemocí, příznaky té první jsou způsobeny náhlou afekcí jedné tkáně, zatímco ty druhé pomalu poškozují celý orgán“ (Bichat, 1827, s. 21-22).

Máme před očima lokalismus v krystalické podobě. Bichat je tradičně označován jako ten, kdo učinil další skok ve vnímání nemoci po Morgagnim, kdy stanovil jako definitivní situs nemoci nikoliv orgán, ale tkáň. Ve svém nejslavnějším díle *Traité des membranes* pak popisuje různé vrstvy a typy tkání, všiml si např., že podobně vypadá zánět perikardu, pleury a peritonea, který se ochotně šíří v rámci dutiny, kterou ta či ona blána vystýlá; nebo podobnosti v morfologii a projevech zánětů sliznic na různých místech (Bichat, 1813). Tím vykročil z topografické anatomie do vznikající anatomie obecné. Bichat ve svém díle *Anatomie générale* (Všeobecná anatomie) z roku 1801 napsal: „Můžete nemocného u jeho lůžka sledovat od rána do večera třeba dvacet let a jediným ziskem bude pestrá snůška zaznamenaných příznaků ... série navzájem

nesouvisejících jevů. (...) Jakmile však tělo otevřete, všechny nejasnosti a zmatky okamžitě vyřešíte“ (Porter, 2013, s. 344).

Dalším významným francouzským lékařem počátku 19. století je René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826), který vynalezl roku 1816 stetoskop. Laënnec se zabýval zejména chorobami srdce a plic, které lze dobře diagnostikovat poslechem; systematicky se zabýval tuberkulózou; věnoval této nemoci dvě stě stran z devítisetstránkové práce *Traité de l'auscultation médiate* (Pojednání o nepřímé auskultaci) z roku 1819. Laënnec formuloval myšlenku, že tuberkuly (tuberkulózní uzly) jsou známkou téže choroby, bez ohledu na to, zda se nachází v plicích, střevě, játrech či mozku; tuto jednotnou koncepci tuberkulózy Laënnec vytvořil bez ohledu na její nejasný původ¹⁸⁴ - považoval tuberkulózu za nemoc dědičnou a psychosomatickou, hovořil o „smutných vášních“¹⁸⁵ (Porter, 2013, s. 346-348). Laënnec se ve své práci *Anatomie pathologique* z roku 1812 zabývá mimo jiné rakovinou, kterou označuje za *heterologní tkán*, která nemá protějšek v normálních orgánech, mezi tyto heterologní tkáně vzniklé *de novo* řadí také tuberkulózu (Triolo, 1965).

Ve šlépějích svého učitele Laënneca pracoval internista Gaspard Laurent Bayle, skalní reprezentant lokalismu. Ve svém *Traité de maladies cancéreuses* (Pojednání o rakovinných chorobách, poprvé vyšlo roku 1833) chápe rakoviny různých orgánů jako různé nemoci, různé chorobné jednotky. Zvláště pojednává rakovinu dělohy, rakovinu konečníku, rakovinu žaludku apod. Ačkoliv se jedná o jedno z nejstarších děl věnovaných zcela rakovině, podle mého názoru Bayle nic převratného k pochopení podstaty nádorových onemocnění a jejich vydělení jako svébytné jednotky nepřinesl. Jeho spis se podobá práci Laënnecově, místo pokusu o jednotnou koncepci Bayle rozebírá jednotlivé lokalizace nádorů a popisuje věkové charakteristiky nemocných, přesný chronologický popis sekvence příznaků, trvání choroby, jak rozeznat rakovinu od jiných onemocnění apod. Např. u rakoviny dělohy zkoumá příčinný vliv cudnosti nebo „náklonnosti k Venuši“¹⁸⁶, uvádí detailní naturalistické popisy různých stádií rakoviny a samozřejmě podrobný pitevní nález zemřelých. Jak bylo ve Francii Bayleovy doby oblíbené, nazývá morfologické změny orgánů při rakovině „degenerací“¹⁸⁷. Rozlišuje pak čtyři druhy rakovinné degenerace – typ cerebriformní, vazivový (*lardiforme* = „špekovitý“), povrchový a smíšený (Bayle, 1839, s. 2-15). Podrobnou přírodní historii a diferenciálně diagnostický manuál nabízí i u rakoviny konečníku; mj. klade otázku, proč je tak častý současný výskyt análního skirruhu s rakovinnými nádory v játrech (tamtéž, s.

¹⁸⁴ Původce tuberkulózy, *Mycobacterium tuberculosis*, popsal Robert Koch až v roce 1882.

¹⁸⁵ K tomuto názoru možná přispěla Laënnecova osobní povaha a fakt, že on sám boj s tuberkulózou prohrál.

¹⁸⁶ Je známé, že rizikovým faktorem rakoviny děložního čípku je sexuální promiskuita, která zvyšuje riziko infekce HPV-virem, ten platí za příčinný faktor tohoto karcinomu. Naopak, rakovina děložního těla, endometria, se vyskytuje častěji u nulipar, nerodivších žen, podobně jako rakovina prsu. Karcinom prsu i endometria jsou zpravidla růstově dependentní na estrogenních hormonech.

¹⁸⁷ Francouzské prostředí 19. století si libovalo v konceptu degenerace, zejména v psychiatrii, kde ho prosazoval Benedict Augustin Morel (1809-1873). Za degenerativní chorobu byly považovány tehdy módní choroby jako neurastenie, hysterie a zejména alkoholismus vyústující v idiocii. Téma zpopularizoval Emil Zola ve svém románu *Zabiják, L'Assommoir*, z roku 1877 (Porter, 2013, s. 553).

50) – nechává však otázku bez odpovědi¹⁸⁸. U nemocných s rakovinou konečníku vidí jako zásadní paliativní postup umožňující pasáž stolice, chirurgické řešení je podle Bayle bez efektu, neboť se skirrhos rozšiřuje po celém břiše (tamtéž, s. 55). Pokud se týká karcinomu žaludku, uvádí Bayle, že „žádná třída společnosti není prosta této nemoci“, ale že je častější u obuvníků, u nichž stálý tlak na nadbříšek vyvolává skirrhózní degeneraci (tamtéž, s. 172). Nejčastější a nejhůře odstranitelnou příčinou však mají být smutné morální city (tamtéž, s. 224). Tato choroba je podle Bayle tak běžná, že jí podléhá každý pětadvacátý obyvatel Paříže (tamtéž, s. 176). Všimá si také častého souběhu rakoviny žaludku a jater (tamtéž, s. 220), totéž píše o rakovině slinivky a jater (tamtéž, s. 272)¹⁸⁹. Ztuhnutí slinivky při nádoru a nezhojném zánětu dobře odlišuje (tamtéž, s. 276).

Baylův spis překypuje detailními „smyslovými“ popisy klinických i pitevních nálezů – velikosti, konzistence, barvy a zápachu různých nádorů. Na rozdíl od svého současníka F. V. J. Broussais, kterého cituji v kapitole o Virchowovi, považuje Bayle zánět a rakovinu za rozdílné kategorie nemocí; rozdílem podle Bayle je to, že zánět je vyléčitelný a rakovina nevyléčitelná (tamtéž, s. 35). Ačkoliv je Bayle lokalistou, odkaz na „smutné morální city“, který otevírá dveře etiologické psychosomatice, může být empirickou zkušeností autora nebo odkazem na galénismus a jeho melancholii, aniž by bylo jasné, zda vědomě nebo ne. V kazuistikách zapsaných v Baylově spisu často najdeme informace o temperamentu nemocných, tedy informaci, zda byl pacient žlučového, flegmatického či jiného ustrojení. Souhrnně vzato, napsal Bayle rozsáhlý přírodopis o nádorových onemocněních, který sloužil především klinickým lékařům, aby mohli rakovinu diagnostikovat na základě příznaků a fyzikálního vyšetření¹⁹⁰. O systematický „přírodopis“ s ambicí jevy vysvětlit se však nejedná. Humoralistický výklad rakoviny najdeme u již zmíněných francouzských autorů Gabriela Andrala a Jeana Cruveilhiera.

„Nádorový lokalismus“ pařížských osvícenců počátku 19. století se nepochybně pohybuje v jiném myšlenkovém světě než galénovský humoralismus, vykládající rakovinu jako precipitát černé žluče. Slavné Francouze však nezařazují do hlavní linie vývoje nádorového paradigmatu, protože lokální povahu nádoru popsali již v 18. století Britové John Hunter a Mattheew Baillie, v poněkud primitivní podobě i francouzský chirurg Le Dran. Oba Britové se pak francouzským badatelům v lecčems podobají – kladou důraz na vlastní pozorování a ne na studium literárních pramenů, ve svých pracích na sebe pak Francouzi a Britové vzájemně neodkazují. V Baylově spise o rakovině nalezneme odkazy na Morgagniho *De sedibus* a Bonetovo *Sepulchretum*, na ostrovní pathology však nikoliv. Dalo by se říci, že přerod od holismu k lokalismu probíhal v Anglii a ve Francii do velké míry nezávisle na sobě, v Anglii však dříve.

¹⁸⁸ Zhoubné nádory trávicího traktu metastazují kromě mesenterických mízních uzlin zejména do jater, kam z gastrointestinálního ústrojí přivádí vrátnicová žíla krev.

¹⁸⁹ Jedná se samozřejmě o jaterní metastázy nádorů trávicího traktu.

¹⁹⁰ Pohled, pohmat, poslech, poklep.

Původem skotský anatom a chirurg John Hunter působící v Londýně pak explicitně označil rakovinu za lokální a ne konstitutivní nemoc. Na počátku onemocnění je v Hunterově pojetí „vnitřnost s dispozicí k rakovině“, která tvoří kancerozní jed, jenž způsobí srážení a ztuhnutí lymfy v postiženém orgánu. Tento jed může skrze mízu kontaminovat také regionální mízní uzliny, které podlehnou témuž procesu. V pokročilém stádiu může rakovinný jed kontaminovat oběh a způsobit vznik nádorů třeba v kostech. Kromě mnohočetného růstu mnoha nádorů nemá podle Huntera rakovina žádné celkové příznaky a jedná se tedy vždy o nemoc toho kterého postiženého orgánu. Nadějí na vyléčení je pak chirurgické odstranění orgánu či jeho části s dispozicí k rakovině (na rozdíl od syfilidy, kde odstranění zduřelých tříselných mízních uzlin rozvoji celkové nemoci nezabrání) – pokud rakovinný jed již kontaminoval cirkulaci, není rakovina vyléčitelná. Ačkoliv Hunter perseveruje na svém lokalismu, pracuje se zcela abstraktním „kancerozním jedem“, což je však jistě tekutina, může-li téci lymfou či krví. Hunter tedy učinil zlom od holismu k lokalismu, podobně jako Morgagni se však zcela nevymanil z humoralismu. Hunter se příliš nezabýval studiem literatury a své bádání opíral o vlastní praktické zkušenosti, vzorem jeho vědeckého přístupu byl Francis Bacon. Nutně humorální povaha kancerozního jedu mu však unikla.

Z myšlenkové pasti humoralismu či holismu však úspěšně vykročil Hunterův zeť Mattheew Baillie. Jeho spis *Morbid anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body* se vyznačuje patologicko-anatomickým lokalistickým přístupem a na rozdíl od Morgagniho epistolární formou psaného *De sedibus* se stalo výbornou učebnicí patologie a vyšel celkem jedenáctkrát (Porter, 2013, s. 298). Baillie systematicky popisuje korelace určitých pitevních nálezů s klinickým obrazem choroby nemocného zaživa; neprosazuje lokalismus ad absurdum ani nezmiňuje žádné humoralistické reminiscence. Pokud se týká nádorů, lze najít v jeho spise několik postřehů, které lze zobecnit a které by mohly obstát i ve zkoušce času. Nádory (*schirrus*) se mají podle Baillieho se zvýšenou pravděpodobností vznikat v útrobach bohatých na žlázy, například žaludek, tlusté střevo nebo děloha, kde se skutečně vyskytuje velké množství žlázek. Dnešní medicína pak soudí, že se nádory vyskytují ponejvíc v tkáních s vysokou mírou buněčného dělení v rámci fyziologické obnovy tkání – tedy, zejména v místech se žlázovou sliznicí¹⁹¹. Dále popsal Baillie korelaci určitých nenádorových změn, např. chronického tuhnutí pankreatu¹⁹², v jejichž terénu se s vyšší pravděpodobností vyskytují zhoubné nádory, *schirrus*.

Za nejvýznamnější Baillieho obecný poznatek o nádorech, který se později stal součástí vědecky založené medicíny, lze pak označit jeho popis šíření rakoviny z orgánu na orgán podle anatomie daného orgánu a žilního odtoku, přičemž Baillie spekuluje, že se *schirrus* musí šířit transportem nádorové hmoty. V Baillieho spise se tedy šíří drobný kousek samotného nádoru a nikoliv jakýsi „kancerozní jed“ Hunterův, „chorobný ichor“ Morgagniho nebo „rakovinná šťáva“ Cruveilhierova. Nádor tak přestává být kouzelníkem, který skrze abstraktní myšlenou látku vyvolává degeneraci útroh, ale

¹⁹¹ Výjimku tvoří sliznice tenkého střeva, kde je výskyt malignit raritní.

¹⁹² Měl na mysli chronickou fibroproduktivní pankreatitidu.

autonomní entita, která roste a šíří se v těle nemocného. Britský chirurg John Abernethy, také Hunterův žák, popsal pak v roce 1804 zhoubné nádory jako *heteroplastické* (Abernethy, 1804, s. 10-11), tedy, tvořící odlišné. Nové paradigma prosté galénismu tak bylo v Anglii přelomu 18. a 19. století na světě – k definitivní podobě však chybí, že Baillie ani Abernethy nepoužívali mikroskop, ani nezkoumali chemické vlastnosti nádorů, opírali se pouze o makroskopické pozorování při pitvě.

V jakém prostředí se odehrál tento zásadní krok ve změně chápání podstaty nádorů? Medicína 18. století fungovala spíše jako živnost a řemeslo než jako vznešená a ušlechtilá profese, kterou se snažila ze všech sil stát. V Británii té doby neexistoval žádný jednotný systém lékařského vzdělávání, žádný systém lékařských licencí a stát se na organizaci lékařské péče ani výzkumu nijak nepodílel. Královská lékařská společnost a Londýnská chirurgická společnost, oddělivší se od bradýřského cechu roku 1745, hrály roli jakýchsi exkluzivních gentlemanských klubů. Řada lékařů získávala své vzdělání v cizině, vliv univerzit v Oxfordu a v Cambridge na lékařské vzdělání byl v 18. století malý (Porter, 2013, s. 322-326). V Británii se tedy péče o nemocné řídila především tržními mechanismy; svoboda trhu patří tradičně mezi nejvyšší britské hodnoty, v jejichž prostředí se koncem 18. století formoval kapitalismus. Medici studovali převážně v soukromých anatomických školách, které provozovali i Hunter a Baillie; Hunterovy poznatky byly dílem jeho soukromé aktivity v přízemí jeho domu (Nuland, 2000, s. 257-297).

Jak bylo řečeno, začátek změny paradigmatu se odehrál „prostým okem“. Mikroskop konce 18. století byl skutečně nedokonalý a sloužil spíše jako kuriozita¹⁹³ - proti jeho užití jako relevantní metody se stavěl i Baillieho současník Bichat, jehož *Traité des membranes* (1799) vyšlo jen šest let po Baillieho *Morbid Anatomy* (1793). Proti významné roli mikroskopie byl ještě ve čtyřicátých letech 19. století slavný Rokitansky. Technické zdokonalení mikroskopu provedl roku 1826 Joseph Jackson Lister (1786-1869), který zhotovil mikroskop do té doby nevídané schopnosti zvětšení a rozpoznal vláknitou a nikoliv globulární strukturu tkání lidského těla (Porter, 2013, s. 358).

Na Johna Huntera a Baillieho navázal již zmíněný anglický chirurg John Abernethy (1764-1831), který se pokusil tumory klasifikovat, podobně jako později Virchow se snaží vymezit „*new formations*“, tedy něco, co se od přirozených tkání morfologicky odchyluje (Abernethy, 1804, s. 18) od různých otoků, puchýřů apod. Zároveň si všímá, že u řady skutečných tumorů je jejich vzhled podobný originální tkáni – zmiňuje např. nádory chrupavčité a tukové (s. 10). Kromě řady druhů operací se Abernethy zajímal o příčinu nemoci a rozvíjel nauku o *sympatiích* (orig. *sympathy*) mezi orgány (Abernethy, 1811), podobně jako jeho učitel John Hunter. *Sympatií* vysvětlovali tito badatelé i vzdálené metastázy: ačkoliv hereditární syndrom spojený s rakovinou a generalizovaný nádor jsou něco docela jiného, měli starší badatelé otevřené oči pro

¹⁹³ James Jackson Lister byl otec proslulého chirurga a zakladatele aseptické metody Josepha Listera (1827-1912). Rok 1826 byl tak pro Listera staršího skutečně mimořádně plodným – zplodil přístroj, který později vyvolal revoluci v biologii i v medicíně a syna, který později vyvolal revoluci v chirurgii.

synchronní jevy a měli možnost pátrat po jiných, např. psychosomatických kontextech, pro které dnešní medicína nemá příliš cit.

Na další zásadní posun ve vývoji onkologického světového názoru však bylo zapotřebí mikroskopu, který, jak bylo uvedeno, neměl do třicátých let 19. století v medicínské praxi místo. Význam mikroskopu po jeho technickém zdokonalení dal zmíněný německý fyziolog Johannes Müller. Za základ poznání medicíny považoval Müller pěstování fyziologie, což vyjádřil slovy: „anatomie, chemicko-fyziologické experimenty, mikroskopická vyšetření, historie vývoje¹⁹⁴, toto vše musí být fyziologovi zároveň dostupné“ (Dhom, 2001, s. 65). Tato věta dobře charakterizuje, na co se Müller vědecky soustředil: v podstatě na vše. Neuplatňoval jednoduchou přímočarou induktivní metodu Hunterovu ani holý patologický anatomismus Francouzů. Müller kladl důraz na laboratorní metody, působil v období největšího rozkvětu autonomních států podporovaných univerzit v německojazyčném prostoru. Od Štrasburku po Královec (Königsberg, dnešní Kaliningrad) pracovala v první polovině 19. století generace vynikajících fyziologů, vývojových biologů a průkopníků laboratorních metod v bádání a v medicíně¹⁹⁵, z čehož byla řada Müllerových žáků.

Müller přichází s ideou, že nádory se mohou skládat mimo jiné z buněk. Ve stejné době a stejném kulturním okruhu se objevuje buněčná teorie u Matthiase Schleidena (roku 1838 v jeho *Beitrag zur Phytogenesis*), u Müllerova žáka Theodora Schwanna (roku 1838 vychází jeho *Mikroskopische Untersuchungen*¹⁹⁶) a roku 1837 u Jana Evangelisty Purkyně¹⁹⁷. Müllerovo epochální dílo *Über der feinern Bau und die Formen der Krankhaften Geschwülste* můžeme považovat za počátek vědecké revoluce. Zlom v myšlení podle mého názoru samozřejmě vyústil ze změny metody a z důrazu na mikroskopování, jež etabloval právě Müller a jeho slavní žáci, za významné však považují také vliv romantismu a *Naturphilosophie*. Přelom 18. a 19. století se v německojazyčném prostoru vyznačuje intenzivním zájmem o embryologii a individuální ontogenezi, stejně jako o nejrůznější nauky souvislosti, analogie a spráženosti nejrůznějších přírodnin a přírodních jevů. Naturfilosofická biologie pěstovala teorie různých odvození a homologií – příkladem je odvození středoušních kůstek ze žaberních oblouků obratlovců (Komárek, 2008, s. 87-91). Různé koncepce metamorfóz rozvíjel i Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832), který byl člověkem všestranných zájmů, básníkem i přírodovědcem. Umělecké počiny biologů a vědecké zájmy umělců jsou pro popisovaný časoprostor také typické, podobně jako zmíněný důraz Müllera na metodickou všestrannost; jistě ne náhodou se mladý Müller se starým Goethem ve dvacátých letech stýkal (Dhom, 2001, s. 65).

¹⁹⁴ Entwicklungsgeschichte.

¹⁹⁵ Z dosud neuvedených osobností si mimo jiných zaslouží vzpomenout Johann Friedrich Meckel (1781-1833), Karl Ernst von Baer (1792-1876), Heinrich Rathke (1793-1860), Jan Evangelista Purkyně (1787-1869) či Karl Friedrich Burdach (1776-1847).

¹⁹⁶ Celým názvem *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen*.

¹⁹⁷ Purkyně prezentoval svou „nauku o zrněcích s obaly“ na sjezdu německých přírodovědců v Praze (Hermann, 2011; Rokyta, 2011).

Zejména v anglosaské literatuře nalezneme chválu Müllerova novátorství proto, že zavedl do chemického výzkumu systematickost; naopak se setkáme s kritikou jeho vitalismu (např. Porter, 2013, s. 365). Je však také možné, že Müller vytvořil vědeckou revoluci právě proto, že byl naturfilosof. Müllerův záběr je naturfilosoficky široký – od výzkumu halucinací a smyslových klamů přes neurofyziologii a sekreci žláz až k ostnokožcům.

Müllerovo pojetí tumorů je pak striktně vědecké a založené na pozorování, interpretace nádorů jako přírodního jevu je pak poměrně dosti naturfilosofická. Zcela typicky klasifikuje nádory podle jejich *Entwicklungsgeschichte*, ke které podle Müllera patří také vývoj chemického složení nádorů (tato myšlenka se v budoucnu vytrácí). Nádory se podle Müllera (i ve skutečnosti) podobají embryonálním nezralým strukturám a jedná se vlastně o jejich metamorfózy či o odvozeniny z jednoho původního základu. Nádor tedy podle Müllera není zcela heterologní, ale je nějak analogní embryu, zejména ranému stádiu, o které jeví romantická biologie eminentní zájem. V kapitole o Müllerovi je popsána emergence dceřiných buněk v mateřských – příběh připomíná Okenův *Urschleim* (viz Komárek, 2008, s. 90). Müllerova „formace karcinomu v krvi“ je pak výkladem zcela schwannovským, pokud by to bylo, jak Müller píše, „ze zárodečných jader“, možná by se mohl naturfilosof s Virchowem a Remakem shodnout.

Nádor je tedy podle Müllera svérázná formace v těle, podobná zvířatům a rostlinám, kdy vznikají primitivní buněčné útvary, které se namísto vyžívání pouze množí a neslouží cílům celku; nádor tak uniká řízení životním principem jedince – *Monadleben* nádorové buňky neřídí *Lebensprinzip* jedince. Dnešní pojetí, které je ovládáno vědou americkou, je obecně k vitalismu skeptické, ale současné nádorové paradigma je z velké části přítomno už v Müllerově práci z roku 1838.

Jak bylo řečeno, Müller svou práci o nádorech nedokončil a posledních 20 let života se věnoval srovnávací anatomii (Dhom, 2001, s. 70). Renesanční šíři zájmů naturfilosofů můžeme v tomto světle chápat i jako nedostatek, neboť pokud by Müller u výzkumu nádorů setrval, vrcholila by dost možná tato práce právě jím a ne jeho žákem Virchowem.

Není zvykem psát, že romantismus dal vzniknout vědecké revoluci. Pro nastínění ducha doby a jako předehru k následujícímu výkladu je zde úryvek ze zápisníku Jana Evangelisty Purkyně z roku 1850:

„...je patrné, že nervový organismus zvířete je uspořádán jako malý svět relativně izolovaných organických individuí, která jsou mezi sebou navzájem a s jinými, zčásti heterogenními orgány spojena vlákny k nejtěsnější virtuální součinnosti a vedou společný totální život, který se navenek projevuje jako jedno jediné individuum, jež se spojuje dalekosáhlými vztahy s jinými individui a přírodními silami a vytváří v širší sféře působnosti vyšší životní proces, který se odehrává mezi zemským povrchem a atmosférou a slouží – pravděpodobně pod vlivem obecnějších životních sil – společnému životu Země,

jehož vnitřní momenty se slučují v jedné ohromné monádě, duši Země, k ještě vyšší formě vědomí“ (Purkyně, 2010, s. 47).

Vyvrcholení vývoje onkologického poznání do základu dnešního chápání tedy nezavršil Müller, ale jeho žáci. Probrán byl málo známý Julius Vogel (1814-1880), který popsal morfologické znaky malignity, tedy jaderné atypie, jeho výklad obsahuje velmi cenné kazuistiky, kdy si Vogel těchto atypií všiml. Na rovině interpretace rakoviny jako choroby se však Vogel neodlišuje od starých holistických výkladů. Líčí nám vznik rakovinných buněk a vláken z amorfního *cytoblastému*, což je nejasně definovaná a v posledku myšlená substance, podobně jako Cruveilhierův *jus cancereux*. Podobně jako velký Johannes Müller se svou „formace karcinomu v krvi“ zůstává ve více či méně skrytém humoralistickém proudu, který dominoval v podstatě od antiky po Rokitanského.

3.5.2. POSUN OD HUMORALISMU K CELULARISMU, INTERPRETACE

O malý krok k dnešnímu ontologickému pojetí onkologie a o velký krok k dnešní histopatologické diagnostické praxi posunul poznání německo-francouzský všestranný badatel Hermann Lebert (1813-1878). Lebert přesně definoval morfologické znaky rakovinných buněk a vedl o jejich specificitu vleklý spor s Virchowem, přičemž každý z obou velikánů měl část pravdy, viz kapitoly o obou z nich. V této práci cituji z poměrně pozdní německy psané Lebertovy knihy z roku 1865, kdy Lebert schwannovsko-schleidenovskou krystalizaci buněk z roztoku či praslizu již zavrhl a věřil v historickou kontinuitu živého skrze buněčné dělení podle Remaka a Virchowa. Přesto, že odmítá vznik rakovinných buněk z amorfního *cytoblastému*, vykládá Lebert šíření rakoviny svérázně a v posledku také humorálně. Rakovinné buňky podle Leberta tvoří rakovinné štávy, které mají schopnost přeměnit vzdálené zdravé buňky na rakovinné. Tyto štávy jsou zcela neempirické myšlené povahy. To, že třeba Rokitansky nebo Morgagni zůstali v podstatě humorálně smýšlejícími badateli, by bylo možné vysvětlit jejich důrazem na pitvu a neoblíbou mikroskopu. Proč ale Lebert, který obohacuje francouzský patologicko-anatomický přístup o německý důraz na laboratorní metody, zůstává přes svůj důraz na mikroskop, podobně jako o něco starší Cruveilhier, skrytým humoralistou?

Odpověď se pokusím podat v interpretaci přínosu Remakova a Virchowova. Virchow je známý jako průkopník obrazu analogie mezi společností a jedincem. Jedinec je podle Virchowa a dalších jeho současníků, např. Ernsta Haeckela, státem buněk, společenstvím malých individuí, které vedou dvojí život, vlastní a obecný v zájmu celého organismu, tak jako svobodný občan ve státě má svůj život soukromý a občanský. Haeckel také v padesátých letech 19. století pitval a mikroskopoval spolu s Virchowem ve Würzburgu. Virchow byl mimo medicínu činný jako liberální politik, člen Pokrokové strany, byl poslancem pruského i říšského sněmu a radním Berlína. Používal buněčné teorie k vysvětlení normální a patologické funkce lidského těla a zároveň bojoval proti autoritářským ideologiím jeho konzervativních oponentů, kteří užívali organicistické metafory jako argumentu pro podřízenost jedince státu. Virchow oponoval obrazem buněčného společenství či republiky vzájemně rovných občanů-buněk, vzájemně

závislých jedna na druhé (Reynolds, 2008). Je ostatně výmluvné, že François Vincent Raspail (1794-1878), který údajně buněčnou teorii *omnis cellula e cellula* zformuloval, ale neprosadil, byl socialistický politik a medicínu vykonával ilegálně (Hutin, 2015).

Haeckel pak později propojil buněčnou teorii s darwinismem, který Virchow odmítal. Možná právě toto Haeckelovo propojení mu přineslo pověst autoritáře, ne-li ideového vzoru nacistů, zatímco Virchowa tradice chápe jako odvážného republikána, který se postavil mocnému Bismarckovi. Virchowův sociální model je pak z hlediska současných evropských demokratických hodnot zdravým kompromisem mezi bojem o přežití bez pravidel a hegelíansko-marxistické podřízenosti jedince celku, neboť Virchow akcentuje zejména spolupráci jednotlivých elementů.

Již Matthias Schleiden přiznal buňkám dvojí život, jeden týkající se vlastního vývoje a druhý, jenž přijde ke slovu, když se buňka stane integrální součástí rostliny (Sapp, 2015, s. 140). Organizace vyššího řádu u mnohobuněčných byla podle představ 19. století důsledkem toho, že se různé buňky specializovaly na různé funkce. První ekologové pak adoptovali tento koncept; dělba práce v některých společenstvech tak vytvořila stabilní superorganismy. Model rostliny či zvířete jako kolonie menších jedinců pak nazvali Schleiden, Schwann, Virchow, Haeckel a Oscar Hertwig (1849-1922) „buněčným státem“, jehož členové mají společný původ (tamtéž, s. 141). Liberálům, např. Schwannovi nebo Virchowovi, se představa autokracie nelíbila a chtěli spíše podřizovat konání celku malým jedincům – buňkám. Haeckel uvažoval více hierarchicky, buňky přirovnal k dbalým občanům dobře uspořádaného státu. Rostlina se podobala spíše republikám, těla živočichů buněčným monarchiím (tamtéž, s. 142).

Vzhledem k událostem v první polovině devatenáctého století pak můžeme příklon lékařů a biologů k buněčné teorii interpretovat jako korelát či analogii sociálního dění. V Německu, Rakousku, Uhrách, Čechách a ve Francii požadovali v roce 1848 aktéři revolucí posílení svobod a autonomie občanů. Přínos revolucí pak bylo ve většině zmíněných zemí zrušení robotní povinnosti, zavedení obecních samospráv a demokratických ústav. Nic na popsaném společenském trendu nemění fakt, že byly demokratizační procesy po kratší či delší době ve všech zmíněných zemích opět potlačeny a revidovány směrem k většímu centralismu. Např. tendence ke sjednocení Německa však byla iniciována právě v této době.

Změny v biologii probíhaly tedy ruku v ruce se zdrojem *Naturphilosophie*, s romantismem, jehož významným motivem je boj jedince proti společnosti v dobách absolutistických států, dalším zdrojem vývoje buněčné teorie jsou liberální proudy v 19. století, kdy v roce 1858 vychází Virchowova *Cellularpathologie*, v roce 1859 pak Darwinovo *On the Origin of Species by Means of Natural Selection*. V Evropě se v době vzniku klíčových myšlenek etabluje kapitalismus.

Posun od humoralismu k lokalismu a k buněčné teorii tedy nebyl podmíněn ani tak vynálezem mikroskopu, ani jeho technickým zdokonalením. Antoni van Leeuwenhoek zkonstruoval mikroskop a mikroskopoval již v 17. století, kdy na něj navázali např. Robert Hooke (1635-1703) či Marcello Malpighi (Porter, 2013, s. 253) prvními histologickými studiemi. Není však zdaleka samozřejmé, že buněčná teorie byla

„objevena“ pod mikroskopem. Její příběh je složitější. Francouzský filosof a historik vědy Georges Canguilhem (2008, s. 32) uvádí, že vědecké teorie nepramení z faktů, ale z jiných teorií. Viděno v kontextu, koncept buňky přesahuje všechny mikroskopy.

Pojem *buňka* poprvé užil Robert Hooke v 17. století, kdy takto popsal tenký plátek korku se strukturou připomínající plástev (tamtéž, s. 30).¹⁹⁸ Marcello Malpighi (1628-1694) a Nehemiah Grew (1641-1712) publikovali v 70. letech 17. století¹⁹⁹ práce o mikroskopické stavbě rostlin, kde termínu buňka nepoužili (Canguilhem, 2008, s. 30). Jan Evangelista Purkyně použil poprvé roku 1837 termínu *protoplazma* pro živou hmotu zárodku, jež předchází solidním formacím – buňkám (Rokyta, 2011). Félix Dujardin (1801-1860) roku 1835 popisuje *sarcode*, živoucí rosol schopný sebeorganizace. Hugo von Mohl (1805-1872) roku 1846 přenesl termín *Protoplasma* na tekutý obsah rostlinné buňky (Hermann, 2011). Model bezstrukturní neohraničené hmoty a model skládajících se částek se v první polovině 19. století kombinuje²⁰⁰, i u Theodora Schwanna, zakladatele buněčné teorie, který popisuje bezstrukturní *cytoblastém*, ve kterém se zrodí jádro a kolem něho se formuje buňka²⁰¹ (Canguilhem, 2008, s. 31). V téže době jako Schleiden a Schwann se přibližuje formulaci buněčné teorie Purkyně, který roku 1837 poprvé popsal nervovou buňku (Purkyně, 1838).²⁰² Podle Purkyně jsou „zrněčka s obaly“ (*Körnchen*), tedy buňky s membránou, základními jednotkami skladby zvířecího těla, analogickými k rostlinným buňkám.

Canguilhem hledá tedy pramen buněčné teorie mimo mikroskop; svou ideu ilustruje těmito skutečnostmi: roku 1707 se narodil Carl Linné (1707-1778) a Georges-Louis Leclerc Buffon (1707-1788), roku 1708 Albrecht von Haller (1708-1777). Linné soudí, že po smrti se zvířata a rostliny rozpadají v humus tvořený droboučkými částčkami, z nichž se opět složí nové rostliny a posléze zvířata – materie hluchavky i dubu je tatáž a trvalá, rozdíl je toliko v pomíjivé formě, která dělá druh druhem. Buffon a Haller hledají principiální jednotku „primordiální existence.“ Pro Hallera je základní jednotkou živého *vlákno* (např. Haller, 1755, s. 655): sval, nerv, pojivo apod., nejmenší vlákno však má poznat rozum, ne smysly. Buffon míní, že zvířata a rostliny jsou ve všech částech tvořeny jinými organickými tělesy, které můžeme od určitého množství pozorovat okem, primární části však jen úvahou. Tyto organické částky mají být nekonečného množství, jedné podstaty, nezničitelné, společné zvířatům i rostlinám. Smíšením částek ze dvou jedinců při reprodukci má vznikat jedinec smíšených vlastností. Kromě toho hledá Buffon zákon vnitřní stálosti, vnitřní formy (*moule*

¹⁹⁸ Ernst Haeckel v 19. století, kdy již byla buněčná teorie všeobecně rozšířena, přirovnal buňky k plástvi kvůli přepážkám z vosku (tuku) a výplni z medu, ve vodě rozpustného.

¹⁹⁹ Nehemiah Grew publikoval v roce 1672 spis *The Anatomy of Vegetables Begun* a Marcello Malpighi v roce 1675 spis *Anatome plantarum*.

²⁰⁰ Canguilhem uvádí analogii těchto modelů s dávnými předsokratickými koncepcemi – Parmenidovým spojitým neohraničeným „Jednem“ a Démokritovým atomismem.

²⁰¹ Archetypální analogii Schwannovy ideje spatřuje Canguilhem v antickém mýtu o zrození Venuše z mořské pěny.

²⁰² V preparátech obarvených draslíkem poprvé popsal neuron – tento objev prezentoval na sjezdu německých přírodovědců a lékařů roku 1837 v Praze, kde použil název „zrnečko, které má obaly,“ mínil buňku s membránou (Rokyta, 2011).

intérieure), bez níž si nelze představit růst a reprodukci.²⁰³ Tak, jako Isaac Newton popsal ve své době univerzálně chování hmoty, usiluje Buffon o všeobjímající popis zákonů živého: příroda má sestávat z nekonečného množství částic, které se přitahují, příroda má být tvořena identickým elementem, jehož kompozice vytváří zdání diversity. Život rostliny či zvířete je podle Buffona následek, ne princip; produkt, ne esence. Buffon užíval pojmu „malé životy“ pro nezničitelné aktivní molekuly, které od určitého množství tvoří živou bytost (Canguilhem, s. 32-37).²⁰⁴ To, co pozorovali první mikroskopisté sto let před Buffonem, mělo na propagaci buněčné teorie minimální vliv. Charles Singer v *History of Biology* konstatuje, že buněčná doktrína by Buffona velmi potěšila (Singer, 1959, s. 290) – když Schwann a Schleiden umístili finální místo života do buňky, nevědomky realizovali Buffonův osvícenský sen!

Není příznačné, že se výše uvedené předtuchy Buffonovy vyskytují v návaznosti na teze osvícenců ve Francii, v souladu s ideou společenské smlouvy; uvedená teze Virchowova pak v době občanských revolucí v letech 1848-49, kdy se jednotlivci dávají dobrovolně do služeb celku, státu, který jedná jako jeden muž v zájmu všech, v dobách rodících se demokratických států, které tvoří miliony občanů, jako tvoří mnoho buněk jedince? V dějinách přírodovědy jsou časté momenty, kdy vědecké teorie nějakým způsobem kopírují „klíma doby“ či nějakou klíčovou ideologii. Společnost má tendenci se v zrcadle přírody spatřovat: středověký lev jako král zvířat, lamarckismus se svým postupným „osvícenským“ pokrokem, Cuvierova teorie kataklysmat za francouzské revoluce, Darwinův či Wallaceův nemilosrdný přírodní boj v dobách prudkého rozvoje kapitalismu, klíčová role genů jako jednotek informace v době rozšíření informačních technologií (Komárek, 2008, s. 15). Není buněčná teorie, která v patologii a onkologii zvítězila nad deriváty archaické humorální medicíny na celé čáře, také jedním z těchto příkladů? Tato teorie se rozvíjí v 19. století, nejprve v Prusku (ve Francii opožděně²⁰⁵), tedy přesně v dobách idey spolupráce občanů ve prospěch celku – státu.

V tradičně individualistické a soutěživé Anglii tak vzniká v 19. století kapitalismus i Darwinova evoluční teorie založená na selekci, v týmovějším a sociálnějším Německu pak vzniká buněčná teorie se všemi jejími dopady. Porevoluční Francie na přelomu 18. a 19. století pak bazíruje na striktním fyzikalistickém medicínském lokalismu.

3.5.3. SOCIÁLNÍ ANALOGIE NÁDOROVÉHO BUJENÍ

Mrazivá je sociální analogie buněčného státu-těla právě v onkologii; výklad nádorů jako jakýchsi buněk-desperátů, které se zvrhly a škodí vlastnímu buněčnému státu, se rozvíjí současně se vznikem nejrůznějších eugenických nauk, které chtějí vyléčit národy od nejrůznějších „nežádoucích jedinců“. Náznaky „podvojnosti“ života buněk

²⁰³ Tato „vnitřní formička“ je analogií Aristotelovy *causy formalis* či „vedoucí idey“ fyziologa Clauda Bernarda.

²⁰⁴ Přirozenou individualitu mají u Buffona tedy jen elementy, složeniny mají toliko umělou, „konstruktivistickou“ individualitu.

²⁰⁵ Podle Canguilhema pod vlivem Xaviera Bichata, který prý neměl v oblibě mikroskop (Canguilhem, 2008, 43). Frédéric Tourneux, přednosta histologického ústavu v Paříži, nevyučoval buněčnou teorii na medicíně až do roku 1922 (Canguilhem, 2008, 46).

mnohobuněčných organismů, které žijí samy pro sebe i pro svůj stát-organismus, nacházíme už ve zmíněné pasáži spisu Johanna Müllera z roku 1838: „...dílčí život buněk (*Monadenleben*) je ovládán životním principem (*Lebensprinzip*) celého individua“ (Müller, 1838, s. 41). O nádorech tamtéž píše, že tyto formace „neslouží účelu celku“.

Eugenické nauky mohly nacházet inspiraci nejen v rozvíjejícím se sociálním darwinismu, ale také v buněčné teorii. Mezi rané výrazné rasistické a eugenické myslitele patří např. Arthur Gobineau (1816-1882), Francis Galton (1822-1911) či Max Nordau (1849-1923), jejichž díla vznikají současně (Gobineauovo *O nerovnosti lidských plemen* dokonce o několik let dříve) či nedlouho po uveřejnění stěžejních práce Virchowovy a Darwinovy.

Samozřejmě, analogie mezi společnostmi a tělem je starší než z 19. století, svatý Pavel z Tarsu srovnává společenství církevní obce s tělem v prvním listě Korintským: „Takto však je sice mnoho údů, ale jenom jedno tělo. Oko tedy nemůže říci ruce: ‚Nepotřebuji tě!‘ nebo zase hlava nohám: ‚Nepotřebuji vás!‘ (1 Kor 12, 20-21).

Ve středověku a v renesanci nacházíme „tělo politické“, kdy je uspořádání společnosti vysvětlováno analogií s lidskou anatomií a galénovskou fyziologií; jedním z mnoha pozůstatků této politické-fyziologické teorie je pojem „hlavy státu“ (Barber, 1994, s. 14). Při detailnější úvaze o problému však tato analogie selhává. U člověka, jedince, individua či těla je nám intuitivně a samozřejmě jasné, co je zdraví a co je nemoc. Nemocnou tkáň a nemocné buňky v těle nechceme – mikroby, degenerované a nádorové buňky jsou přirozeně odstraňovány imunitními mechanismy. Samoozdravné činnosti těla, pokud jde vše dobře, pomáhá medicína cílenou terapií. Vhodnými léčivými nebo chirurgickým zásahem odstraňuje z těla nepatřičné buňky či mikroby, vypouští hnis, vyjímá nádory, antibiotiky usmrcuje bakterie, imunosupresivy tlumí nadměrnou činnost lymfocytů u autoimunitních onemocnění, blokuje proliferaci nádorových buněk buněčnými jedy nebo zářením. Dále medicína vhodnými léčivými a úpravou životního stylu pomáhá buňkám zdravým – dává tělu katalyzátory chemických reakcí (vitamíny), mění metabolismus zdravých buněk, snaží se zlepšit vnitřní prostředí těla. Zdraví lze definovat objektivně-statisticky jako chemicko-fyzikální stav těla v rámci určitého populačně obvyklého rozmezí nebo subjektivně-holisticky jako život bez překážek plný potencií (Boorse, 1977; Nordenfelt, 1986). Definice zdraví je však, jako u řady prostých pojmů, velice obtížná, navzdory tomu, že intuitivně každý jedinec ví, co zdraví je. Podle WHO definice zdraví jako „stavu fyzické, psychické, sociální a estetické pohody“ není zdravý patrně nikdo, i když ve skutečnosti většina lidí zdravá je. Problémem však je, u jedince či těla pojmenovat a definovat nemoc: zdravého člověka tu a tam něco zabolí a naopak, člověka s bezpříznakovou cukrovkou nebo nádorem bychom asi těžko označili za zdravého.

Kritiku analogie mezi organismem buněk a společnostmi lidí rozvíjí Georges Canguilhem v *Écrits sur la médecine* v kapitole o problému regulace v organismu a ve společnosti (Canguilhem, 2012, s. s. 67-78). Zde uvádí, že tak jako je u těla jasné co je zdraví a nejasné co je nemoc, právě tak je u společnosti jasné co je negativní jev a zcela nejasné, jak má vypadat zdravá společnost. Tělo má jasné vnitřní cíle, které jsou také

cílem léčby, např. játra produkují žluč. Problém je v pochopení povahy nemoci, kterou ale často k efektivní léčbě ani chápat nepotřebujeme. Naopak, kriminalitu, násilí, dětskou práci, výtržnictví či alkoholismus by asi většina společností označila za zlé společenské úkazy, společenské neduhy. Jak je ale odstranit? A jak má vypadat společnost zdravá? Jaké má a jaké má mít společnost cíle? Dosáhne se „zdraví společnosti“ tak, že se odstraní ti, kdo „neslouží účelu celku“, tak jako když se vyřízne nádor? Jaký je účel celku?

Canguilhem (2012, s. 67-78) dále zdůvodňuje nepodobnost těla a státu argumentem, že organismus neustále aktivně ovlivňuje dění ve všech svých částech a na rozdíl od společnosti je schopen fungovat jen v celku, ne po částech – organismus je tedy vždy zcela totalitní, společnost ne. Dorůstání ocásku u ještěrky nebo vznik dvou embryí z rozděleného plodového vejce je pak vítězství bernardovské „vedoucí ideje“ nebo drieschovské „entelechie“ nad hmotou. Až na tyto uvedené výjimky stát rozdělit lze a tělo ne. Společenský řád pak Canguilhem vidí jako umělý, designovaný, podobný spíše stroji než živému. Společnost má pravidla, regulaci, ale ne nevědomou autoregulaci. Tělo je moudré a umí opravovat sebe sama, zatímco společnost je jako celek nemoudrá a její krize řeší spíše heroické činy. Úvaha o hrdinném T-lymfocytu, který zahubil právě vzniklou nádorovou buňku, je silně bizarní, ale v principu možná; T-lymfocyt však patrně nekoná svobodný akt, ale jedná pouze jako článek totality organismu.

Zkušenosti dvacátého století jsou pak důkazem, že chápat analogii těla jako státu a státu jako těla více než jako literární metaforu může mít tragické následky. Je-li naprosto totalitní organismus, neznamená to, že má být naprosto totalitní i společnost. Tato metafora však patrně byla tím, co podnítilo Remaka a Virchowa k přístupu, z něhož vzešla neobyčejně úspěšná medicínská škola, tedy západní medicína založená na důkazech.

V revidovaném pojetí těla je tak otázkou, zda je nádor zvrhlou kolonií desperátů páchajících zlo na zdravých buňkách, kolonie nepodléhající totalitě těla, nebo skutečně jakýsi *Monarcha virulentus* na způsob Athanasia Kirchera, tedy něco, co mění totalitu těla a dává vznik anomálním útvarům. Vzhledem k tomu, že v našich tělech patrně vzniká za život mnoho maligních buněk, které jsou drženy na uzdě samoopravnými mechanismy nebo zničeny apoptózou či imunitním systémem, bude asi pravda někde uprostřed.

Svérázný a působivý výklad sociální analogie nádorového onemocnění podává slavný etolog Konrad Lorenz ve své klasické a dosti pesimistické knize *Osm smrtelných hříchů civilizace* (orig. *Die acht Todsünden der zivilisierten Menschheit*) z roku 1973. Této analogii věnuje dvě pasáže, které aplikují podobu nádoru se společností poněkud rozdílně. V kapitole o devastaci prostředí přirovnává působení přebujelé technické civilizace na přírodu a krajiny právě k malignímu zvrhnutí buněk. Centra starých evropských měst nebo tradiční venkov staví do opozice s moderní periferií, které přisuzuje ztrátu informace jako atribut společný s nádorovou buňkou. Tak jako maligní buňka ztratila genetickou informaci potřebnou k zastávání užitečné role v zájmu komunity celého těla, tak připomíná moderní zástavba na periferii měst právě informačně chudou expandující strukturu, která bezohledně ničí starou diferencovanou

zástavbu, která funguje jako životaschopný organismus na základě bohatství informací střídaných po staletí. Zhoubná buňka se podobá prvoku nebo embryonální buňce, která nemá funkční specializaci a pouze se množí. Lorenz pak přirovnává letecký snímek panelového předměstí kontrastující s malebnými starými sídly a políčky právě k histologickému obrazu kompletně uniformních, strukturálně chudých nádorových buněk, které se zakusují do zdravé diferencované tkáně-krajiny (Lorenz, 2015, s. 32-33, orig. 1973). Tento výklad lze interpretovat jako popis maligního zvrhnutí celé západní společnosti v technickém věku, nejde zde o povstání zvrhlých jedinců ve směru nacistických výkladů, ale o jakousi synchronicitu či soupodstatnost konání moderního lidstva s chorobou, jíž se dostává rostoucího výskytu a pozornosti právě v současné době.

V kapitole o genetickém úpadku pak Lorenz nabízí podobnost mezi nádorovým bujením a chováním jedince podléhajícímu negativním trendům naší doby. Kritizuje zejména postupující infantilizace a nezralost formálně dospělých lidí, kteří jsou však spíše přestárlými dětmi, což se projevuje oploštěnými city, nedostatkem odpovědnosti a ohleduplnosti a zejména touhou po okamžitém uspokojení potřeb tady a teď. Analogickým momentem s onkologií je právě nezralost. Ztratí-li diferencovaná buňka ty vlastnosti, které z ní činí součást té které tkáně, vrací se na úroveň odpovídající vývojově ranější fázi. Taková buňka se začne dělit bez ohledu na funkční potřeby těla jako celku. Čím hlubší je tato regrese, čím se novotvar více liší od původní tkáně, tím malignější je povaha nádoru – uvádí příklad papilomu-bradavice a sarkomu. Lorenz vidí podobnost v ustrnutí vývoje či „diferenciace“ člověka v infantilní fázi, kdy se snadno stává sociopatem a parazitem společnosti. Tak jako je nádorové onemocnění výrazem selhání obranných mechanismů těla, vymezuje se Lorenz zejména proti přehnané „pseudodemokratické“ toleranci moderní společnosti k asociálnímu chování (tamtéž, s. 77-79).

Jak bylo řečeno, jakkoliv jsou podobné výklady působivé, zkušenosti s nacistickou érou nás vedou spíše k zdrženlivosti v oblibě těchto doktrín. Projekce rozpínavosti moderní společnosti do rakovinného bujení se mi jeví jako plodnější přístup než vyhledávání jedinců – maligních článků společnosti. Tyto výklady mohou být inspirativní, pokud začneme především u sebe a nebudeme se stavět do role chirurgů, kteří společnost nádoru zbaví.

Jak vyplývá z uvedeného, sociální analogie nádorového onemocnění, stejně jako základní onkologický výzkum od období romantismu do první světové války, má své epicentrum v německojazyčném prostoru. Lze pouze spekulovat, jak souvisí tento zájem o rozpínavou bezohlednou chorobu s faktem, že Německo ani Rakouské císařství neokupovaly téměř žádné koloniální državy v době vrcholného rozparcelování planety mezi evropské velmoci. Fakt, že Anglie a Francie osídlily téměř všechny kontinenty svými „metastázami“ a bezohledně ze svých držav vysávaly zdroje, by mohl představovat myšlenkovou zkratku charakteristickou pro určité proudy psychosomatiky. Německo a Rakousko by pak sublimovaly svůj nedostatek v koloniální

rozpínavosti v zájmu o rozpínavé onemocnění. Tato paralela budiž však pouze literární zajímavostí na úrovni spekulace.

4. MOŽNÉ SMĚRY DALŠÍHO VÝVOJE. HOLISMUS, PSYCHOSOMATIKA.

Z podrobně popsaného celulárního a genetického paradigmatu vychází onkologická léčba v režii školské západní medicíny. Současným trendem na tomto poli je rozvoj zejména tzv. biologické léčby, tj. léčby specifickými protilátkami, které interferují s konkrétními receptory, geny či signálními dráhami nádorové buňky s relativně malou celkovou toxicitou oproti nescifické konvenční terapii. Tato léčba je úspěšná a lze dosáhnout úplné remise nádoru. Jako příklad rutinně používané biologické léčby je možná uvést např. léčbu karcinomu prsu, plicního nebo kolorektálního adenokarcinomu inhibitory EGFR (epidermal growth factor receptor) nebo léčbu chronické myeloidní leukémie inhibitory tyrosin-kinázy, která má na svědomí spouštění intracytoplazmatické signální dráhy, jež vede buňku k dělení. Kamenem úrazu je, že tato léčba neúčinkuje na všechny nádory daného „druhu“, např. při aktivačních mutacích v regulačních drahách proliferace, nebo zkrátka není známa protilátka, která by interferovala s určitým „druhem“ nádoru – např. mnohé měkkotkáňové sarkomy nebo adenokarcinomy pankreatobiliárního systému na chemoterapii ani žádnou známou biologickou léčbu nereagují.

Lze však předpokládat, že onkologické paradigma povede vývoj praxe právě tímto směrem, při čemž bude patrně přibývat nových biologických léčiv a bude se rozšiřovat paleta vyšetřovaných mutací i genotypických vlastností nádorových buněk, které mohou predikovat rezistenci nebo citlivost konkrétního nádoru u konkrétního nemocného na tu kterou léčbu. Od tohoto vývoje si lze slibovat větší počet uzdravených, prodloužení přežití s uspokojivou kvalitou života a také menší toxické účinky léčby. Predikce citlivosti nebo rezistence pak může do budoucna zamezovat zatěžování nemocných poměrně toxickou terapií, která pro ně nepřináší kýžený efekt.

Toto je pravděpodobný směr vývoje konvenční západní onkologie. Hlavním tématem této kapitoly však bude přístup psychosomatické medicíny k nádorovým onemocněním. Nechci tyto proudy stavět v žádném případě do opozice a přál bych si, aby se psychosomatické myšlení stalo součástí myšlení všeobecně-medicínského. Činnost psychosomatických expertů pak můžeme chápat jako aktivitu doplňující vakuum, které v západní medicínské praxi na tomto poli panuje.

4.1. POSITIVISMUS VERSUS HOLISMUS

Pozitivistickou koncepci nemoci uvedli v život v 19. století Auguste Comte (1798-1857), Claude Bernard (1813-1878), Bichat či Virchow. Vedle ní a s ní, bohužel však v chápání řady západních i alternativních lékařů *proti ní*, stojí přístup psychosomatický, nebo výstižněji holistický. Slovo „psychosomatika“ a její odvozeniny upomínají na dvoudomost lidské bytosti v těle *sóma* a v duši *psyché*, holistický přístup hledá

plnohodnotnou reflexi člověka, zdraví a nemoci v celosti, v psychofyzické jednotě člověka.

Positivismus má ambici prozkoumat přírodu empirickými metodami, pochopit její zákonitosti a z toho vyvodit jádro problémů, třeba nemoci, a najít skrze pochopení přírodních dějů i klíč k řešení. Například rakovina je tedy produktem náhody či výsledkem interakce buněk s fyzikálními, chemickými či fyzikálními karcinogeny, které zvyšují pravděpodobnost mutace v nějakém regulačním genu, tyto ovlivní dělení a metabolismus buňky; pokud nádorově transformovaná buňka unikne dozoru veskrze biologicky (a nahodile) fungujícího imunitního systému, vznikne nádor, který bez léčby bují a metastazuje až k smrti hostitele; ohraničená ložiska lze chirurgicky resekovat nebo lze proliferaci nádoru potlačit inhibicí buněčného dělení, cestou fyzikální (ozařování), chemickou nebo biologickou. To je vše. Pro novověkou přírodovědu se tímto problematika vyčerpává. Lze samozřejmě zkoumat sofistikovanými metodami molekulární biologie detailní pozadí života buňky, aplikovat sofistikovanější preparáty, ovlivňující jiné metabolické a regulační dráhy buněk apod. Empirická věda a z ní vycházející školská medicína zkoumá výhradně „jak“ příroda a člověk fungují, nezajímá je „proč“.

V očích positivismu je nemoc produktem empiricky popsáných mechanismů a jako taková nemá žádný smysl, postiženému nic nesděluje. Pro přijetí pozitivistického chápání nemoci je nezbytné přijmout koncept náhody, děje, který se prostě stane a po jeho smyslu, vzdálených příčinách či synchronicitách, časových a místních zdánlivě nesouvisejících souvislostech, se nepátrá. Věda zkoumá pouze mechanismy. Nemoc je tedy svým způsobem nedopatření, které se stát nemá.

„Proč jsem dostal rakovinu zrovna já?“ ptá se většina nemocných lidí, „to je prostě tak“, zní odpověď školské medicíny, „ale není to podstatné, podstatné je pokusit se vaši nemoc odstranit.“ Ptát se po smyslu rakoviny je pro moderní vědu totéž jako se ptát po významu poštolek nebo láčkovců. Prostě v přírodě jsou, náhodné produkty biologické evoluce, kterou nastartovala náhodná vysoce nepravděpodobná událost. Biologická evoluce nesmí mít v pojetí evoluční biologie žádný cíl (Flegr, 2007 s. 51-56). Odpovědi, které začínají „aby“, jsou vyloučeny. Z teleologismu si utahoval již Voltaire ve svém románu *Candide*, kde doktor Panglos soudí, že vepři jsou na světě proto, abychom je mohli jíst a nos proto, abychom měli na čem nosit brýle.

Vzdor tomu je výrok „poštoľky jsou tu, aby chytaly myši“ jistě společensky přijatelnější, než „rakovina je tu, aby nás zahubila“. I kdybychom na takový teleologický výklad přistoupili, jistě nebude omezení smyslu rakoviny na její zhoubnost zrovna nadějná a přínosná; na druhou stranu může hledání dobrého za každou cenu a ve všem, například v rakovině, působit jako z nouze ctnost.

V příkrém protikladu proti positivismu stojí, v nejradiálnějším, ale společností ještě přijímané formě, např. učení zakladatele psychosomatiky Georga Groddecka či německého lékaře Rüdigergera Dahlke. Dahlke se sám bohužel staví do role konkurenta a v posledku nepřítel západní medicíny. Zde ho však cituji hlavně proto, že je kontrastním příkladem opaku školské medicíny a reprezentantem směru, který lze

pracovně nazvat „etiologický“ či „patogenetický“ psychosomatismus, tedy přesvědčení, že duševní procesy vyvolávají hmatatelné anatomicky definovatelné léze, např. nádory. Skutečnost, že psychické potíže mohou zvyšovat krevní tlak nebo vyvolávat bolest břicha, majoritně západní medicína uzná. Pro vysvětlení vzniku rakoviny je však raději akceptován empirický karcinogen nebo náhoda, lépe řečeno, smůla. Dahlke proti tomuto reprezentuje radikální opozici.

Např. ve své knize *Nemoc jako cesta* (orig. *Krankheit als Weg*, spoluautor Thornwald Dethlefsen, 1983) polemizuje s všeobecným chápáním nemoci jako pouhého zla, kterého je třeba se zbavit. Nemoc je pro Dahlke znamením, symbolem, jež nás informuje o chybách, dysfunkčních vzorcích myšlení či chování v našem životě, a to napříč duší i tělem, v jejich celosti; obrací tradiční chápání somatických nemocí. Zatímco příčiny somatických nemocí jsou neznámé či leží někde mimo nás, u Dahlke je zdrojem téměř vždy duše člověka – cirhóza jater = zatvrdnutí v nestřídmosti, srdeční infarkt = přestal vyživovat své srdce, ischemie dolních končetin = daleko v životě nedojde apod. Nemoc můžeme tedy chápat jako veskrze pozitivní, přínosnou událost, jež nám dává šanci své dysfunkční emoční stereotypy poznat a případně změnit, může nám napomoci v naší duchovní životní cestě, ukázat na to „co nám chybí“. V souvislosti s holismem je zajímavá vyšší incidence rakoviny prsu a dělohy u žen, které neměly děti; jako by buňky prsní žlázy či endometria „nevybily“ svůj proliferační potenciál k laktaci či výživě placenty a tento potenciál se uskutečnil v přemrštěné patologické proliferaci. Bez velkých obtíží lze myslet sociální analogie nevybitého potenciálu k mateřství. O mechanismech realizujících tyto analogie není na biologické úrovni známo mnoho, jsou-li tyto mechanismy vůbec na úrovni empirické zkoumatelnosti.

Označení duše jako zdroje nemoci v holistických koncepcích je ovšem zavádějící, protože předpokládá rozdělení člověka na duši a na tělo, jak ho prezentoval např. René Descartes v *Rozpravě o metodě* (*Discours de la méthode*) z roku 1637. Holistickému přístupu je ze starých filosofů blízký např. Spinoza (2001), který píše ve své *Etica* (orig. *Ethica, ordine geometrico demonstrata*, 1677): „...duch a tělo jsou jedno individuum, které je chápáno tu jako atribut myšlení, tu jako atribut roztažení“. Materie a myšlení tedy nejsou dvě oddělené substance, ale rozdílné formy vyjádření téhož – například určitý fyzikální stav žaludku se zjevuje v duchu jako hlad či sytost. Toto pojetí je holismu jistě bližší než karteziánská představa těla-stroje, jež není než souborem čidel a efektorů, jež zpracovává a řídí nehmotná duše, sídlící coby tajemný loutkovodič kdesi v epifýze. Descartesovo umístění duše do epifýzy je na první pohled absurdní, protože nehmotné nelze umístit vůbec. Sám Descartes však tento problém reflektuje a mechanismus „propojení duše s tělem“ či otázky typu „zda se poleká duše nebo tělo“ rozvádí v méně známém spise *Vášně duše* (2002, orig. *Les passions de l'âme*, 1649).

Polemiku se spinozovským monismem, který považuje veškeré bytí za pouhé akcidenty, vlastnosti univerza, jediné substance *deus sive natura*, a upírá tak například člověku svébytnost jeho bytí jako subjektu, nechme nyní stranou. Je pravda, že člověk je bytost tělesná, jinou zkušenost neznáme a snad si ani neumíme věrohodně představit, v těle se rodíme, žijeme a umíráme, v těle a skrze tělo se setkáváme se světem a jinými

lidmi. Naše tělo je náš úděl, je nám subjektem i objektem zároveň (Marzano, 2013, s. 54-56). Když se podívám na svou ruku – mám ji nebo jsem to já? Tato objekt-subjektová souběžnost lidské tělesnosti je, byť možná nevědomky, základním kamenem holistické medicíny.

Dahlke ve své knize *Nemoc jako symbol* (orig. *Krankheit als Symbol*, 1996), rozsáhlém slovníku jednotlivých tělních krajín a různých nemocí, jimž přiřazuje významy na symbolické rovině, píše o zhoubných nádorech (1996, s. 332-333):

„ Rakovina: neoplazma, roste něco nového, formuje se hluboký zármutek, nezpracované zranění, zážitek šoku blokuje vlastní obranné síly a stává se původcem nemoci. Rakovina začíná při zhroucení obrany (při intaktní obraně obranný systém odstraní vznikající rakovinné buňky, proces, k němuž pravděpodobně často dochází); životní problém, který si člověk nepřiznává a který ho ničí, připravuje základnu (...) rakovina uskutečňuje to, co by bylo nutné v odpovídající oblasti vědomí (...) převratná událost, rozhodující přerov v životě, omyl v konceptu získání svobody a nesmrtelnosti, potlačení možnosti získávat hraniční zkušenosti (...) Nežité přání po bezohledném prosazování vlastních zájmů (egotrip), místo komunikace s okolím egoismus, všemocnost, hledání nesmrtelnosti a všemohoucnosti se vyžívá v rakovinných buňkách místo ve vědomí, láska na nesprávné rovině (...) Růst a pokrok jako zvrácený cíl v naší době a společnosti. Metastázy (dcery – filiae) jako filiálky a dceřiné společnosti, jimiž pokrýváme tělo země. Vykořisťování země lidmi, ztročení ostatních buněk, polarizace vlastního já a společnosti: chybějící vědomí pro větší, obsáhlou jednotu.

Aneb, nemohu-li být nesmrtelný já (rozumějme ve smyslu dosažení spásy), stanou se nesmrtelnými mé nádorové buňky. Dahlke dále přiřazuje různé orgány nežitým konfliktům různé povahy – prs je místem vztahu k dětem; pozoruhodný je vzestup incidence karcinomů prsu mezi čtyřicátkou a padesátkou, ve věku, kdy děti opouštějí matku (Trapková a Chvála, 2005, s. 178). Nádor tlustého střeva značí lakotu, problém v dávání (nádor ucpe průchod pokladu, „oslíčku otřes se“ se neotřese); plíce a dýchací cesty jsou metaforou komunikace, již ucpává exofytický bronchiální karcinom apod. V Dalhkeho koncepci mají jednotlivé tělní krajiny různé funkce a symbolizují různé vlastnosti, vztahy a síly v životě člověka ve vztahu k jeho prostředí. Nemoci pak reprezentují různé nesrovnalosti a vady v psyché a životě člověka ve vztahu k okolí, nemoc promlouvá k člověku a okolí jako symbol tohoto nedostatku. Jedním z prvních autorů, který se zabývá lokalizací nemoci podle duševních determinant, je psychoanalytik Alfred Adler, v jehož pojetí mají lidé v různých místech těla své citlivé místo, své *locus minoris resistentiae*, skrze jehož ochorení se manifestuje psychická tenze, konflikt, oslabení apod. (Adler, 1907).

Vliv psychosociálních faktorů na výskyt i na prognózu malignit je evidentní i v klinických studiích se statistickou metodou, zkušení klinici o nich obvykle dobře vědí. Osoby s rozvinutou neurotickou a depresivní složkou osobnosti mají mírně vyšší pravděpodobnost onemocnění rakovinou i kardiovaskulárními nemocemi (Amelang, 1997) – můžeme samozřejmě spekulovat o vyšší prevalenci kouření a nezdravého životního stylu u neurotických a depresivních lidí. Deprese zvyšuje riziko a snižuje přežití u nádorových onemocnění (Persky et al. 1987). Psychologické intervence

korelovaly nejen s vyšší kvalitou života, ale i s delší dobou přežití onkologických nemocných např. ve studii Davida Spiegela (2012). Deprese celkový outcome zhoršuje (Penninx, 1998), což lze vysvětlit mimo jiné aktivací hypotalamo-hypofyzární-adrenální osy při chronickém stresu. Chronický stres provází zvýšená koncentrace kortikoidních hormonů v krvi, které jak známo inhibují imunitní systém, ten pak ničí nádorové buňky méně efektivně. Méně známé je, že zvýšená hladina kortisolu může zvýšit expresi onkogenů v buňkách, např. BRCA-1 v prsní žláze (Antonova, Mueller, 2008). Rostou též evidence jiných biologických mechanismů mezi stresem a nádory, např. stresové hormony dřeně nadledvin, které spouští uvolňování vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), tento pak stimuluje růst krevních kapilár, čímž pomáhá cévnímu zásobení nádoru a tvorbě metastáz (Sood a Lutgendorf, 2011). Rakovina plic je spojena s významnou životní ztrátou, se ztrátou stabilní práce, absencí koníčků, chudými životními očekáváními (Horne a Picard, 1979) – Dahlkova metafora dysfunkční komunikace, která často sublimuje v kuřáctví, tak najednou ztrácí svou prvoplánovou nedůvěryhodnost. Pozornost v medicíně si pomalu získává bio-psycho-socio-spirituální přístup.

Bolestný bod těchto psychosomatických koncepcí lze vidět v obvinění pacienta, že si za svou nemoc může sám. Bez hlubšího rozpracování a psychoterapie je krajně nevhodné přivádět pacienty na myšlenku, že si nádor přivodili svou lakotou nebo dokonce nerealizovaným přáním dítěte. Ač jsou uvedené metafory literárně zajímavé a mohou být někdy i trefné, pro medicínu a pro pacienty je to samo o sobě málo. Při interpretaci uvedeného Dahlkova textu ve světle „spinozovské“ objekt-subjektové souběžnosti by pak neřekl lékař pacientovi „máte nádor“, ale „jste nádor“. I kdyby taková teze byla snad nakrásně „pravda“, sama o sobě patrně nepředstavuje optimální výchozí pozici pro léčbu, pokud by stála holá sama o sobě. Současná medicína se pak staví proti takovému obviňování pacienta za jeho nádor do opozice, prestižní nedávná publikace uzavírá, že většina rakovin je prostá „smůla“, „*due to bad luck*“ (Tomasetti a Vogelstein, 2015). Jak bude rozebráno níže, západní myšlení vymezuje do hájemství „náhody“ či „smůly“ jevy, se kterými neumí náležitě zacházet. Takovéto vysvětlení ignorující vznik rakoviny v kontextu života nemocného je pro pacienty i lékaře nakonec nejpohodlnější, nemusíme se zamýšlet nad životem nemocného a stačí objednat termín operace či chemoterapie.

Uvědomíme-li si všeobecný nárůst incidence malignit v euroatlantické společnosti, vyjma rakoviny žaludku (které ubývá nejspíš v souvislosti s užíváním antibiotik a poklesu výskytu infekce *Helicobacter pylori*), můžeme ji racionálně vysvětlovat stárnutím populace, lepší diagnostikou apod. Přibývá však i rakoviny u mladých lidí. Nejde všeobecný rozmach individualismu, egoismu, honby za úspěchem a přibývání konzumu ruku v ruce s přibýváním nejrůznějších karcinogenů v polutantech životního prostředí, v zemědělské velkoprodukci a v prefabrikované stravě? Je to, co činíme na „těle přírody“ zrcadlem toho, co příroda koná na našich tělech? Nemůže být taková úvaha můstkem mezi rozmachem rakoviny a „metastazováním“ bezohledné civilizace nejen po planetě, ale i v životech lidí? Není obrazem odklonu „od *spasení* ke

spásání“? Nejsou trendy, jež provázejí vzestup incidence rakoviny, popisované vědeckým a symbolickým jazykem, v zásadě tytéž? Lze nalézt i seriózní studie popisující, že nárůst incidence rakoviny jde ruku v ruce s urbanizací v zemích třetího světa (Momenyan et al., 2016).

Silná tvrzení však mívají slabá místa; ačkoliv je asi těžké najít onemocnění, které nehraje žádnou roli v kontextu životního příběhu nemocného, obvinění pacienta v rámci „patogenetického psychosomatismu“ lze vnímat nejen jako jasnozřivé nalezení pravdy pod povrchem, ale také jako křečovitou snahu najít všezastřešující metaforu za každou cenu. Druhý pól je pak jednou ze slabin radikálních psychosomatických výkladů.

Z holistických teorií je na místě zmínit publikace Sørensa Ventegodta a jeho *teorii bloku*. Ventegodt et al. (2004b) nepovažují v souladu s holistickou koncepcí za nemocné pouze nádorové buňky, ale chápou poruchu v nerovnováze celého organismu. Činnost a proliferace buněk závisí na signálech, které regulují, co mají buňky dělat. Tam, kde je problém v tomto „toku“ signálů, tak kde vážne „přítok“ informací pro buňky, se může objevit rakovina; místo jejího výskytu není náhodné, ale objeví se tam, kde se vyskytl emoční problém v životě pacienta. Špatné rozhodnutí, tedy to které se vyhýbá těžkostem a bolesti, podle Ventegodta, vedou ke štěpení existence a ukládají se v tělesných oblastech, kde mohou způsobit nemoc. Tento myšlenkový proud též vidí léčebnou možnost ve stimulaci apoptózy a spontánní regrese tumoru při zpracování problému, odstranění bloku. Když člověk dostane a přijme uznání či respekt a péči v těch oblastech, které mu dříve chyběly, zamrzlé vzpomínky na existenciální dilemata (nejčastěji z dětství, kdy následujeme mnohdy problematické a bolestné životní cíle, abychom se vyhnuli sebedestrukci) vyplavou na povrch vědomí a mohou do něj být integrovány. Lidské bytí se od té chvíle může vrátit do svého přirozeného stavu, se svými světlými i temnými stránkami (Ventegodt, 2004a). Ventegodt popisuje v působivých kazuistikách terapii založenou na vědomí, kdy dochází ke spontánním regresím nádorů prsu. Cílem Ventegodtovy psychoterapie je nalezení vnitřně vědomého smyslu života včetně přijetí jeho temných stránek a integrace vědomí vážné nemoci. Po dvoutýdenní terapii autoři popisují zmenšení nádorů prsu zobrazených radiologickými metodami (Ventegodt, 2004a).

Při troše zjednodušení by se dalo říci, že podstatou „radikální“ onkologické psychoterapie, tedy ne podpůrné psychologické péče, ale terapie s cílem rakovinu úplně zastavit nebo vyléčit, je práce nemocného s jeho vlastní duší. Jak najdeme u Ventegodta či Dahlkeho, příčinou rakoviny je často nevědomě žitý egoismus, lakota, nepochopení vlastního já či vlastní autenticity apod. Pokud na sobě nemocný skutečně do hloubky pracuje, odhazuje nebo se odšťihává od svých starých emočních motivů a vzorců. Odšťihává se od nich, případně tyto vzorce odřezává. V psychosomatice panuje spinozovské přesvědčení a psychofyzické jednotě, viz příklad s prázdným žaludkem a pocitem hladu v mysli. Pozoruhodná se může jevit paralela psychosomatické radikální léčby rakoviny, kdy nemocný odřezává ze svého já „staré zlé“ a běžného postupu západní medicíny. Západní medicína pak fyzicky chirurgicky odřezává jednotlivé metastázy z těla, z fyzického já nemocného, aniž by se zajímala o vnitřní vyladění

nemocného v jakémkoliv relevantním kontextu k příčině vzniku rakoviny. Jakoby se snažil psychosomatik pacienta „okrájet“ o některé součásti jeho duše, zatímco chirurg připravuje pacienta o další a další části jeho těla. Psychosomatik by, nadneseně řečeno, přesvědčoval pacienta o nutnosti zbavit se třeba lakoty a lpění naездеjším světě, chirurg nabízí pacientovi, že ho zbaví tlustého střeva a kusu jater. Ostatně, v situaci generalizovaných nádorů není „vykrajování“ jednotlivých metastáz zcela úspěšné – o vlivu psychoterapie na „spontánní“ regresi nádorů lze pak spekulovat.

Spontánní regrese nádorů jsou obecně vzácné, někdy popisovány v souvislosti s biologickými faktory; např. s těhotenstvím (Pitta et al, 1979), s radikální změnou stravy (Satillaro, 1984), vysazením orálních kontraceptiv (Steinbrechner et al, 1981), regrese jsou někdy podmíněné hormonálně, např. u karcinomu prsu v menopauze. Roli hrají imunologické faktory, popsána je např. remise leukémie při hnisavém zánětu (Wiernik, 1976). Spontánní regrese popsané jako následek psychologických příčin jsou ve vědecké literatuře řídké, jedná se o ojedinělé případy. Meares popisuje několik případů spontánní regrese zhoubného onemocnění po intenzivní meditaci, např. karcinomu rekta (1979), bronchiálního karcinomu (1980) či metastazovaného kostního sarkomu (1978).

V populární literatuře je téma psychologických technik v léčbě rakoviny zastoupeno ve větší míře. Školská medicína připouští přínos psychologických intervencí pro řešení psychosociálních problémů pacientů s rakovinou (Stam et al, 1986), schopnost těchto intervencí rakovinu úplně vyléčit však nevidí jako podloženou (Simonton a Sherman, 1998). Někteří badatelé vidí jako problematický přístup v psychologické metodě a nejasnou „osobnost se sklonem k rakovině“ či „habitus náchylný k rakovině“ (Wellisch a Yager, 1981). Studie tohoto typu přinášejí často protichůdné a nejednoznačné výsledky. Biologické mechanismy, vedoucí ke spontánní regresi maligních nádorů, nejsou pak při velkých metaanalýzách západní medicíny jasné (Challis a Stam, 1990).

Rakovina je život ohrožující a život alterující onemocnění, jako takové je zdrojem hraniční emoční zkušenosti spojené s mnohými momenty stresu, výzev a problémů (Simonton a Sherman, 1998). Rakovina přináší větší distress než jiná běžná onemocnění. Vyléčení z rakoviny znamená nejprve přežít, poté se vyléčit a nakonec uzdravit (Kinney et al, 2003). Existuje určité *před* a *po* diagnóze maligního onemocnění. Geuenich (2013) popisuje „pád z normální skutečnosti“, náš normální život, který někdy vede téměř k představě nesmrtelnosti, ve kterém žijeme mnohdy do vysokého věku, je náhle zpochybněn. Jungiánský psycholog Bolen (1998) popsal v souvislosti s diagnózou rakoviny „událost duše“: *„Jsme v neznámé krajině, ze které není cesty zpět. Nemoc je hlubokou událostí duše, přesto je téměř ignorována a vnímána neadresně, jako by se nás netýkala. Naopak, všechno se zdá být zaměřeno na část těla, která je nemocná, poškozená, selhávající a neovladatelná.“*

McKinley (2000) píše: *„Účastnit se terapie znamená být pravidelně viděn lékařem nebo sestrou, být opečováván. Když jsem naposledy odcházel z ozařování, potkal jsem sám*

sebe samotného se strašidlem rakoviny, které mě nenechá zapomenout, kde jsem byl a nedovolí mi svobodně zvolit, kam chci jít.“

Geuenich (2013) uvádí v předmluvě své knihy *Achtsamkeit und Krebs* metaforu o nečekaném probuzení v cizí nebezpečné zemi, kde nerozumíme tamnímu jazyku, neznáme tam žádná pravidla a neorientujeme se, nevíme, kdo či co a proč nás tam strčil, proč zrovna nás a proč zrovna teď. Onemocnění rakovinou vede téměř nutně k existenciálním otázkám o smrti a umírání, k bilancování dosavadního života, k otázkám po významu života a po smyslu vlastní existence. Toto jsou základní otázky filosofické antropologie, ale i téměř každého člověka. Rakovina vede člověka nezřídka na samotnou hranici jeho možností překonat sebe sama, ne protože by byl „šílený“, ale proto, že „šílené“ jsou podmínky a zkušenosti jeho života (Geuenich, 2013).

Následující text je výpověď šedesátiletého pacienta s rakovinou prostaty z psychotherapeutické skupiny Katji Geuenich (2013, s. 24) zaměřené na pozornost:

„Prostě to cítit, vnímat to. Byl jsem tu. Navzdory rakovině, s rakovinou, kvůli rakovině a nezávisle na ní. To všechno bylo ve mně, ale ne v mém myšlení. Bylo to jasné, ačkoliv je to nelogické, že jsem o ní věděl a přemýšlel. Když jsem o ní nepřemýšlel, ale jen jsem jí pustil k sobě blíž, bylo to zcela logické a jasné. Byl jsem na světě, byl jsem v tomto stavu, pro který nejsou slova. Bylo to hluboké, to byl život, víc než všechno, co se dá říci slovy. Bylo to bolestné, ale byl to život. Bylo mi to cizí a přece v tom byl kus mě. Neumím to popsat, ale cítil jsem to, poté, co jsem se s tím důvěrně seznámil, se svou silou. Moje síla. Zní to docela zmateně, ale to je tím, že mi schází slova, ten stav nebyl zmatek, ale pokoj.“

4.2. JE NÁDOR NĚCO KVALITATIVNĚ NOVÉHO?

Dostáváme se ke klíčové otázce našeho výkladu. Co je to zhoubný nádor? S biologickou definicí, která navíc není všezahrnující, v komplexním chápání malignity v kontextu života nevystačíme. V konceptu *eidetické biologie*, který uvedl v život Zdeněk Neubauer (1997), není živé bytí jen trpnou hmotou vyplňující prostor jako časoprostorový výskyt, ale autonomní skutečností, jejíž pohyby a životní akty vycházejí z nitra této bytosti. Co, nebo kdo je to zhoubný nádor? Je to něco, co v těle nemocného samo roste, samo od sebe se šíří. Spotřebovává nemocnému živiny, „dýchá“ jeho kyslík, proliferauje na jeho úkor. Zvyšuje svou hmotu. Na úkor hmoty postiženého. Má to nějaký význam? Co toto znamená?

Položíme-li si tuto otázku u infekčního onemocnění, je vysvětlení jednodušší – zde se množí parazitický mikroorganismus a „snaží se“ svou populaci rozšířit na jiné hostitele, byť by se precizní vědecká biologie měla teleologickým výkladům typu „množí se, aby“, „snaží se“, „sobecký gen bojuje o své rozšíření“ apod. měla vyhnout. U mnohých infekcí a parazitů je známo dost sofistikované ovlivňování chování hostitele s cílem šíření parazita – vzpomeňme vzteklinu nebo parazity *Toxoplasma gondii*. Infekční onemocnění lze interpretovat jako kompetici viru či bakterie s hostitelem, jejichž přirozenou tendencí je množit se a šířit se. Je výsledkem dlouhé a komplikované evoluce, pro řadu parazitů je výlučným hostitelem člověk. S kým ale kompetuje nádor? Co či kdo to nádor

je? Nádor přece pochází z našich vlastních buněk, je jejich pokračovatelem, dědicem. Jedna z buněk se „zvrhne“ proti populaci všech ostatních buněk a založí „sabotérský“ klon. Parazit? Má toto nějaký význam?

V očích pozitivistické metody, která se etabluje v přírodních vědách od 19. století, nemá. Historičtí odpůrci jakékoliv medicínské ontologie, jako Broussais či Comte chápou nemoc veskrze jako poruchu vědecky poznatelných fyziologických mechanismů, jakési nedopatření bez normativní hodnoty (Canguilhem, 1991, s. 49-90). Objektivní patologii se pokusil založit otec fyziologie Claude Bernard. Podobně jako Virchow, nechápe Bernard nemoc jako svébytné jsoucno, v jeho pojetí je patologické jen extenzí normálního jevu (např. hyperglykémie u diabetu), bez vlastní podstaty, kvality či hodnoty. Podle Bernarda se nemoc od zdraví odlišuje jen mírou, ne kvalitativně. Bernard ve svém *Lecons de physiologie expérimentale appliquée á la médecine* píše:

„Zdraví a nemoc nejsou dva odlišné způsoby bytí ve své podstatě, jak věřili lékaři v dávných dobách, a jak dodnes mnozí praktici věří. Neměly by být chápány jako odlišné principy, entity, které bojují o živý organismus (...). Toto jsou obsoletní medicínské názory. Ve skutečnosti je mezi těmito způsoby bytí pouze rozdíl v míře: vystupňování, disproporce či diskordance normálního stavu konstituují stav chorobný. Není znám žádný případ, kdy by nemoc vytvořila nové podmínky, kompletně změnila scénu a vytvořila nějaké speciální produkty.“ (Bernard, 1856, cit. in Canguilhem, 1991, s. 71).

Ačkoliv se Bernard v uvedeném úryvku vůči starým naukám vymezuje, právě důrazem na výlučnost kvantitativních změn v patologii se pozitivistická věda nápadně blíží antickému učení o čtyřech štávách. Na první pohled se může zdát, že uvedená Bernardova teze nepřipouští existenci nádoru, což je v přímém rozporu se zkušeností. Jaký může být speciálnější patologický produkt, než nádor? Nevzniká tady úplně nová, kvalitativně jiná věc? Ucpě-li nádor tlustého střeva průsvit střeva a znemožní pasáž stolice, nejedná se o nové podmínky? Při hlubší úvaze, vzpomeneme-li si na úvodní shrnutí současného biologického chápání kancerogeneze, může být Bernardova teze docela dobře myslitelná. V případě nádoru se jedná o *vystupňování* intenzity buněčného dělení, *snížení* frekvence apoptózy, *snížení* odpovědi na protirůstové a *zvýšení* odpovědi na prorůstové signály, *disproporce* či *diskordance* v míře uplatnění mechanismů řídících buněčné dělení a buněčnou smrt, novotvorbu cév, buněčnou diferenciaci atd. Podle Bernarda by mohl vzniknout nádor jen vystupňováním či potlačením fyziologických dějů. Zajímavá je aplikace Bernardovy teze na oblast molekulární biologie, o které v půli 19. století nemohl mít ani tušení. Na konci shrnutí historického vývoje pojetí nádoru figuroval pojem “ontologismus”, který můžeme přesněji nazvat “substancialismem”. V očích západní vědy, jak bylo nastíněno, lze oba protikladné medicínsko-filosofické proudy na sebe vzájemně převádět.

Jak a proč ale dojde k popsanému *vystupňování* či *potlačení* regulací buněčného cyklu? Slyšeli jsme o chronickém dráždění, o mutagenech, mutacích. Je svět nehostinné místo, kde na nás číhají samá nebezpečí v běžném prostředí či v potravě? Je náhodná mutace, a

nemoc obecně, jen nějaké trapné nedopatření, které být nemá a které je nutno objednávkou v "servisu" odstranit (Komárek 2005, s. 87)? Je možné rakovinu, z hlediska významu jednu z nejzáhadnějších nemocí, vůbec nějak plodně interpretovat?

Mutace podmiňující vznik nádoru je dle současné přírodovědy záležitost náhodná, která se děje s určitou pravděpodobností. Termín pravděpodobnost je v jistém smyslu velmi nešťastný, neboť implikuje, že se něco pravdě podobá. Jak se může něco pravdě podobat? Klasická tomistická definice pravdy je "*Veritas est adequatio rei et intellectus*", pravda je shoda myšlení s předmětem, pravda je výrok, který má nějakou oporu v realitě. Pravda buď je, není nebo je částečně, ale co je podobnost pravdě? Házáme-li kostkou, je „pravděpodobnost“ (lépe je říci možnost), že padne třeba šestka, jedna šestina, avšak tato pravděpodobnost nebo možnost se vztahuje k budoucnosti, k výsledku hodu. O budoucnosti však nemůžeme říci téměř nic pravdivého ani pravdě se podobajícího. Událost se může buď stát, nebo nestát, jak může být událost, která se ještě nestala, „pravdě podobná“? Pravděpodobnost (do budoucnosti) odvozujeme z frekvence určitých událostí v minulosti za určitých podmínek (např. házení kostkou) a můžeme je matematicky modelovat. Události se však dějí jen jednou a "naostro", žádná kontrola, jestli se „náhodné“ události „nahodí“ podruhé stejně nebo jinak, není možná. Z toho v jistém úhlu pohledu pramení problematičnost nejen koncepce náhodných mutací, ale i třeba současné evoluční teorie a koncept náhody vůbec. Aniž bychom chtěli za každou cenu ve všem vidět znamení a významy, aniž bychom upadali do fatalismu ve stylu Jakuba z románu Denise Diderota, pro něhož bylo „všechno psáno tam nahoře“, problematičnost koncepce pravděpodobnosti a náhody je evidentní. Pokud moderní věda neví, proč či jak se něco děje, poví nám, že je to náhoda. Mimo příčinné vztahy, mimo náš příběh. Náhoda se nahodí. Nesestává však celý náš příběh z toho, co se „nahodí“?

V našem západním stylu popisu se "náhodně" dějí třeba úrazy, poškození integrity těla násilím fyzikálním nebo chemickým, do velké míry "náhodně" se setkáváme s nejrůznější infekcí. Dnešní medicína pak v posledku interpretuje genetické mutace, které stojí za vznikem mj. nádorů, jako "úrazy molekuly DNA" zapříčiněné příčinami fyzikálními (zářením), chemickými nebo infekcí onkogenními viry.

4.3. CO JSOU TO VLASTNĚ ZHOUBNÉ NÁDORY?

Čistě biologické hledisko, přes svou propracovanost, široké praktické uplatnění a relevanci, postihuje a z hlediska své metody může postihovat pouze část skutečnosti, stejně jako hlediska ostatních empirických věd. Usilujeme-li o pochopení nějakého problému, např. závažné nemoci, vcelku, s aparátem empirických věd nevystačíme, je třeba zvážit i východiska filosofická, zkušeností nepodložená. Vztahovat závěry biologie a jiných empirických na celek je problematičné, byť se tak běžně děje. Metafyzické otázky, např. o smyslu života, o smyslu smrti či závažné nemoci, nemůže přírodověda svým aparátem zodpovědět. Vydává-li přírodovědec své poznání za celostní, tedy není-li v jeho očích nic mimo ně (např. „člověk je **jen** schránkou na geny“, „láska je **jen** chemie“,

„člověk je **jen** sociální primát“, „v biologii nemá smysl **nic**, není-li to ve světle evoluce“, „život je **jen** oxidace“...), měl by si uvědomit, že prezentuje východisko neempirické, zkušeností nepodložené a tudíž filosofické, ba co hůře, ideologické.

V pokusu o celostní výklad se tedy nespokojím se závěry přírodovědy a po smyslu a podstatě zhoubných nádorů se ptát budu. Otázka po podstatě nádorů jde ruku v ruce s tázáním se po podstatě povaze všeho živého. Směřování tohoto tázání budiž inspirováno myšlenkami švýcarského biologa a filosofa Adolfa Portmanna, jak je nastiňuje ve svém díle *Nové cesty biologie* (*Neue Wege der Biologie*). Uvádím klíčový odstavec:

Tušíme vůbec, jaké tajemství jsme vyslovili, když tak samozřejmě poznamenáváme: „Organismus buduje sebe sama z vaječné buňky!“ Kdo to tu vlastně staví sám sebe? (...) Narážíme zde na hádanku onoho „sebe“ („Selbst“) – a budeme se s ní vždy znovu setkávat (Portmann, 1997, s. 86, orig. 1960).

V kapitole o niternosti živočichů (*Innerlichkeit*) hovoří Portmann o potřebě rozlišovat niternost od *psýché*, natož od vědomí. Tato niternost však nemá centrum v mozku ani jiném konkrétním místě živočicha, což Portmann demonstruje příkladem příčně rozřáté ploštěnky, kdy si ocasní polovina červa sama zbuduje hlavovou část se svým řídicím centrem. V proliferačních na předním okraji zadní půlky červa se organizuje nový mozek:

Uvažujme o tom: Právě jsem řekl, že se organizuje nový mozek. Zda jsme si, vyřkne-li nebo slyšíme-li něco takového, vědomi propastnosti svého tvrzení? Již když jsme řekli, že organismus ve svém vývinu „rozčleňuje sama sebe“, upozorňoval jsem, že jsme vyslovili něco tajemného. (...) Kdo je to ono „se“, které zde organizuje? Kdo to zde organizuje? Kdo to zde „sám sobě“ vytváří mozek? (...) Jde o to, že zde stojíme před tajemstvím toho „sebe“, jehož vždy novým, jedinečným uskutečněním je každé nové individuum, každá samostatná živá bytost (tamtéž, s.101-102).

Portmann dále uvádí příklad vývoje nás samých – ze dvou buněk vzniká malý zárodek, který „sám sebe“ organizuje, v rámci toho vznikne mozek a smyslové orgány, jejichž výstavba teprve umožní formování našeho vědomého „Já“. Já zde však není stavitelem, ale možností, spočívající na skutečnosti onoho „sebe“ (tamtéž, s. 102). Pozorování, které popisuje Portmann, pak vychází z raných embryologických pozorování na přelomu 19. a 20. století – uměle oddělená malá část embrya má mnohem větší tvořivý potenciál, než kdybychom ji ponechali v původním postavení. I malá část raného zárodka je schopna dát vzniknout úplnému jedinci, vývoj tedy není otázkou pouze jednotlivých buněk. Organismus nějak řídí vývojové procesy na úrovni celku; nejde jen o buňky samotné, ale o něco, co je přesahuje²⁰⁶. Tělo tedy není kolonií či republikou buněk. Buňky tvoří organismy, ale organismy tvoří buňky; buňky jsou výsledkem vývoje, ne jeho příčinou (Sapp, 2015, s. 163).

²⁰⁶ Něco na způsob *entelechie* vitalistického biologa a filosofa Hanse Driesche (1867-1941).

Je nádor bytost? Buduje sebe sama z první buňky. Podle virchowovského paradigmatu ho můžeme zničit jedině tak, že je zničen do poslední buňky. Jeho jednotlivé části jsou mnohem méně provázané než u komplexního organismu. Na rozdíl od živého těla, bytosti, organismu, nádor není *totalitní*. Část těla oddělená od celku není schopna fungovat a žít sama o sobě – v tomto ohledu nádor totalitní není, může dobře žít i jako velmi malá skupina buněk. Je to tedy nepřítel těla a zároveň je jeho součástí. Bytost to ale není. Je to zpráva, symbol, ve kterém k nám naše „sebe“ (nikoliv „já“) promlouvá, jak se domnívají některé holistické školy? Promlouváme sami sobě v nemoci? Jakou zprávu nám může nést tato promluva? Staví „on“ sám sebe nebo ho buduje tělo hostitele?

Dovolíme-li si hovořit o smyslu zhoubného nádoru, z jeho názvu pramení jeho smysl *duřet* v nás a *zahubit* nás. Můžeme si dovolit hovořit o rakovině jako o zhmotněné smrti? Není to její hlavní a vlastně jediný, velmi temný a neradostný, smysl? K čemu jinému než ke smrti neléčená rakovina vyústí? Ztělesněnou smrtí nemůže být meningokok či jiné infekční agens, jejich „smysl“ či „účel“ je jinde, mikrob se „chce“ množit sám, smrt hostitele je pak vedlejší produkt. Vtělením smrti může být zhoubný nádor. Předpokládáme-li, že smrti se obvykle člověk bojí a nechce jí, je zpráva, kterou nám dává nádor skutečně úplně tragická?

Naše společnost se smrti a rakoviny zvláště děsí, štítí a vytěšňuje ji, v duchu i fyzicky do léčených dlouhodobě nemocných a na onkologická oddělení. Děsíme se podobnosti se zvířetem či věcí, nesvobody? Umělý vývod tlustého střeva a přímá konfrontace s vlastními výkaly, po operaci rakoviny konečníku, inkontinence nebo ztráta hrtanu a hlasu kvůli nádoru či poruchy chování u nádorů mozku jsou zážitky asociující život zvířete. Upoutání na lůžko, obtížné dýchání, imobilita či ztráta prvků identifikace se svou osobností či sexualitou (vlasy, prsa) pak uvrhují nemocného do determinismu nesvobodné věci. Ztráta vlasů je chápána jako symbol ztráty zdroje životní síly, jako byl bezmocný biblický Samson, když přišel o vlasy. Je-li ale nemocný dokonale smířen s vlastní brzkou smrtí, nehněvá se na osud pro svou nemoc, nezávidí druhým jejich zdraví, odpustil všem, co mu kdy ukřivdili, nesnaží se smrti vyhnout a svůj nevyhnutelný konec plně přijal – může být větší svobody? Nezvítězí člověk nad smrtí právě tehdy, když se jí nesnaží uniknout, neb jí skutečně uniknout nemůže?

5. LITERATURA

Abernethy J. *Surgical observations containing a classification of tumours, with cases to illustrate the history of each species; - an account of diseases which strikingly resemble the venereal disease; - and various cases illustrative of different surgical objects.* T. N. Longman and O. Rees, London, 1804.

Abernethy J. *Surgical observations on the constitutional origin and treatment of local diseases and on aneurisms, on diseases resembling syphilis; and on diseases of the urethra.* Thomas Dobson, Philadelphia, 1811.

Absolon KB, Keshishian J. *First laryngectomy for cancer as performed by Theodor Billroth on December 31, 1873: a hundred anniversary.* Rev Surg, 1974 31(2):65-70.

Adler A. *Studie über Minderwertigkeit der Organen.* 1997, Urban & Schwarzenberg, Wien; 1. Auflage 1907.

Aida S, Aida J, Hasegawa K, Kumusaka T, Shimazaki H, Tamai S, Takubo K. *Telomere length of human adult bronchial epithelium and bronchogenic squamous cell carcinoma measured using tissue quantitative fluorescence in situ hybridization.* Respiration. 2015; 90(4):321-326.

Adelman R, Saul RL, Ames BN. *Oxidative damage to DNA: relation to species metabolic rate and life span.* Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85(6):2706-2708.

Amelang M. *Using Personality Variables to Predict Cancer and Heart Disease.* European Journal of Personality 1997;11:319-342.

Antonova L, Mueller CR. *Hydrocortisone down-regulates the tumor supresor gene BRCA1 in mammary cells: a possible molecular link between stress and breast cancer.* Genes Chromosomes Cancer. 2008; 47(4):341-352.

Barber B. *An Inovation in the History of Science.* In: Cohen B. *The Natural Science and the Social Sciences.* Springer Science+Business Mesia, B.V. Dordrecht, 1994.

Baillie M. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body.* London, Printer Johnson, St. Paul's church-yard; and Nicol, Pall-Mall. 1793

Bauer AW. *„Unmöglich, darin etwas Spezifisches zu finden“ Rudolf Virchow und die Tumorphathologie.* Medizinhistorisches Journal. 2004; 39(1):3-26.

Baum M. *Breast cancer 2000 BC to 2000 AD – time for a paradigm shift?* Acta Oncol. 1993; 32(1):3-8.

Bayle GL. *Traité des maladies cancéreuses.* Druhé vydání, Chez M. Gautret, Paris, 1839. První vydání 1833.

Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. *Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection*. World J Gastroenterol. 2014; 20(32):11182-11198.

Beneš J. *Infekční lékařství*. Galén, Praha, 2009.

Berx G, van Roy F. *Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009;1(6).

Bennett, JH. *Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver: In which Death Took Place from Suppuration of the Blood*. Stark and Comp., 1845.

Bennour A, Saad A, Sennana H. *Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assay*. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 97:263-274.

Bentley BS, Hill RV. *Assessing macroscopic and microscopic indicators of osteoarthritis in the distal interphalangeal joints: a cadaveric study*. Clin Anat. 2007;20(7):799-807.

Bichat MFX. *Pathological anatomy, the last course of Xavier Bichat*. John Grigg, Philadelphia, 1827. Translated by Joseph Tongo. První vydání francouzsky 1825.

Bichat MFX. *A treatise on membranes*. Published by Cummings and Hilliard, Boston, 1813, translated by John G. Coffin. První vydání francouzsky 1802.

Bignold LP, Coghlan B, Jersmann H. *David Paul Hanseemann: Chromosomes and the origin of the cancerous features of tumor cells*. Cellular Oncology, 2009; 31(1):61.

Billroth T. *Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in fünfzig Vorlesungen – Ein Handbuch für Studierende und Ärzte*. Ed 14. Berlin: Reimer, 1889.

Bittoni A, Andrikou K, Lanese A, Santoni M, Pellei C, Faloppi L, De Prete M, Giampieri R, Cascinu S. *Treatment of pancreatic cancer. Actuality and perspective*. Recent Prog Med, 2015; 106(5):208-16.

Black JO. *Xeroderma pigmentosum*. Head Neck Pathol. 2016; 10(2):139-144.

Bland CS. *The Halsted Mastectomy: Present Illness and Past History*. West J Med. 1981, 134:549-555.

Bolen JS. *Close to the bone: Life-threatening illness and the search for meaning*. New York, Simon and Schuster, 1998.

Boorse C. *Health as a theoretical concept*. Philosophy of Science. 1977; 44 (4):542-573.

Boveri T. *Concerning the Origin of Malignant Tumours*. Transl. Henry Harris. Journal of Science 2008; 121:1-84. Orig. 1914.

Breathnach CS. *Evarts Ambrose Graham (1883-1957), doyen of pulmonary surgeons*. Ir J Med Sci. 2016; 185(1):265-66.

Broussais FVJ. *Historie des phlegmasies ou inflammations chroniques. Tome premier*. Gabon & Crochard, Paris, 1822.

Callahan R., Campbell G. *Mutations in human breast cancer: an overview*. J Natl Cancer Inst. 1989;81(23):1780-1786.

Canguilhem G. *The Normal and the Pathological*. Zone Books, New York, 1991. Transl. by Carolyn R. Fawcett & Robert S. Cohen, orig. *Le Normal et le pathologique*, 1943.

Canguilhem G. *Knowledge of Life*. Fordham University Press, New York, 2008. Orig. *La connaissance de la vie*, 1965, transl. by Stefanos Geroulanos and Daniela Ginsburg.

Canguilhem G. *Writings on Medicine*. Fordham University Press, New York, 2012. Translated by Stefanos Geroulanos and Todd Meyers, orig. *Écrits sur la médecine*, ed. Du Seuil, 2002.

Capasso L. *Antiquity of Cancer*. Int J Cancer. 2005; 113(1):2-13.

Carcangiu ML, Sibley RK, Rosai J. *Clear cell change in primary thyroid tumors. A study of 38 cases*. Am J Surg Pathol. 1985; 9(10):705-722.

Černý K. *Monarcha virulentus: Tělo nemocného morem v akademických spisech od konce 14. století do první čtvrtiny 18. století - koncepce, kontinuita a vývoj*. In: Lenderová M, Hanulík V, Tinková D. *Dějiny těla: prameny, koncepty, historiografie*. Červený Kostelec: Pavel Mervart 2013, s. 67-109.

Challis GB, Stam HJ. *The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987*. Acta Oncol. 1990;29(5):545-550.

Curto M, Cole BK, Lallemand D, Liu CH, McClatchey AI. *Contact-dependent inhibition of EGFR signaling by Nf2/Merlin*. J Cell Biol. 2007; 177(5):893-903.

Dahlke R. *Nemoc jako symbol*. Pragma, Praha, 1996. Z originálu *Krankheit als Symbol. Handbuch der Psychosomatik* přeložil Zdeněk Dan.

Descartes R. *Discours de la methode, pour bien conduit raison & chercher la verité dans les sciences*. A Leyde De l'Imprimiere de Ian Maire, 1637.

Descartes R. *Vášně duše*. Mladá Fronta, 2002. Orig. *Les Passions de l'ame*, 1659, přeložil Ondřej Švec.

Dhom G. *Geschichte der Histopathologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2001.

Dietl J. *Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of fallopian tube*. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289(2):241-6.

Dragutin K, Maja P, Miljan C, Dragan K, Branislav M. *Alexander Brunschwig – 110 years from birth September 11, 1901 – August 7, 1969*. Acta Chir Iugosl. 2011; 58(3): 21-23.

Dwivedi AN, Jain S, Dixit R. *Gall bladder carcinoma: Aggressive malignancy with protean loco-regional and distant spread*. World J Clin Cases. 2015;3(3):231-44

Eckart UW. *Rudolf Virchow und Gustav Adolph Spiess. Cellular-pathologie versus Humoral- und Solidarpathologie*. Springer Verlag, Heidelberg, 2016.

Effron M, Griner L, Benirschke K. *Nature and rate of neoplasia found in captive wild mammals, birds and reptiles at necropsy*. J Natl Cancer Inst. 1977; 59(1):185-198.

Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. *Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism*. Dev Cell. 2010; 18(6):884–901.

Elion BG, Burgi E, Hitchings H. *Studies on Condensed Pyrimidine Systems. IX. The Synthesis of Some 6-Substituted Purines*. J Am Chem Soc. 1952; 74(2):411-414.

Enzi G, Busetto L, Inelmen E M, Coin A, Sergi G. *Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's „De sedibus et causis morborum per anatomen indagata*. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27(4):534-535.

Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. *Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin)*. New England Journal of Medicine. 1948; 238(23):787-793.

Ferrara N. *Vascular endothelial growth factor*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 (6); 29:789-791.

Fontaine J, Tesseraux M, Klein V, Bastert G, Blin N. *Gene amplification and expression of the neu (c-erbB-2) semence in human mammary carcinoma*. Oncology. 1988; 45(5):360-363.

Fontanella C, Fanotto V, Rihawi K, Aprile G, Puglisi F. *Skeletal metastases from breast cancer: pathogenesis of bone tropism and treatment strategy*. Clin Exp Metastasis. 2015; 32(8):819-833.

Foucault M. *Zrození kliniky*. Červený Kostelec: Pavel Mervart, 2010. Z originálu *Naissance de la clinique* (1963) přeložili Jan Havlíček a Čestmír Pelikán.

Flemming W. *Beitrage zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen, Theil II*. Archiv für Mikroskopische Anatomie, 1880; 18:151-259.

Galis F. *Why do almost all mammals have seven cervical vertebrae? Developmental constraints, Hox genes, and cancer*. Journal of Experimental Zoology (Mol Dev Evol). 1999; 285:19-26.

Garrison FH. *An Introduction to the History of Medicine*. Saunders, Philadelphia, 1913.

Gerlach J, Keil G. *Kehlkopfkrebs Kaiser Friedrichs III*. Würzburger medizinhistorische Mitteilungen. 1988;6:267-291.

Gerlinger M, Rowan AJ, Horwell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E et al. *Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing*. N Engl J Med. 2012; 366(10):883-892.

Geuenich K. *Achtsamkeit und Krebs*. Schattauer, Stuttgart, 2013.

Goodman LS, Wintrobe MM et al. *Nitrogen mustard therapy; use of methl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders*. J Am Med Assoc. 1946; Vol 132:126-132.

Gocheva V, Wang HW, Gadea BB, Shree T, Hunter KE, Garfall AL, Berman T, Joyce JA. *IL-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion*. Genes Dev. 2010; 24(3):241-255.

Goyal G, Fan T, Silberstein PT. *Hereditary cancer syndromes: utilizing DNA repair deficiency as therapeutic target*. Familial Cancer. 2016;15(3):359-366.

Green LK, Ro JY, Mackay B, Ayala AG, Luna MA. *Renal cell carcinoma metastatic to the thyroid*. Cancer. 1989; 63(9):1810-1815.

Griffin LL, Ali FR, Lear JT. *Non-melanoma skin cancer*. Clin Med (Lond.). 2016; 16(1):62-65.

Hajdu IS. *A Note from History: Pathologists Who Attained Fame Without Using Microscopy*. Annals of Clinical & Laboratory Science. 2003; 33(1).

Hajdu IS. *Greco-Roman thought about cancer*. Cancer. 2004; 100(10):2048-51.

Hajdu IS. *A Note from History. The First Cellular Pathologists*. Annals of Clinical & Laboratory Science. 2004; 34(4).

Hajdu IS. *A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1*. Cancer. 2011; 117(5):1097-1102.

Hajdu IS. *A note from history: Landmarks in history of cancer, part 3*. Cancer. 2012; 118(4):1155-1168.

Hajdu IS. *A note from history: Landmarks in history of cancer, part 4*. Cancer. 2012; 118(20):4914-4928.

Haller A. *Onomatologia medica completa oder Medicinisches Lexicon, das alle Benennungen und Kunstwörter, welche der Arzneywissenschaft und Apoteckerkunst eigen sind, deutlich und vollständig erkläret.* Ulm/Frankfurt am Main/Leipzig, 1755.

Hanahan D, Folkman J. *Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis.* Cell. 1996; 86(3): 353–364.

Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation.* Cell. 2001; 144(5):646-674.

Hansemann DP. *Über asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung.* Arch Pathol Anat Phys Klin Med. 1890; 119: 299-326.

Harrison R. *Specimens of Bilharzia affecting the urinary organs.* Lancet. 1889; 134 (3439):163.

Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. *The history of prostate cancer from beginning to DaVinci.* Aktuelle Urol. 2012; 43(4):228-230.

Helmsley LA. *The incidence of tumours in young chickens.* The Journal of Pathology. 1966; 92(1):91-96.

Hermann T. *Vědecká činnost Jana Evangelisty Purkyně a její mnohostranný přínos.* 2011; Živa (5):202-205.

Honsová E, Dušková J. *Patologie močového ústrojí.* In: Povýšil C., Šteiner I. et al. *Speciální patologie.* Galén Karolinum, Praha, 2007.

Horne RL, Picard RS. *Psychosocial risk factors for lung cancer.* Psychosom Medicine. 1979; 41(7):503-514.

Hunter J. *The Works of John Hunter with notes, edited by James F. Palmer, Vol I.* Longman, Rees, Orme, Brown, Green and Longman, London, 1833.

Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. *Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT.* J Nucl Med 2005;46:752–757.

Jaspers K. *Einführung in die Philosophie, Zwölf Radiovorträge.* 28. Auflage. 1989. R. Piper&Co.Verlag, München. 1. Auflage 1953.

Jirousová F. *Evoluce jako cesta k Bohu v díle Teilharda de Chardin.* Filosofie dnes, 2012; 1(4):37-71.

Johansson B., Fioretos T., Mitelman F. *Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia.* Acta Haematol. 2002;107(2):76-94.

Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. *Obesity, endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002; 11(12):1531-1543.

Kachuri L, De P, Ellison LF, Semenciw R. *Cancer incidence, mortality and survival trends in Canada, 1970-2007*. *Chronic Dis Inj Can*. 2013; 33(2):69-80.

Kanzaki Y, Hatase O, Ishii H, Oda T. *Avian myeloblastosis virus-induced lymphosarcoma producing erythroblastic leucosis in chicks*. *Acta Med Okayama* 1975;29(5):391-396.

Karamanou M, Tzavellas E, Laios K, Koutsilieris M, Androutsos G. *Melancholy as a risk factor for cancer: a historical overview*. *J BUON*. 2016; 21(3):756-759.

Kay RM, Eckardt JJ, Seeger LL, Mirra JM, Hak DJ. *Pulmonary metastasis of benign giant cell tumor of bone. Six histologically confirmed cases, including one of spontaneous regression*. *Clinical orthopaedics and related research*. 1994; (302):219-230.

Kazi RA, Peter Re. *Christian Albert Theodor Billroth: Master of surgery*. *J Postgrad Med* March 2004; 50(1):82-83.

Kedar E., Bonavida B. *Studies on the induction and expression of T cell-mediated immunity. Non overlapping populations of alloimmune cytotoxic lymphocytes with specificity for tumor-associated antigens and transplantation antigens*. *J Immunol*. 1975;115(5):1301-1308.

Kessenbrock K, Plaks V, and Werb Z. *Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment*. *Cell*. 2010; 141(1):52-67.

Khan R, Sherwani RK, Rana S, Hakim S, Jairaipuri Z. *Clinico-Pathological Patterns in Women with Dysfunctional Uterine Bleeding*. *Iran J Pathol*. 2016; 11(1):20-26.

Kinney CK, Rodgers DM, Nash KA, O'Bray C. *Holistic Healing for Women with Breast Cancer Through a Mind, Body and Spirit Self-Empowerment Program*. *Journal of holistic Nursing*. 2003; 21(3):260-279.

Kodet R. *Patologie mužského pohlavního ústrojí*. In: Povýšil C., Šteiner I. et al. *Speciální patologie*. Galén Karolinum, Praha, 2007.

Kodet R, Mrhalová M. *Obecná onkologie*. In: Povýšil C, Šteiner I. *Obecná patologie*. Galén, Praha, 2011.

Kodet R. *Epitelové nádory*. In: Povýšil C, Šteiner I. *Obecná patologie*. Galén, Praha, 2011.

Koenig Rick. *The Legacy of Great Science: The Work of Nobel Laureate Gertrude Elion Lives On*. *Oncologist*. 2006; 11(9):961-965.

Komárek S. *Spasení těla. Moc, nemoc a psychosomatika*. Mladá Fronta, edice Kolumbus, Praha, 2005.

Komárek S. *Obraz člověka a přírody v zrcadle biologie*. Academia, 2008.

Kratochvíl Zdeněk. *Filosofie živé přírody*. Herrmann a synové, Praha, 1994.

Krischnatreya M, Katakai AC, Sharma JD, Nandy P, Talukdar A, Gogoi G, Hogue N. *Descriptive epidemiology of common female cancers in the north East India – a hospital based study*. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(24):10735-10738.

Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. *The Blood and Bone Marrow in Yellow Cross Gas (Mustard Gas) Poisoning. Changes produced in the Bone Marrow of Fatal Cases*. J Med Res. 1919; 40(3):497-508.

Krush AJ. *Contributions of Pierre Paul Broca to cancer genetics*. Transactions of the Nebraska Academy of Sciences. 1976; 7:125-129.

Lacey JV Jr., Chia VM. *Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma*. Maturitas. 2009;63(1):39-44.

Landweer H, Renz U. *Handbuch klassische Emotions-Theorien*. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/Boston, 2012.

Larsson LI, Bjerregaard B, Talts JF. *Cell fusions in mammals*. Histochem Cell Biol. 2008; 129(5):551–561.

Lebert H. *Handbuch der allgemeinen Pathologie und Therapie mit besonderer Rücksicht auf die ärztliche Praxis*. Laupp & Siebeck, Tübingen, 1865.

Lee YS., Dutta A. *MicroRNAs: small but potent oncogenes or tumor suppressors*. Curr Opin Investig Drugs, 2006;7(6):560-564.

Lee YY, Derakhshan MH. *Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer*. Arch Iran Med. 2013;16(6):358-65.

Le Dran HF. *The Operations in Surgery*. C.Hitch & R. Dodslez, London, 1749. Transl. by Thomas Gataker. Orig. *Traité des opérations de chirurgie*, 1749.

Le Fanu J. *Vzestup a pád moderní medicíny*. Academia, Praha, 2001.

Lenderová M, Tinková D, Hanulík V. *Tělo mezi medicínou a disciplínou. Proměny lékařského obrazu a ideálu lidského těla a tělesnosti v dlouhém 19. století*. Nakladatelství Lidové noviny, Praha, 2014.

Lestuzzi C. *Primary tumors of the heart*. Curr Opin Cardiol. 2016; 31(5):593-598.

Liepoldová T. *Dějiny patologické anatomie, myšlenkové předpoklady anatomicko-patologického přístupu*. Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Filozofická fakulta, 2016.

Lombard LS, Witte EJ. *Frequency and Types of Tumors in Mammals and Birds of the Philadelphia Zoological Garden*. Cancer Res. 1959; 19(2):127-141.

Lorenz K. *Osm smrtelných hříchů civilizace*. Academia, Praha, 2000. Z originálu *Die acht Todsünden der zivilisierten Menschheit* přeložil Petr Příhoda. První vydání orig. 1973.

Lucké B. *Carcinoma of the Kidney in the Leopard Frog: The Occurrence and Significance of Metastasis*. *Am J Cancer*. 1938; 34(1):15-30.

Lüllmann-Rauch R. *Histologie*. Grada, Praha, 2012. Překlad 3.vydání *Taschenlehrbuch Histologie, 3.Auflage*, editoři překladu Miloš Grim a Ondřej Naňka.

Lustig A, Levine AJ. *One hundred years of virology*. *Journal of Virology*, 1992; 66(8):4629-4631.

Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. *Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression*. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010; 15(2):117-134.

Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Ikeya T, Iseki Y, Tanaka H, Muguruma K, Hirawaka K. *Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer*. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(8):111-117.

Marzano M. *Philosophie des Körpers*. Diederichs Verlag, München, 2013.

McEvoy JD, Dyer MA, *Genetic and epigenetic discoveries in human retinoblastoma*. *Crit Rev Oncog*. 2015; 20(3-4):217-225.

McGovern VJ. *Spontaneous Regression of Melanoma*. *Pathology*. 1975; 7(2):91-99.

McKinley ED. *Under toad days: Surviving the uncertainty of cancer recurrence*. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 133(6):479-480.

Meares M. *Regression of osteogenic sarcoma metastases associated with intensive meditation*. *Med J Aust*. 1978; 2(9):433.

Meares M. *Remission of massive metastasis from undifferentiated carcinoma of the lung associated with intensive meditation*. *J Am SOC Psychosom Dent Med*. 1980; 27(2):40-41.

Meares M. *Regression of cancer of the rectum after intensive meditation*. *Med J Aust*. 1979; 2(10):539-540.

Mendes MC, Pimentel GD, Costa FO, Carvalheira JB. *Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia*. *J Endocrinol*. 2015; 226(3):29-43.

Meyer-Steinig T, Sudhoff K, *Geschichte der Medizin im Überblick mit Abbildungen*. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1928.

Miller DR. *A tribute to Sidney Farber – the father of modern chemotherapy*. *Br J Haematol*. 2006; 134(1):20-26.

Mita MT, Marchesi F, Cecchini S, Tartamella F, Ricco M, Abonqwa HK, Roncoroni L. *Prognostic assessment of gastric cancer: restrospective analysis of two decades*. Acta Biomed. 2016; 87(2):205-211.

Momenyan S, Sadeghifar M, Sarvi F, Khodadost M, Mosavi-Jarrahi A, Ghalfari ME, Sekhavati E. *Relationship between urbanization and cancer incidence in Iran using quantile regression*. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17:113-117.

Morgagni GB. *The seats and causes of diseases investigated by anatomy in five books, Vol II, Book III Of disorders of the belly*. Transl. Benjamin Alexander. Printed for A. Millar and T. Cadell; and Johnson and Payne, London, 1769 (orig. 1761).

Morimoto LM, White E, Chen EW, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson JA, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A. *Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States)*. Cancer Causes Control. 2002; 13(2):741-751.

Mukherjee S. *Vládkyně všech nemocí, příběh rakoviny*. Masarykova univerzita, Brno, 2015. Z anglického originálu *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer* přeložil Jan Šmarda. Orig. 2010.

Müller JP. *Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste*. Berlin, G. Reimer, 1838.

Nagy JA, Chang SH, Shih SC, Dvorak AM, Dvorak HF. *Heterogeneity of the tumor vasculature*. Semin Thromb Hemost 2010; 36(3):321-331.

Nardone G, Compare D. *The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases?* United European Gastroenterol J. 2015; 3(3):255-260.

Neubauer Zdeněk. *Esse obiectivum – esse intentionale, cestou k fenomenologické biologii*, s. 113-160 in: *Scientia et Philosophia, vol.8. Interní sborník pro potřeby učitelů a studentů kateder filosofie na Universitě Karlově a Institutu základů vzdělanosti UK*. Hrnčířství a nakladatelství Michal Jůza a Eva Jůzová, Praha, 1997.

Nivatvongs S, Gilbertsen VA, Goldberg SM, Williams SE. *Distribution of large-bowel cancers detected by occult blood test in asymptomatic patients*. Dis Colon Rectum. 1982; 25(2):420-421.

Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M et al. *Meat, fish and colorectal cancer risk: the European prospective investigation into Cancer and Nutrition*. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(12):906-916.

Nordenfelt L. *Health and disease: two philosophical perspectives*. J Epidemiol Community Health. 1986; 40(4):281-284.

Nordling CO. *A new theory of the cancer-inducing mechanism*. British Journal of Cancer, 1953; 7(1):68-72.

Nuland B. Sherwin. *Lékařství v průběhu staletí*. Euromedia, Knižní klub a Columbus, Praha, 2000, z orig. *Doctors, the Biography of Medicine*, 1988, přeložili Tomáš Kučera a Helena Španihelová.

Odes JE, Randolph QPS, Steyn M, Throckmorton, Smilg JS, Zipfel B, Augustine TN., de Beer F, Hoffman JW, Franklin RD, Berger LR. *Earliest hominin cancer: 1,7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa*. S Afr J sci. 2016; 112(7-8):1-5.

Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, Madhu B, Goldgraben MA, Caldwell ME, Allard D et al. *Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer*. Science. 2009; 324(5933):1457–1461.

Paget J. *Lectures on Surgical Pathology. Third American Edition*. Lindsay & Blakiston, Philadelphia, 1865.

Palmer J. *The Life of John Hunter*. In: Hunter J. *The Works of John Hunter with notes, edited by James F. Palmer, Vol I*. Longman, Rees, Orme, Brown, Green and Longman, London, 1833.

Papac RJ. *Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms*. In Vivo. 1998; 12(6):571-578.

Pastrňák A, Mandys V. *Patologie trávicího ústrojí*. In: Povýšil C, Šteiner I. *Speciální patologie*. Galén Karolinum, Praha, 2007.

Peachey GC. *The Gold-Headed Cane*. Henry Kimpton, London, 1923.

Penninx, BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ. *Chronically depressed mood and cancer risk in older persons*. J Natl Cancer Inst 1998; 90(24):1888-1893.

Perez-Campo R, López-Torres M, Cadenas S, Rojas C, Barja G. *The rate free radical production as a determinant of the rate of aging: evidence from the comparative approach*. J Comp Physiol B. 1998; 168(3):149-158.

Persky VW, Kempthorne-Rawson J, Shekele R. *Personality and Risk of Cancer: 20-Year Follow-up of the Western Electric Study*. Psychosomatic Medicine 1987; 49(5):435-449.

Pickel H, Reich O, Winter R, Young RH. *Hermann Lebert (1813-1878): a pioneer of diagnostic pathology*. Virchows Archiv. 2009; 455(3):301-305.

Pitta C, Bergen R, Littwin S. *Spontaneous regression of choroidal hemangioma following pregnancy*. Ann Ophthalmol. 1979; 11(5):772-774.

Porter R. *Dějiny medicíny*. Prostor, Praha, 2013. Orig. *The Greatest Benefit to Mankind. A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present*, 1997. Přeložil Jaroslav Hořejší.

- Portmann A. *Nové cesty biologie*. In: *Scientia et Philosophia*, vol.7. *Interní sborník pro potřeby učitelů a studentů kateder filosofie na Universitě Karlově a Institutu základů vzdělanosti UK.* přeložili Václav Benda, Zdeněk Neubauer. Hrnčířství a nakladatelství Michal Jůza a Eva Jůzová, Praha, 1997. Orig. *Neue Wege der Biologie*, 1960.
- Posner C. *Rudolf Virchow*. Salzwasser Verlag, 2011 (první vydání 1921).
- Povýšil C. *Germinální nádory*. In: Povýšil C, Šteiner I. *Obecná patologie*. Galén, Praha, 2011.
- Povýšil C., Šteiner I. et al. *Speciální patologie*. Galén Karolinum, Praha, 2007.
- Prichard Robert. *Selected item from the history of pathology: Giovanni Battista Morgagni (1682-1771)*. American Journal of Pathology, 1979; 97(2):358.
- Przybycin CB, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IeM, Vang R. *Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin?* Am J Surg Pathol. 2010; 34(10):1407-1416.
- Purkyně JE. *Útržky ze zápisníku zemřelého přírodovědce*. Překlad z německého originálu Jaromír Loužil a Tomáš Hermann, eds. Tomáš Hermann a Václav Cílek. Academia, Praha, 2010. První vydání 1910.
- Qian BZ, Pollard JW. *Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis*. Cell. 2010; 141(1):39-51.
- Quenby S, Brazeau C, Drakeley A, Lewis-Jones DI, Vince G. *Oncogene and tumour suppressor gene products during trophoblast differentiation in the first trimester*. Mol Hum Reprod. 1998; 4(5):477-481.
- Ratcliffe HL. *Incidence and nature of tumors in captive wild mammals and birds*. Am J Cancer. 1933; 17(1):116-135.
- Raziel A, Sakran N, Szold A, Sandbank J, Hershko D, Goitein D. *Adenocarcinoma of the Gallbladder: Incidental finding in patients following laparoscopic sleeve gastrectomy and cholecystectomy*. Isr Med Assoc J. 2015;17(11):703-706.
- Reade CJ, McVe RM, Tone AA, Finlayson SJ, McAlpine JN, Fung-Kee-Fung M, Ferguson SE. *The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift*. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(2):133-140.
- Reece RL. *Some observations on naturally occurring neoplasms of domestic fowls in the state of Victoria Australia (1977-87)*. Avian Pathol. 1996; 25(3):407-447.
- Reynolds Andrew. *Ernst Haeckel and the theory of the cell-state: remarks on the history of a bio-political metaphor*. Hist. Sci., xlvii, 2008.

Rokitansky C. *Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie*. Braumüller & Seidel, Wien, 1846.

Rokitansky C. *Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Dritter Band*. Wilhelm Braumüller, K. & K. Hofbuchhändler, Wien, 1861.

Rokyta R. J.E. *Purkyně a jeho objevy v oblasti nervového systému*. Živa, 2011; (5):227-228.

Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10th edition*. Mosby Elsevier, 2011, 1st edition 1953.

Rous P. *A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells*. The Journal of Experimental Medicine. 1911; 13: 397-411.

Rumpler H, Denk H, Ottner C. *Carl Freiherr von Rokitansky (1804-1878): Pathologe, Politiker, Philosoph, Gründer der Wiener Medizinischen Schule des 19. Jahrhunderts*. Böhlau Verlag, Wien, 2005.

Ryška A, Ludvíková M. *Patologie ženského pohlavního ústrojí*. In: Povýšil C, Šteiner I. *Speciální patologie*. Galén Karolinum, Praha, 2007.

Sakorafas GH, Safioleas M. *Breast cancer surgery: an historical narrative. Part I. From prehistoric time to Renaissance*. Eur J Cancer Care (Engl). 2009; 18(6):530-544.

Sakorafas GH, Safioleas M. *Breast cancer surgery: an historical narrative. Part II. 18th and 19th centuries*. Eur J Cancer Care (Engl). 2010; 19(1):6-29.

Sapp J. *Genesis, velký příběh biologie*. Academia, Praha, 2015. Orig. 2003, *Genesis: The Evolution of Biology*. Přeložil Josef Lhotský.

Sattilaro AJ. *Recalled by life*. New York: Avon, 1984.

Scarpa A. *Sullo scirro e sul cancro*. Dall' imp. regia stamperia, Milano, 1821.

Schiller F. *Paul Broca: Founder of French Anthropology, Explorer of the Brain*. Oxford University Press, New York, Oxford, 1992. 1st edition 1979.

Schlumberger HG, Lucké B. *Tumors of Fishes, Amphibians, and Reptiles*. Cancer Res. 1948; 8(12):657-753.

Schüttmann W. *Schneeberg lung disease and uranium mining in the Saxon Ore Mountains (Erzgebirge)*. Am J Ind Med. 1993; 23(2):335-368.

Sedivy R. *Carl Freiherr von Rokitansky*. Maudrich, Wien, 2001.

Seneca LA. *Další listy Luciliovi*. Svoboda, Praha, edice Antická knihovna, 1984. Z latinckého originálu *Ad Lucilium epistulae morales* přeložil Václav Bahník.

Silbernagl S, Lang F. *Atlas patofyziologie člověka*. Grada publishing, Praha, 2001. Přeloženo z německého originálu *Taschenatlas der Pathophysiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1998.

Simon J. *A course of lectures on General Pathology*. T. K. and F.G. Collens, printers, Philadelphia, 1852.

Simonton S, Sherman A. *Psychological aspects of mind body medicine: Promises and pitfalls from research with cancer patients*. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 1998; 4(4):50-67.

Singer C. *A History of Biology to about the Year 1900: A General Introduction to the Study of Living Things*. New York: Abelard-Schumann, 1959.

Shinkaruk K, Bayle M, Lain G, Déléris G. *Vascular endothelial growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy*. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2003; 3(2):95-117.

Sood AK, Lutgendorf SK. *Stress influences on anoikis*. *Canc Prev Res (Phila)*. 2011; 4(4):481-485.

Spiegel D. *Mind matters in cancer survival*. *Psycho-Oncology*. 2012; 21(6):588-593.

Spinoza B. *Etika*. Dybbuk, Praha, 2001. Překlad Karel Hubka. Orig. *Ethica Ordine Geometrico Demonstrata*, 1677.

Stam HJ, Bultz BD, Pittman CA. *Psychosocial problems and interventions in a referred sample of cancer patients*. *Psychosom Med*. 1986; 48(8):539-548.

Steinbrechner UP, Lisbona R, Huang SN, Mishkin S. *Complete regression of hepatocellular adenoma after withdrawal of oral contraceptives*. *Dig Dis Sci* 1981; 26(11):1045-1050.

Šteiner I, Povýšilová V. *Patologie oběhového ústrojí*. In: Povýšil C, Šteiner I. *Speciální patologie*. Galén Karolinum, Praha, 2007.

Šteiner I. *Historie české patologie*. Nakladatelství ATD, Dvůr Králové nad Labem, 2015.

Terada T. *Histopathologic features and frequency of gall bladder lesions in consecutive 540 cholecystectomies*. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6(1):91-96.

Thomas C. *Histopathologie*. Schattauer GmbH, Stuttgart, 2006.

Tomasetti C, Vogelstein B. *Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions*. *Science*. 2015; 347(6217):78-81.

Travis LB. *The epidemiology of second primary cancers*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(11):2020-2026.

Trapková L, Chvála V. *Rodinná terapie psychosomatických poruch*. Portál, Praha, 2005.

Triolo VA. *Nineteenth Century Foundations of Cancer Research Advances in Tumor Pathology, Nomenclature and Theories of Oncogenesis*. *Cancer Research*, 1965; 25(2):75-106.

Turk JL. *Inflammation: John Hunter's „A treatise on the blood, inflammation and gun-shot wounds“*. *Int J Exp Pathol*, 1994; 75(6):385-395.

Ulukus M, Arici A. *Immunology of endometriosis*. *Minerva Ginecol*. 2005; 57(3):237-248.

Van Heertum K, Barmat L. *Uterine fibroids associated with infertility*. *Womens Health (Lond Engl)*. 2014; 10(6):645-653.

Ventegodt S., Morad M., Hyam E., Merrick J. *Clinical holistic medicine: induction of spontaneous remission of cancer by recovery of the human character and the purpose of life (the life mission)*. *The Scientific World Journal*. 2004 May; 4:362-377.

Ventegodt S, Solheim E, Saunte ME, Morad M, Kandel I, Merrick J. *Clinical holistic medicine: metastatic cancer*. *The Scientific World Journal*. 2004 Oct; 4:913-935.

Virchow R. *Die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen*. Albert Förstner, 1846.

Virchow R. *Zur Entwickelungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettbildung im thierischen Körper und pathologische Resorption*. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 1. 1847; 94-201.

Virchow R. *Spezifiker und Spezifisches*. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 6. 1854.

Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre*. Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1859. První vydání 1858, také u Augusta Hirschwalda v Berlíně.

Virchow R. *Vorlesungen über Pathologie von Rudolf Virchow. Zweiter Band: Onkologie*. Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1863.

Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre. Vierte, neu bearbeitete und stark vermehrte Auflage*. Berlin, 1871.

Vogel J. *Icones histologiae pathologicae tabulae histologiam pathologicam illustrantes*. Leipzig, Leopold Voss, 1843.

Vogel J. *Pathologische Anatomie des menschlichen Körpers*. Leopold Voss, Leipzig, 1845.

Weindling P. *Health, race and German politics between national unification and Nazism*. Cambridge University Press, 1991. První vydání 1989.

Weiner LM. *Cancer immunology for the clinician*. Clin Adv Hematol Oncol. 2015; 13(5):299-306.

Wellisch DK, Yager J. *Is there a cancer-prone personality?* CA: a cancer journal for clinicians. 1983; 33(3):145-153.

Wenzel K. *Über die Induration und das Geschwür in den auf diese Art afficirten Theilen*. Mainz, 1815.

Wiernik PH. *Spontaneous regression of haematologic cancers*. Natl Cancer Inst Monogr. 1976; 44:35-38.

Wistuba II, Franklin WA, Caporaso NE, Geisinger K, Lam S, Lantuejoul S, Rami-Porta R. *Preinvasive lesion squamous cell carcinoma in situ*, s.59-62 in: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th edition)*. ARC, Lyon, 2015.

Wotherspoon AC, Diss TC, Pan L, Isaacson PG, Doglioni C, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. *Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori*. The Lancet. 1993; 342(8871): 575-577.

Wroblewski LE, Peek RK Jr, Coburn LA. *The role of the microbiome in gastrointestinal cancer*. Gastroenterol Clin North Am. 2016; 45(3):543-546.

Xia HH, Kalantar JS, Talley NJ, Wyatt JM, Adams S, Chueng K, Mitchell HM. *Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between Helicobacter pylori infection and intestinal metaplasia?* Am J Gastroenterol. 2000; 95(1):114-121.

Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, Ichikawa M, Aihara T, Oguma E et al. *Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening*. J Clin Oncol. 1998; 16(4):1265-1269.

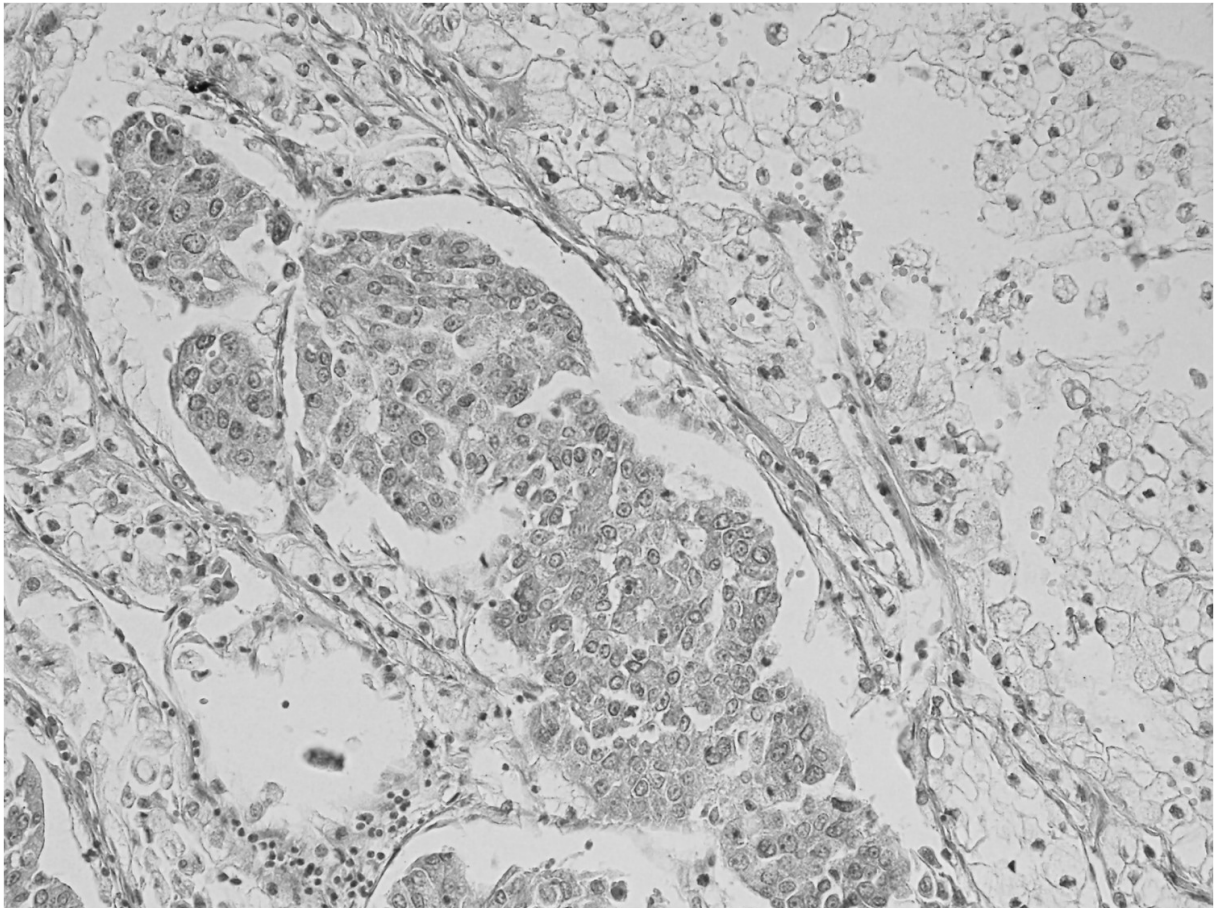
Yu S, Yang CS, Li J, You W, Chen JG, Cao Y, Dong Z, Qiao YL. *Cancer Prevention Research in China*. Cancer Prev Res (Phila). 2015; 8(8):662-674.

Yunis JJ, Oken MM, Kaplan ME, Ensrud KM, Howe RR, Theologides A. *Distinctive chromosomal abnormalities in histologic subtypes of non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med. 1982; 307(20):1231-1236.

Zampieri F, Zanatta A, Thiene G. *An etymological "autopsy" of Morgagni's title: De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis (1761)*. Hum Pathol. 2014; 45(1):12-16.

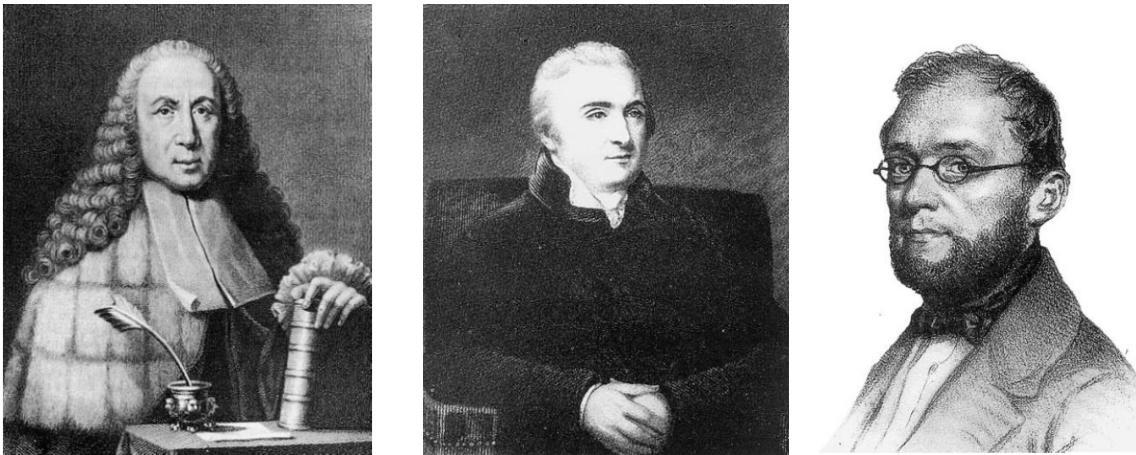
Zee YK, O'Connor JP, Parker GJ, Jackson A, Clamp AR, Taylor MB, Clarke NW, Jayson GC. *Imaging angiogenesis of genitourinary tumors*. Nat Rev Urol. 2010; 7(2):69-82.

6. OBRAZOVÁ PŘÍLOHA

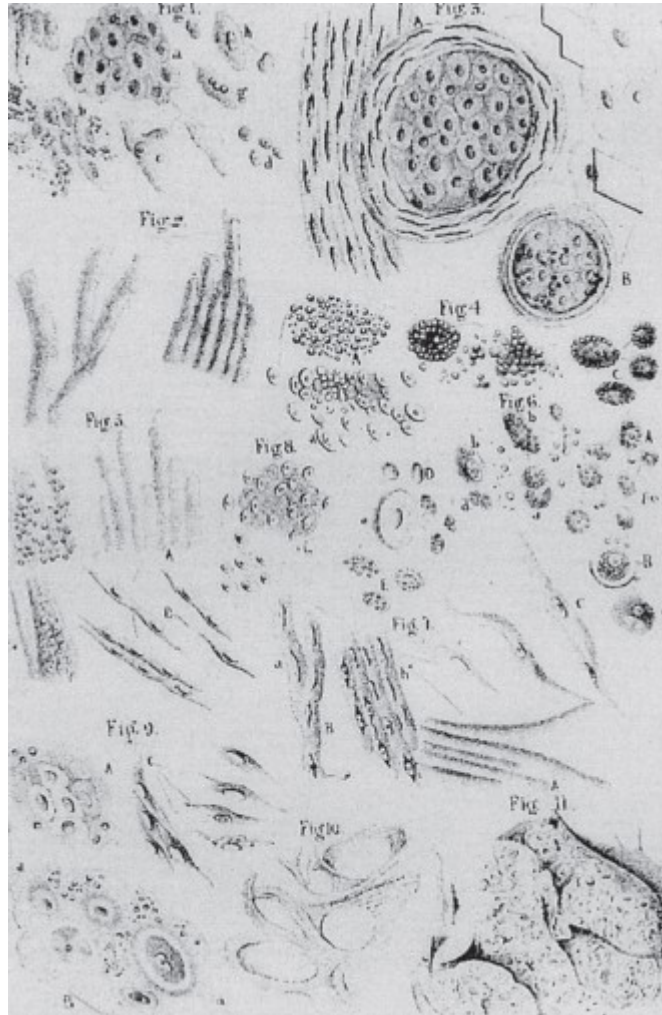


OBR. 1

Metastáza nízce diferencovaného adenokarcinomu plíce ve světlobuněčném karcinomu ledviny, "carcinoma in carcinoma". Histologický snímek, zvětšení 40x. Foto Jan Hrudka, poděkování patří Ústavu patologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnici Královské Vinohrady za laskavé poskytnutí materiálu.

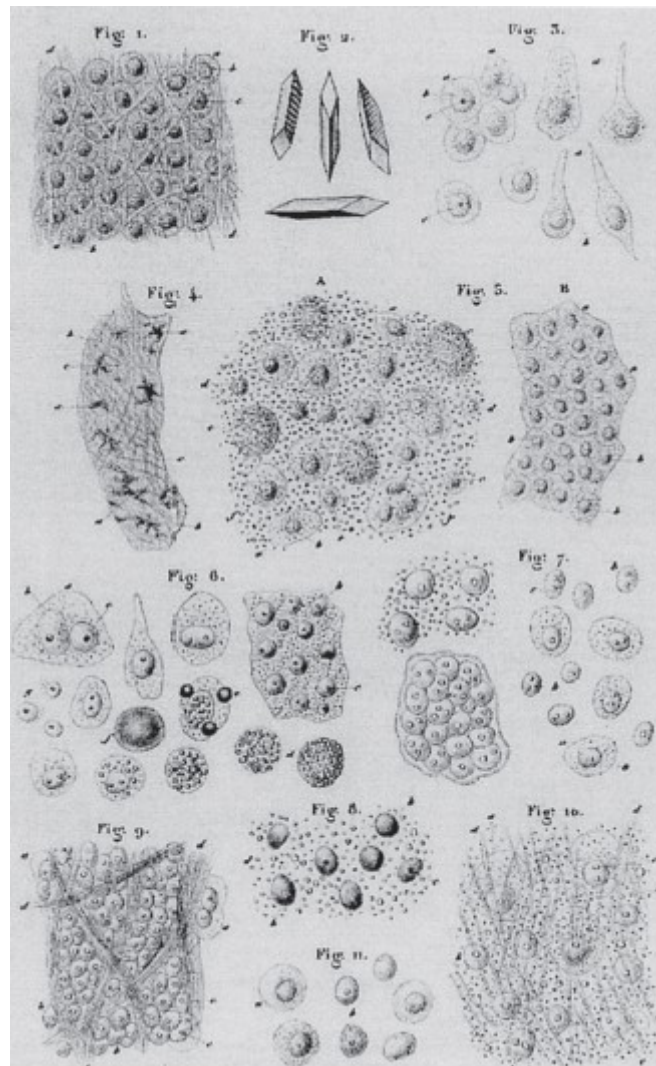
**OBR. 2**

Patologičtí anatomové, kteří získali slávu bez použití mikroskopu; zleva Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), Matthew Baillie (1761-1823) a Carl Freiherr von Rokitansky (1804-1878). Volně dle Hajdu IS. *A Note from History: Pathologists Who Attained Fame Without Using Microscopy. Annals of Clinical & Laboratory Science. 2003; 33(1).*



OBR. 3

Ilustrace mikroskopického pozorování Julia Vogela, publikováno v *Pathologische Anatomie des menschlichen Körpers*. Volně dle Hajdu IS. *A Note from History. The First Cellular Pathologists. Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2004; 34(4).



OBR. 4

Ilustrace mikroskopického pozorování Hermanna Leberta, publikováno v *Physiologie Pathologique*. Volně dle Hajdu IS. A Note from History. *The First Cellular Pathologists. Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2004; 34(4).



OBR. 5

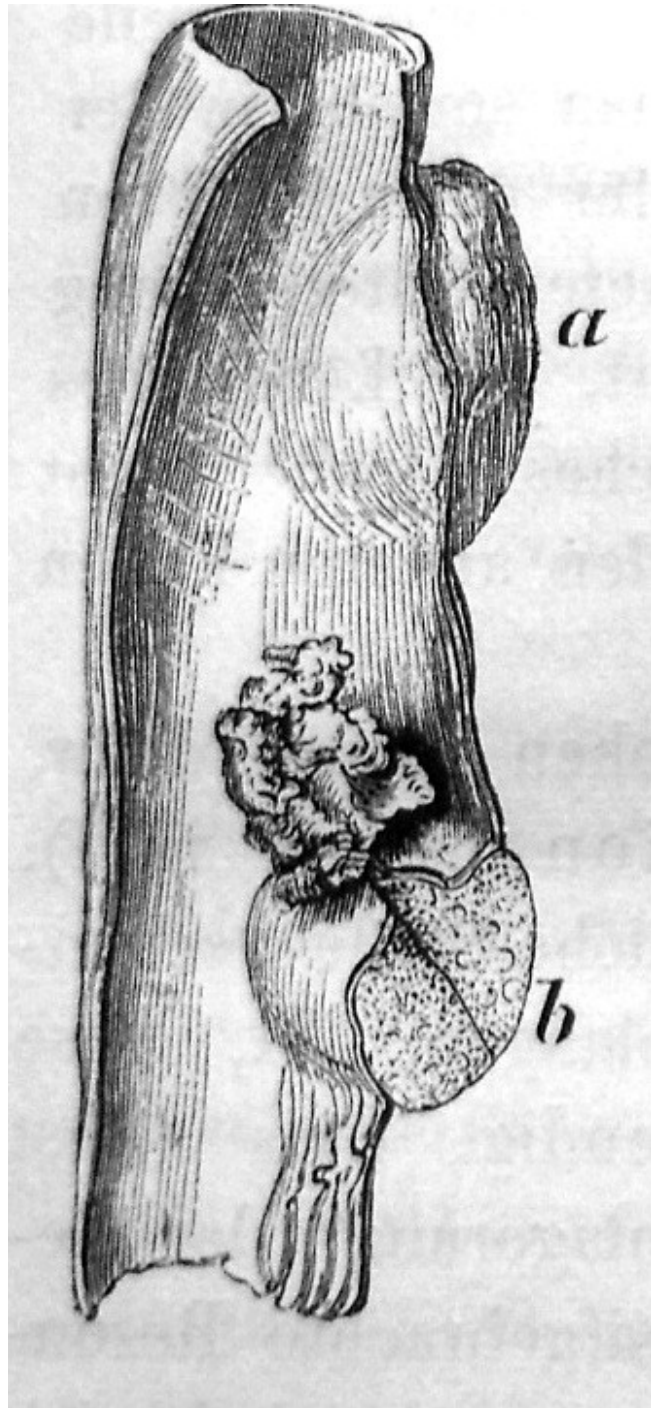
Ilustrace ze spisu Johanna Müllera *Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste*. Berlin, G. Reimer, 1838, s.71 a 73. Vlevo kresba mikroskopického pozorování nádorových buněk, vpravo vyobrazení makroskopického vzhledu polypu.

..



OBR. 6

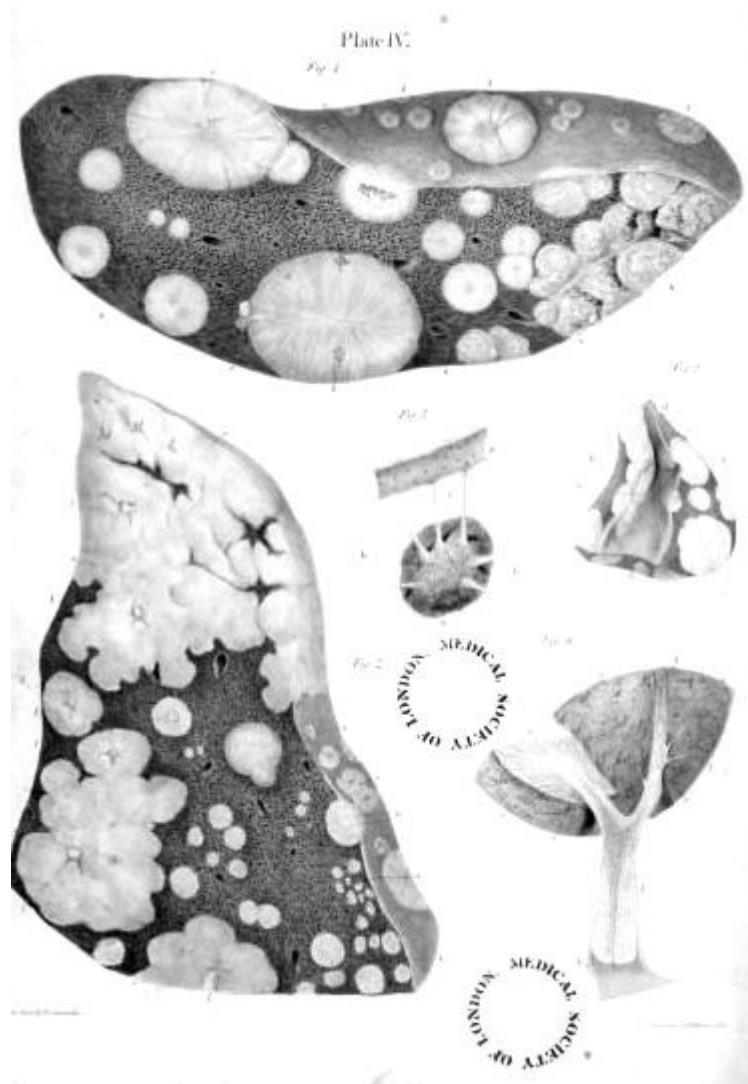
Polyp dělohy, makroskopicky. Ilustrace z Rokitanského spisu *Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie*. Braumüller & Seidel, Wien, 1846.



OBR. 7

Ilustrace z Virchowova spisu *Vorlesungen über Pathologie von Rudolf Virchow. Zweiter Band: Onkologie. Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1863, s. 43.*

Jedná se slovy autora o „rakovinně degenerovanou mízní uzlinu“ (a) a o „rakovinu penetrující do dolní duté žíly“.



OBR. 8

Ilustrace Roberta Carswella (1793-1857), znázorňující nádorové postižení jater. Ilustrace z atlasu *Pathological Anatomy. Illustrations of the elementary forms of disease.* Longman, Orme, Brown, Green and Longman, London, 1838, Plate IV, Carcinoma.

**OBR. 9**

Průkopníci buněčné teorie v medicíně – zleva Theodor Schwann (1810-1882), Johannes Peter Müller (1801-1858) a Rudolf Virchow (1821-1902), *Meyer-Steineg T, Sudhoff K, Geschichte der Medizin im Überblick mit Abbildungen. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1928, s. 398, 405 a 409.*