

**Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií**

**Aspekty diagnostiky, léčby a mortality  
karcinomu pankreatu**

**Bc. Kamila Felková**

**Diplomová práce  
2009**

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Katedra ošetrovatelství  
Akademický rok: 2008/2009

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Kamila FELKLOVÁ**

Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**

Studijní obor: **Ošetrovatelství**

Název tématu: **Aspekty diagnostiky, léčby a mortality karcinomu pankreatu**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Studium soudobých poznatků týkajících se diagnostiky, léčby a mortality karcinomu slinivky břišní.
2. Stanovení cílů práce a předpokladů výzkumného šetření.
3. Stanovení oblastí předmětu výzkumu a metodiky získávání dat.
4. Provedení vlastního výzkumu a interpretace výsledků.
5. Závěr a zpracování příloh diplomové práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího  
Rozsah pracovní zprávy: 50 stran  
Forma zpracování diplomové práce: tištěná

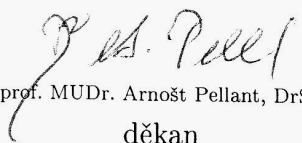
Seznam odborné literatury:

1. KLENER, P. Klinická onkologie. 1. vyd. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262151-3.
2. ADAM, Z.; VORLÍČEK, J.; VANÍČEK, J. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. vyd. aktualizované a doplněné Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80 - 247 - 0896 - 5.
3. BECKER, H. D.; HOHENBERGER, W. a kol. Chirurgická onkologie. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2005. ISBN 80 - 247 - 0720 - 9.
4. MAŘATKA, Z. a kol. Gastroenterologie. 1. vyd. Praha : Karolinum, 1999. ISBN 80 - 7184 - 561 - 2.
5. HOCH, J.; LEFFLER, J. Speciální chirurgie. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2001. ISBN 80 - 85912 - 44 - 9.
6. VORLÍČEK, J. a kol. Klinická onkologie pro sestry. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2006. ISBN 80 - 247 - 1716 - 6.


Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.  
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: 30. listopadu 2008

Termín odevzdání diplomové práce: 17. dubna 2009

  
prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.  
děkan

L.S.

  
Mgr. Eva Hlaváčková  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 27. února 2009

**Prohlašuji:**

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 3. 2009

.....  
Bc. Kamila Felklová

### **Poděkování:**

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu **Doc. MUDr. Jaroslavu Vaňáskovi, CSc.**, primáři Oddělení radiační a klinické onkologie Pardubické krajské nemocnice a. s. a vedoucímu lékaři Radiologického centra Multiscan s. r. o. Pardubice, za vstřícnost, odborné vedení a cenné rady, které mi po celou dobu tvorby této práce poskytoval.

## **ANOTACE**

Karcinom pankreatu je nejčastější malignita podjaterní oblasti, jejíž incidence neustále narůstá a je prakticky shodná s mortalitou.

Teoretická část popisuje rizikové faktory vzniku, projevy a prvky diagnostiky karcinomu pankreatu. Dále možnosti chirurgické léčby a adjuvantní či paliativní léčby v podobě chemoterapie a radioterapie.

Výzkumná část se zabývá jednotlivými aspekty v diagnostice, léčbě a mortalitě karcinomu pankreatu. Je zde popsán výskyt a délka trvání příznaků tohoto maligního onemocnění, četnost výskytu recidiv po radikální resekcí, délka přežití a mnoho dalších elementů v diagnostice, léčbě a mortalitě tohoto onemocnění.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

karcinom pankreatu; příznaky; diagnostika; radikální resekcce; recidiva; přežití

## **TITLE**

Aspects of diagnosis, treatment and mortality of pancreatic carcinoma

## **ANNOTATION**

Pancreatic carcinoma is the most frequent malignity in under-hepatic region which incidence has got the increasing trend all the time and accords with mortality rate as a matter of fact.

The teoretical part describes risk factors of genesis, signs and elements of diagnosis. Further it describes the chances of surgical treatment and adjuvant or palliative treatment in forms of chemotherapy and radiotherapy.

The experimental part deals with individual aspects of diagnosis, treatment and mortality of pancreatic carcinoma. In this part there are described occurence and duration typical signs of this malignant disease; further are described the occurrence rate of recurrence after radical resection here, the time of survival in clinical stages and more elements in diagnosis, treatment and mortality of this disease.

## **KEYWORDS**

pancreatic carcinoma; symptoms; diagnosis; radical resection; recurrence; survival

# Obsah

Úvod.....	9
Cíle práce .....	10
I Teoretická část.....	11
1 Poznámky z anatomie pankreatu .....	11
2 Histologické typy karcinomu pankreatu .....	11
3 Incidence a epidemiologie .....	12
4 Etiologie a patogeneze .....	13
5 Rizikové faktory vzniku.....	14
5.1 Rizikové faktory neovlivnitelné.....	14
5.1.1 Věk.....	14
5.1.2 Pohlaví .....	14
5.1.3 Urbanizace .....	14
5.1.4 Hereditární faktory.....	15
5.2 Rizikové faktory ovlivnitelné .....	15
5.2.1 Životní styl.....	15
5.2.2 Pracovní prostředí .....	16
5.2.3 Jiná onemocnění .....	16
6 Klinický obraz.....	16
7 Diagnostika a staging.....	18
7.1 Diferenciální diagnóza.....	18
7.2 Neinvazivní metody .....	18
7.3 Laboratorní vyšetření .....	20
7.4 Invazivní metody .....	21
7.5 Staging .....	22
7.5.1 Posouzení resektability .....	22
7.5.2 Intraabdominální vzdálené metastázy.....	22
7.5.3 Laparoskopie.....	22
7.5.4 Klasifikace karcinomů exokrinní části pankreatu.....	23
7.5.4.1 Anatomické sublokalizace a TNM klasifikace .....	23
7.5.4.2 pTNM patologická klasifikace.....	25
7.6 Volba metod.....	26
8 Léčba.....	26
8.1 Cíle léčby a indikace k operaci .....	26
8.2 Chirurgická léčba.....	27
8.2.1 Historie operační léčby pankreatu .....	27
8.2.2 Předoperační léčba .....	27
8.2.3 Operace s kurativním cílem .....	27
8.2.4 Peroperační léčba .....	28
8.2.5 Operace s paliativním cílem .....	29
8.2.6 Endoskopické paliativní výkony.....	29
8.2.7 Výkony na nervovém systému.....	30
8.2.8 Pooperační komplikace .....	30
8.2.9 Pooperační ošetrovatelská péče .....	31
8.3 Radioterapie .....	32
8.4 Chemoterapie .....	32
8.5 Jiné léčebné možnosti .....	36
8.6 Příčiny celkově neuspokojivého stavu léčby karcinomu pankreatu .....	36
9 Prognóza a mortalita .....	37

10 Dispenzarizace .....	38
11 Prevence .....	38
II Výzkumná část .....	39
12 Metodika a vzorek .....	39
13 Předpoklady výzkumného šetření .....	41
14 Prezentace výsledků .....	42
14.1 Výskyt karcinomu pankreatu podle pohlaví, věk v době stanovení diagnózy .....	42
14.2 Bydliště nemocných .....	43
14.3 Osobní anamnéza .....	44
14.4 Rodinná anamnéza .....	47
14.5 Pracovní anamnéza .....	48
14.6 Nynější onemocnění – subjektivní příznaky nemoci .....	49
14.6.1 Délka trvání příznaků vedoucích k diagnóze C25 .....	51
14.7 Zobrazovací metody v diagnostice karcinomu pankreatu .....	53
14.8 Lokalizace karcinomu v pankreatu .....	54
14.9 Histologická verifikace a histologický typ karcinomu .....	55
14.10 Klinická stádia karcinomu pankreatu .....	56
14.11 Histopatologický grading .....	57
14.12 TNM – staging karcinomu pankreatu .....	59
14.12.1 T – staging .....	59
14.12.2 N – staging .....	60
14.12.3 M – staging a lokalizace vzdálených metastáz .....	62
14.13 Chirurgická léčba .....	63
14.14 Adjuvantní a paliativní konzervativní léčba v 1. linii .....	66
14.14.1 Progrese a léčba v II. linii u pokročilých stádií karcinomu pankreatu .....	68
14.15 Výskyt recidivy po radikální resekci karcinomu pankreatu .....	69
14.15.1 Lokalizace vzniku recidivy po radikální chirurgické resekci .....	70
14.15.2 Vznik recidivy po radikální resekci v závislosti na adjuvantní léčbě .....	71
14.15.3 Délka trvání doby od radikální resekce pankreatu do vzniku recidivy .....	74
14.15.4 Léčba vzniklé recidivy a opětovné dosažení remise .....	75
14.16 Délka přežití od stanovení diagnózy podle klinických stádií C25 .....	76
14.16.1 Délka přežití nemocných v časném klinickém stádiu .....	76
14.16.2 Délka přežití nemocných v pozdním klinickém stádiu .....	77
14.16.3 Celkové přežití v letech .....	78
15 Diskuse .....	78
Závěr .....	81
Soupis bibliografických citací .....	82
Seznam použitých zkratk .....	86
Seznam ilustrací a tabulek .....	87
Seznam příloh, vlastní přílohy .....	91



# Úvod

Karcinom vycházející z exokrinní části pankreatu je rychle rostoucí malignita s neobyčejně nepříznivou prognózou, nepřesahující u většiny nemocných 12 měsíců od stanovení diagnózy, jejíž incidence má v posledních letech neustále vzestupný trend. Dlouhý asymptomatický průběh a nespecifická symptomatologie výrazně omezují záchyt tohoto onemocnění v potenciálně vyléčitelných časných stádiích.

Jedinou léčebnou metodou, která vede k signifikantnímu prodloužení přežití a u velmi malého procenta může vést k vyléčení, je v současnosti pouze radikální chirurgická resekce, která je však možná pouze u osob v časném stádiu nemoci (T1-3; N0-1; M0). Pooperační úmrtnost se sice v posledních dvaceti letech výrazně snížila na 5 až 15 % a ve specializovaných zařízeních nepřesahuje 5 %, pooperační období je i přes intenzivní adjuvantní léčbu zatíženo vysokou rekurencí onemocnění v podobě lokální recidivy či vzdálených metastáz a činí tuto diagnózu v současné době moderní medicíny prakticky nevyléčitelnou.

Hlavním problémem v diagnostice a léčbě je neznalost etiologie vzniku karcinomu pankreatu, chybění efektivní celkové protinádorové léčby, neboť ani radikální resekcí výkon nepostačuje k vyléčení, a samotné biologické vlastnosti pankreatického karcinomu, pro nějž je typické nejen lymfogenní a hematogenní šíření, ale i šíření perineurální, intraperitoneální a lokální infiltrace retroperitonea, které znemožňují skutečně radikální resekcí operabilních stádií bez ponechání mikroskopických zbytků tumoru.

Předkládaná diplomová práce se stěžejně zabývá problematikou délky trvání příznaků vedoucích ke stanovení této prognosticky závažné diagnózy, četností výskytu recidiv po radikálních chirurgických resekcích pankreatu v závislosti na postižení či nepostižení regionálních mízních uzlin metastázami a problematikou délky přežití v závislosti na klinickém stádiu nemoci.

## **Cíle práce**

Cíl č. 1: Zjištění délky trvání příznaků vedoucích k vyšetřování a stanovení diagnózy karcinom pankreatu od doby jejich vzniku.

Cíl č. 2: Retrospektivní zjištění výskytu recidivy a délky trvání doby do jejího vzniku po radikální (při N-Stagingu N0) a potencionálně radikální (při N-Stagingu N1) chirurgické resekci pankreatu.

Cíl č. 3: Retrospektivní zjištění délky přežití pacientů s karcinomem pankreatu vzhledem ke klinickému stádiu onemocnění.

# I Teoretická část

## 1 Poznámky z anatomie pankreatu

Slinivka břišní je přibližně 12 až 16 cm dlouhá žláza ležící za žaludkem, probíhající napříč dutinou břišní za nástěnným peritoneem, která se táhne od duodena směrem ke slezině. Ve své podstatě zahrnuje dva orgány – exokrinní pankreas a endokrinní pankreas.

Exokrinní část pankreatu je tvořena lalůčky nestejného tvaru a velikosti, které jsou složeny z acinů serózních buněk pyramidového tvaru. Exokrinní vývody začínají v acinech a pokračují jako intralobulární a interlobulární vývody, které vstupují kolmo do hlavních vývodů pankreatu, které tvoří ductus pancreaticus major a ductus pancreaticus accesorius.

Pankreas se člení na tři hlavní úseky – hlava, tělo a ocas slinivky břišní. Hlava pankreatu je uložena v konkavitě duodena před tělem obratle L2, od těla pankreatu je oddělena pankreatickou incisurou a dále pokračuje jako ocas.

Tepenné zásobení pankreatu se odvíjí z truncus coeliacus, z arteria mesenterica superior a z větve arteria splenica. Žilní návrat krve zajišťují venae pancreaticoduodinales a venae pancreaticae do vena mesenterica superior, další venae pancreaticae z těla a ocasu slinivky se vlévají do vena splenica. Inervaci představují sympatická, parasympatická a senzitivní vlákna z plexus coeliacus, která pokračují k pankreatu podél tepen jako plexus pancreaticus. (1)

## 2 Histologické typy karcinomu pankreatu

Z histologického pohledu se nejčastěji jedná o adenokarcinom vycházející z výstelky vývodných cest pankreatu – tzv. duktální karcinom. Tato varianta tvoří až 95 % všech nádorů slinivky. Zbývajících přibližně 5 % tvoří cystické nádory pankreatu, nazývané jako cystické adenokarcinomy, acinární karcinomy a intraduktálně papilárně mucinózní karcinomy. Vzhledem k vzácnému výskytu těchto typů, které prakticky nelze předoperačně odlišit od duktálního karcinomu, rozumí se pod pojmem karcinom pankreatu duktální adenokarcinom. (2, 3)

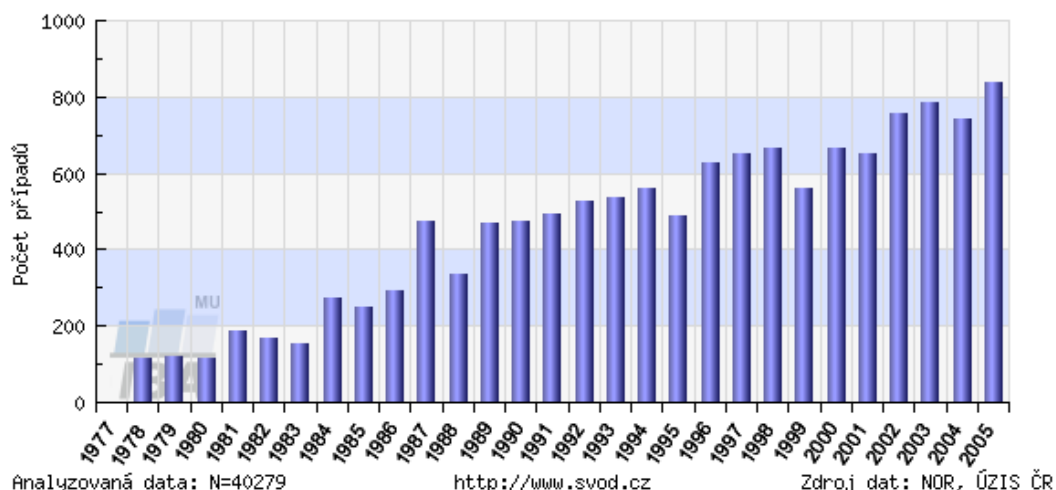
### 3 Incidence a epidemiologie

Incidence karcinomu pankreatu v posledních letech neustále stoupá. Ve Spojených státech je tato diagnóza čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním jak u mužů, tak u žen. V posledních 40 letech vzrostl výskyt více než o 300 % a nyní převyšuje výskyt rakoviny žaludku. Vzácně se vyskytuje u mladých jedinců a postihuje zejména nemocné nejčastěji ve věku 45 až 80 let. Incidence dosahuje maxima v populaci starší 75 let, v níž bylo zjištěno více než 100 případů onemocnění na 100 000 obyvatel. (4)

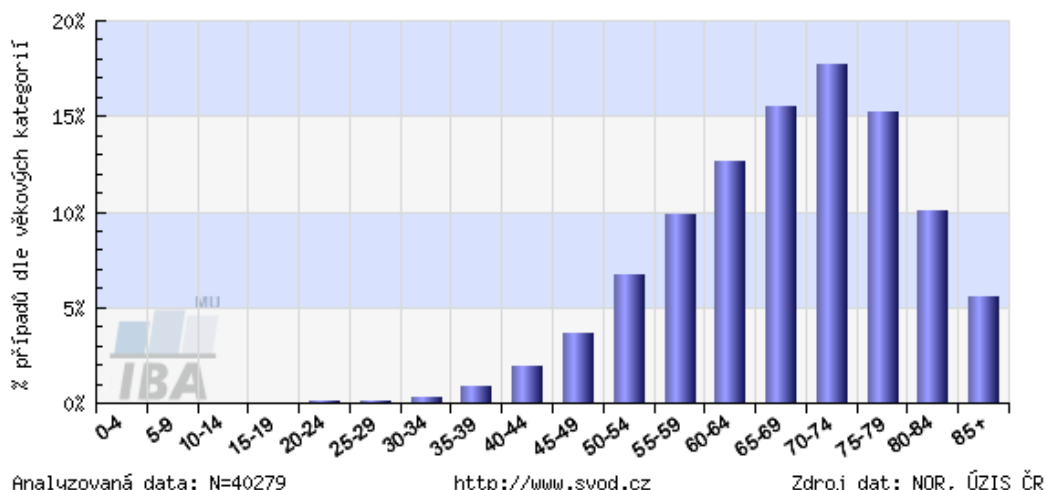
V České republice je karcinom pankreatu osmým nejčastějším nádorovým onemocněním s výskytem téměř 1400 nových onemocnění za rok. Za posledních 20 let došlo k vzestupu incidence až na 150 % v kategorii osob ve věku 65 až 75 let. V současnosti se incidence pohybuje kolem 16 případů na 100 000 obyvatel za rok a je prakticky shodná s úmrtností. V naší republice je však pouze 36 % nádorů histologicky verifikováno, 60 % případů je klasifikováno jako primárně pokročilé onemocnění a pouze 4 % jako časné stádium. Alarmující je také skutečnost, že téměř 32 % případů je neléčeno a diagnostikováno až po úmrtí. Růst incidence výskytu karcinomu pankreatu u osob České republiky je zobrazen na obrázku 3.1, incidence dle věkové struktury na obrázku 3.2. (4, 5, 6)

Německé statistiky udávají incidenci 7,5 až 9 / 100 000 žen a 10 až 12 / 100 000 mužů. Karcinom pankreatu je zde šestým nejčastějším karcinomem a pátou nejčastější příčinou nádorového úmrtí. Maximum osob s tímto onemocněním se pohybuje ve věku 65 až 80 let. (7)

Další zvýšený výskyt karcinomu byl zaznamenán u afroameričanů v USA, Polynézanů na Havajských ostrovech a u Maorů na Novém Zélandě. Podrobnější přehled incidence a mortality diagnózy C25 v České republice a ve světě poskytuje příloha A. (4, 8)



**Obr. 3.1** Graf růstu incidence výskytu karcinomu pankreatu u mužů a žen v České republice od roku 1977 do roku 2005



**Obr. 3.2** Graf incidence karcinomu pankreatu u mužů a žen v České republice dle věkové struktury nemocných

#### 4 Etiologie a patogeneze

Převážná většina karcinomů se vyvíjí v oblasti hlavy slinivky (65 až 70 %), v těle slinivky se nachází kolem 15 % a přibližně 5 % v oblasti ocasu. Velmi vzácné je nádorové bujení difúzně přes celý pankreas. (9)

Karcinom lokalizovaný v hlavě lze někdy velmi těžko odlišit od karcinomu vycházejícího ze žlučového systému. Morfologicky se vyskytuje ve formě skirhotické a medulární, mikroskopicky jde o tubulární či solidní adenokarcinom. Karcinom hlavy prorůstá nejen do žlučového systému, ale i do parapankreatických cév. (4)

Při lokalizaci v těle nebo kaudě může karcinom dosáhnout větších rozměrů, roste infiltračně do okolí a prorůstá do cév, duodena, žaludku a tenkého střeva. Metastazuje do regionálních lymfatických uzlin a do jater, v pokročilém stadiu vzniká nádorová diseminace na peritoneu, v dalších fázích vznikají plicní a kostní metastázy. V době stanovení diagnózy jsou přítomny vzdálené metastázy až u 80 % nemocných. (4, 5)

Příčina vzniku pankreatické malignity není jednoznačně určena, známe však řadu rizikových faktorů, které mohou významně přispět ke vzniku tohoto maligního onemocnění. (9)

## **5 Rizikové faktory vzniku**

### **5.1 Rizikové faktory neovlivnitelné**

#### **5.1.1 Věk**

Karcinom pankreatu se vyskytuje vzácně u mladých osob mladších 30 let. Ve Spojených státech je medián věku 71 let a věkové rozpětí od 65 do 79 let. Maximum výskytu tohoto onemocnění se v USA pohybuje u osob ve věku 45 až 80 let. V České republice incidence ve věkových skupinách narůstá s přibývajícím věkem od hodnot 0,01 až 1,47 ve věku do 40 let a k hodnotám až 22,29 u osob mladších 60 let. Nejvyšší incidence dosahuje ve věkových skupinách starších 60 let. (10)

#### **5.1.2 Pohlaví**

Některé studie poukazují na to, že karcinom pankreatu se vyskytuje více u mužského pohlaví. Výsledky studií z USA ukazují poměr mezi muži a ženami ve věkové skupině 40 až 59 let 1,7 : 1,0 a ve skupině 70 a více let 1,3 : 1,0. (10)

Také v České republice je zjištěn vyšší výskyt karcinomu pankreatu u mužů, i když některé studie vliv pohlaví na vznik onemocnění neprokazují. (10)

#### **5.1.3 Urbanizace**

Porovnávání výskytu karcinomu pankreatu ve venkovské a městské aglomeraci přineslo zjištění o vyšším výskytu tohoto onemocnění v městských sídlech. Tyto výsledky

však nejsou jednoznačné a vyžadují přihlédnutí k rasové příslušnosti, náboženství a dalším faktorům, které by mohly ovlivnit výskyt tohoto onemocnění. (10)

#### **5.1.4 Hereditární faktory**

Vliv hereditárních faktorů není zcela objasněn, i když některé práce na jejich vliv poukazují. Při výskytu tohoto onemocnění u příbuzných prvního stupně se předpokládá až trojnásobné riziko vzniku v 5 % případů. Dále může být nádor slinivky součástí syndromů jako například autozomálně dominantně dědičná hereditární pankreatitida, Li – Fraumeni syndrom, hereditární syndrom nádorů prsu, Lynchův syndrom a jiné další. (10)

### **5.2 Rizikové faktory ovlivnitelné**

#### **5.2.1 Životní styl**

Kouření patří k nejvýznamnějším faktorům pro vznik karcinomu pankreatu. Relativní riziko se pohybuje od 2 do 6 v závislosti na délce kouření a počtu vykouřených cigaret. Kouření dýmky a doutníků zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu 2x, kouření produktů z konopí až 3x. Kouření je jediným prokázaným rizikovým faktorem, který se však na vzniku karcinomu pankreatu dle některých studií podílí jen asi ve 20 % případů. (10)

Dle výsledků jedné české studie prováděné v populaci Šumperk a okolí je kouření cigaret významným rizikovým faktorem, jehož eliminací by bylo možné snížit výskyt tohoto závažného onemocnění. (11)

Z hlediska výživy je rizikovým faktorem zvýšený příjem živočišných tuků a cholesterolu, bílkovin a také celkově zvýšený energetický přísun. Denní konzumace masa dle japonských studií zvyšuje riziko vzniku, přičemž také velmi záleží na způsobu tepelného zpracování. Zejména smažení a grilování masa zvyšuje riziko vzniku karcinomu, neboť při tomto způsobu zpracování dochází k pyrolýze bílkovin a vznikají látky, které jsou považovány za kancerogenní. (10)

Konzumace kávy v radě epidemiologických studií neprokázala vztah ke zvýšení rizika vzniku karcinomu a pokud ano, tak ve vztahu k jinému rizikovému faktoru – zejména ke kouření. (10)

Konzumace alkoholu je však prokázaným rizikovým faktorem vzniku tohoto maligního onemocnění. Relativní riziko se v některých studiích pohybovalo kolem 3 a týkalo

se osob s vyšší konzumací alkoholických nápojů (tzn. více než šest nápojů za den). I u konzumace alkoholických nápojů je třeba vzít v úvahu kouření jako zavádějící faktor, neboť konzumace alkoholu a kouření se často vyskytují společně. (10)

### **5.2.2 Pracovní prostředí**

Vliv faktorů pracovního prostředí na vznik karcinomu pankreatu není příliš velký, i když některé výsledky poukazují na vyšší výskyt tohoto onemocnění u některých profesí v chemickém průmyslu, ve stavebnictví, v textilním průmyslu, v gumárenském průmyslu, při zpracování dřeva a v zahradnictví při práci s herbicidy. Bylo také zjištěno, že i sedavé zaměstnání zvyšuje riziko vzniku tohoto karcinomu. (10)

Význam azbestu jako rizikového faktoru není dosud zcela objasněn, i když v některých studiích byl zaznamenán výskyt tohoto karcinomu u automechaniků a u zaměstnanců, kteří byli exponováni krokydolit. (10)

### **5.2.3 Jiná onemocnění**

Diabetes mellitus 2. typu představuje zvýšené riziko výskytu mnoha nádorů. U pacientů s karcinomem pankreatu se diabetes vyskytuje zhruba ve 30 % případů. Porucha glukózové tolerance byla v době diagnostiky karcinomu pankreatu zjištěna u 44 % pacientů. (12).

Výrazný je také vliv chronické pankreatitidy, přičemž se u nás neprojevuje vliv tropické kalcifikující pankreatitidy. Riziko vzniku karcinomu pankreatu je u chronické pankreatitidy uváděno jako 3 až 15 x vyšší. Podle provedených klinických studií vzniká přibližně 15 % karcinomů pankreatu v terénu chronického zánětu slinivky břišní, přičemž u osob s hereditární pankreatidou starších 70 let vznikne karcinom pankreatu ve 40 %. (13, 14)

## **6 Klinický obraz**

Časná stádia karcinomu pankreatu jsou ve velké většině asymptomatická a pokud se nějaké příznaky objeví, nejsou typické a postižený si je snadno vyloží dietní chybou. Symptomatologie je zpočátku charakterizována syndromem dyskomfortu zahrnujícím ztrátu chuti k jídlu, pocit plnosti, úbytek hmotnosti a trávicí obtíže. Postupně se ke klinickému obrazu přidává bolest, lokalizovaná v nadbřišku pásovité vyzařující do zad. Doprovodný



obstrukční ikterus, způsobený vzestupem bilirubinémie v krevní plazmě nad horní hranici normálních hodnot – tj. cca 17  $\mu\text{mol/l}$ , u tumoru hlavy pankreatu je typický svým bezbolestným nástupem a vyskytuje se až v 90 % případů při lokalizaci karcinomu v hlavě pankreatu. (5, 9, 15)

Žloutenka je doprovázena obyčejně nechutenstvím, návaly na zvracení, jílovitou stolicí, tmavohnědou močí a někdy i svěděním kůže – a to zejména kůže končetin. Úbytek hmotnosti při lokalizaci v hlavě pankreatu je v průměru deset kilogramů a vyskytuje se dle dostupných informačních zdrojů až u 75 % nemocných. Bolest je zpočátku tupá a intermitentní, postupně se zvětšuje a stává se bolestí trvalou, krutou až nesnesitelnou. Příčinou bolesti je prorůstání nádoru do retroperitonea s postižením parapankreatických a perisplenických nervových pletení. Klasický trias příznaků při tumoru v oblasti hlavy zahrnuje bolest, hubnutí a progredující ikterus. (4, 15, 16)

Naopak tumory v oblasti těla a ocasu působí málo specifické potíže a jsou proto diagnostikovány v pokročilém stadiu, kdy iniciálním příznakem je již zmíněná bolest v nadbřišku a zádech přibližně u 30 % nemocných, přičemž bolesti zad se postupně zhoršují zejména v noci v poloze na zádech, poloha ulevující od bolesti je vsedě v předklonu, na boku nebo „na všech čtyřech“. Dále se objevuje anorexie spojená s odporem k masu a kovovou příchutí v ústech, zvracení je často prvním příznakem obstrukce duodena nebo metastatického rozsevu na peritoneu. Vzácně se mohou projevit krvácením z jícnových varixů a splenomegalií při okluzi vena lienalis. Stěhovavé tromboflebitidy jako paraneoplastické příznaky se objevují v 10 % případů, dále se mohou vyskytnout trombembolické příhody a další symptomy typu celková únava a další ztráty na váze, které dotvářející klinický obraz tohoto závažného onemocnění. (2, 4, 15, 17)

Při fyzikálním vyšetření lze téměř u 50 % nemocných zjistit Curvoisierovo znamení, dále může být přítomen ascites, který znamená diseminaci na peritoneu nebo metastázy do jater, a ve 20 % případů jsou nádorové masy hmatné. Dále lze u některých nemocných během fyzikálního vyšetření zjistit hmatnou metastatickou Virchowovu uzlinu v levém nadklíčku. (4, 5, 7)

Abdominální bolest (mezogastrální), bolest zad, únava a nauzea provázejí již pokročilejší a většinou již inoperabilní fáze tohoto dlouho skrytě probíhajícího onemocnění. Destrukce pankreatu nádorem se může také projevit náhodně zachycenou hyperglykemií a u 20 až 40 % nemocných se obvykle objeví porucha glukózové tolerance. U starších osob trpících nevysvětlitelnými epigastrickými bolestmi a ztrátou tělesné váhy může být abnormální glykemická křivka jediným objektivním nálezem. Hemateméza a meléna se

objevují vzácně, a to v případech, kdy prorůstání nádoru do duodena způsobí ulceraci duodenální sliznice a následné krvácení. Psychické poruchy jako například agitovanost, anxióza či deprese se objevují u většiny případů onemocnění a jsou způsobeny nejčastěji dlouhodobou nespavostí na podkladě trvalých, často neztišitelných bolestí a celkovým chřadnutím organismu. (4, 5, 7)

## **7 Diagnostika a staging**

### **7.1 Diferenciální diagnóza**

Cílem diferenciální diagnózy je odlišit benigní tumory, pankreatické pseudocysty a chronickou pankreatitidu. Zejména chronická pankreatitida je velmi obtížně diferencovatelná a mnohdy až biotické předoperační vyšetření stanoví přesnější diagnózu. Vyšetření nádorového markeru CA 19-9 pro odlišení duktálního karcinomu od chronické pankreatitidy není vhodný, neboť jeho specifita je 63 až 80 % a klesá u pacientů s obstrukčním ikterem. Stejně tak jako užití metod typu endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie ERCP a pozitronová emisní tomografie PET mnohdy neumožňují odlišit tyto jednotky, protože jejich úspěšnost se pohybuje v rozmezí od 53 do 80 %. (9, 14)

Perkutánní aspirační cytologie pod kontrolou počítačové tomografie CT, abdominální ultrasonografie či endosonografie EUS nebo biopsie tenkou jehlou vykazují senzitivitu 60 až 93 %. Negativní cytologický nález s vysokou pravděpodobností karcinom pankreatu vylučuje. Perkutánní aspirační cytologie však může vést k rozsevu nádorových buněk, a tím ke zhoršení prognózy nemocného. Předoperační histologické vyšetření není proto indikováno v případě plánované laparotomie a perkutánní punkce je indikována jen v případě, kdy je od operace upuštěno a jde pouze o ověření diagnózy před podáním paliativní konzervativní léčby. (14, 17)

### **7.2 Neinvazivní metody**

Mezi neinvazivní vyšetřovací metody patří ultrasonografie, CT vyšetření, magnetická rezonance MRI, magnetická rezonance cholangiopankreatikografie a endoskopická ultrasonografie EUS. Výše zmíněné metody lze jen zřídka použít při stanovení časného stádia karcinomu pankreatu, neboť je nelze provádět jako depistážní metodu u asymptomatických

jedinců. Při podezření na onemocnění karcinomem pankreatu je prvním z vyšetření, které se dnes provádí, ultrasonografie. (4)

Ultrasonografie zobrazuje duktální karcinom pankreatu jako nehomogenní, spíše hypoechogenní patologickou masu se smíšenou kresbou, jejíž okraje jsou charakteristicky neostře a velmi nepravidelné. Běžné transabdominální ultrasonografické vyšetření má u symptomatických jedinců citlivost průkazu známek tumoru pankreatu přibližně 80 až 90 %, pro průkaz jaterních metastáz menších než jeden centimetr je senzitivita pouze 20 %, při lokalizaci tumoru v oblasti ocasu pankreatu se kvůli náplni střev zdaří jen v 50 % případů. Pomocí ultrasonografie lze provést biopsii z nádorového ložiska pankreatu prostřednictvím tenké CHIBA jehly k získání pankreatických shluků buněk, neboť samotná ultrasonografie diagnózu karcinomu pankreatu nestanoví. Při přesném zavedení CHIBA jehly do nádorového ložiska je citlivost této metody přibližně 80 % bez falešně pozitivních výsledků a komplikací. Nové generace ultrazvukových technologií jako THI (Tissue Harmonic Imaging) či zesilovačů echosignálů slibují zpřesnění průkazu tumoru i T – stagingu, ale prozatím chybí jejich rozšíření i větší klinické zkušenosti. Kontrastní rentgenové vyšetření trávicího ústrojí s hypotonickou duodenografií prokáže často typické rozšíření duodenálního okénka, stenózu pyloru nebo duodena. (3, 4, 7, 9, 14)

Výpočetní tomografie CT je další významnou neinvazivní metodou v diagnostice a proti ultrasonografii má několik výhod. CT vyšetření poskytuje lepší prostorovou orientaci, přesnější posouzení vztahu pankreatu k okolním tkáním, rozsah metastáz a umožňuje určení charakteru tkáně pomocí denzního čísla. Denzita pankreatického nádoru na CT skenu je podobná fyziologickému pankreatu nebo může být snížena při nekrotickém procesu slinivky břišní. Součástí CT vyšetření je posouzení nálezu na játrech k vyloučení metastáz a důkladný popis subhepatické krajiny včetně uzlin a vztahu k velkým cévám. Vyšetření počítačovou tomografií umožňuje záchyt patologického procesu pankreatu až v 90 % případů. (4, 7, 9)

Magnetická rezonance a magnetická rezonance cholangiopankreatikografie patří k nejpřesnějším z neinvazivních diagnostických metod, neboť umožňují určení rozsahu onemocnění s eventuelním postižením parapankreatických mízních uzlin a invazí do cév.(4)

Endoskopická ultrasonografie EUS je považována za nezastupitelnou vyšetřovací metodu ve stanovení předoperačního lokálního TN stagingu, přičemž u nádorů větších než dva centimetry je detekce pomocí EUS 100 % a při velikosti nádorů pod dva centimetry klesá diagnostická přesnost na méně než 30 %. T – staging stanovený při EUS zkušeným endoskopistou je správně stanoven v 75 až 94 % případů. (3, 4)

### 7.3 Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření má pro stanovení diagnózy karcinomu pankreatu poměrně malý význam. Anémii lze nalézt jen v případě, že tumor prorůstá do okolních struktur, zejména do duodena nebo do žaludku. Sedimentace erytrocytů je pravidelně zvýšená. Je-li přítomen obstrukční ikterus, jsou hodnoty sérového bilirubinu a alkalické fosfatázy značně vysoké, přičemž aktivita transamináz je zvýšena pouze mírně. Vzácně lze nalézt zvýšenou koncentraci amylázy v séru nebo v moči v případě, vznikla-li u nemocného s nádorovou obstrukcí Wirsungova vývodu sekundární pankreatitida. Patologickou glykemickou křivku lze zjistit přibližně u třetiny nemocných. (4)

Značná pozornost je věnována imunologickým metodám, ale jejich diagnostický přínos je zatím malý. Podle názoru některých autorů je dobrá korelace nálezu zvýšené koncentrace karcinoembryonálního antigenu CEA v krvi s diagnózou karcinomu pankreatu, neboť vyšetření tohoto markeru je pozitivní u 85 % nemocných. Zvýšenou koncentraci CEA však nacházíme v krvi nemocných s pokročilými formami onemocnění s generalizací do parapancreatických mízních uzlin a do jater. V časných stádiích nemoci je sérová koncentrace CEA zvýšena pouze u necelých 15 % pacientů. Mezi další markery karcinomu pankreatu se řadí CA 19-9, CA 50, CA 125, DUPAN-2, pancreas cancer associated antigen PCAA, galaktosyltransferáza – izoenzym II (GT-II), pankreatická Rnáza, C-peptid a pankreatická elastáza a jiné další, přičemž nádorový marker CA 19-9 bývá zvýšen i ve 30 % případů chronické pankreatitidy. (4, 5, 7, 13)

Určitou naději také poskytují výsledky inhibice adhezivity leukocytů LAI u časného karcinomu pankreatu. Zejména dynamika markerů při odběru po několika týdnech může pomoci rozhodnout o charakteru pankreatického infiltrátu. U nemocných s bolestivým syndromem epigastria nejasného původu starších 45 let by měly být vyšetřovány hladiny onkomarkerů ve 2 až 3 týdenních intervalech a posuzována jejich dynamika. Marker CA 19-9 pomáhá také upřesnit interpretaci u mnoha nejasných nálezů CT a ERCP. Hodnoty CA 19-9 nad 500 kU/l u neléčených nemocných bývají negativním prognostickým ukazatelem často ve spojitosti s přítomností metastáz, zejména jaterních. Hodnoty CA 19-9 nad 1000 kU/l poukazují pro lymfatické nebo hematogenní (při hodnotách nad 10 000 kU/l) šíření nádoru. Tyto výchozí hodnoty sérových onkomarkerů mohou být užitečné při monitorování průběhu onemocnění a efektu léčby. Objevují se práce, které používají vyšetřování nádorových markerů k časnému posouzení efektu chemoterapie, která má finanční náklady řádově vyšší než vyšetření onkomarkerů a v případě možnosti časného vysazení neúspěšné terapie

umožňuje nahrazení jinou, úspěšnější, při současném zvýšení kvality života nemocného prostřednictvím snížení toxicity při vysazení a dále je i možné prodloužení přežití. Větší význam sérologického stanovení nádorových markerů pro diagnostiku karcinomu pankreatu je nutné dále ověřovat. (4, 5, 7, 9, 13)

#### **7.4 Invazivní metody**

Provedení selektivní angiografie může pomoci při stanovení předoperačního stadiu karcinomu pankreatu zobrazením invaze nádoru do parapankreatických cévních svazků: celiakálního svazku a slezinné, gatroduodenální a horní mezenterické arterie. Žilní fáze vyšetření může zobrazit trombózu portální žíly nebo lienální žíly. Provedením arteriografie lze stanovit anatomické varianty cévního zásobení, zejména atypický odstup arteria hepatica dextra a arteria mesenterica superior. Rozvojem moderních neinvazivních metod typu CT, MRI, EUS ztrácí angiografie na významu. (4, 9)

Perkutánní transhepatická cholangiografie PTC umožňuje možnost prokázat obstrukci distálního úseku společného žlučovodu zobrazením dlouhé nepravidelné stenózy. Na rozdíl od ERCP nelze zobrazit pomocí PTC pankreatický ductus Wirsungi, a proto nemá tato diagnostická metoda význam pro pacienta před chirurgickým výkonem. (4)

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie ERCP je v současnosti nejspolehlivější vyšetřovací metodou v diagnostice nádorových onemocnění pankreatu. Na druhé straně jde o invazivní metodu, kdy je papilotomie spojena s 10 % morbiditou a 2 % třicetidenní mortalitou. Karcinom pankreatu může způsobovat změny pankreatického i žlučového vývodného systému. Rozeznáváme čtyři hlavní typy pankreatogramu při karcinomu, prvním typem je stenozující bez přerušení nebo s přerušením kontrastní náplně vyskytující se nejčastěji, druhým typem je obstrukční, při němž chybí náplň periferního úseku kontrastní látkou, třetím typem je zúžení s předčasným ukončením náplně a čtvrtým typem je typ kavernózní. Zakončení kontrastní náplně při nádorovém bloku ductus Wirsungi je u většiny pacientů klínovité s nepravidelnými okraji. Pro karcinom pankreatu také svědčí dlouhá nepravidelná stenóza ductus Wirsungi s přerušením nebo bez přerušení kontrastní náplně a stenóza suprapapilárního úseku choledochu s nepravidelnými okraji, který je někdy nazýván pojmem z angličtiny jako double duct sign. ERCP stanoví diagnózu onemocnění správně v 90 % případů. Případné neshody tvoří nálezy falešně negativní. (4, 7, 14)

## **7.5 Staging**

### **7.5.1 Posouzení resekability**

Podmínkou indikace k operační léčbě je předoperační posouzení rozsahu a vztahů nádoru k okolí. Resekční výkon lze považovat za radikální při nálezech odpovídajících stadiu I a II s dosažením R0 resekce, to znamená, že nejsou ponechány mikroskopické zbytky nádoru. Při pozitivním uzlinovém nálezu je výkon jen potenciačně radikální i při R0 resekcii se standardní lymfadenektomií. Pro praktické účely, včetně přehledů hlášení zhoubného novotvaru v datech Národního onkologického registru, bývá onemocnění karcinomem pankreatu děleno na časné stádium, kdy je nádor omezený pouze na pankreas, lokálně pokročilé stádium již neoperabilní a stádium metastatické. Vzhledem k tomu, že velká část karcinomů pankreatu není operabilní, je mnohdy obtížné použít exaktní TNM klasifikaci. (2, 5, 8)

Na základě srovnávacích studií nenabízí angiografie oproti kontrastnímu CT nebo MRI žádné výhody při stanovení stagingu onemocnění, při srovnání CT a angiografie během posuzování lokální resekability se tyto dvě metody shodují v 75 %. U dalších 20 % pacientů rozhodlo o neresekabilitě samotné CT vyšetření a u zbylých 5 % rozhodl o inoperabilitě pouze angiografický nález. (2, 14)

### **7.5.2 Intraabdominální vzdálené metastázy**

Předoperační průkaz diseminace tumoru na peritoneu nebo metastáz v játrech představuje u karcinomu pankreatu diagnostický problém. Klasické vyšetření počítačovou tomografií zobrazí malé jaterní metastázy, které jsou pro karcinom pankreatu typické, pouze v 50 %. Dokonalejší CT techniky jako například dvouspirálové CT či angio – CT mohou pravděpodobnost zvýšit až na 90 %. Specifita činí u jaterních metastáz menších než jeden a půl centimentru pouhých 50 %. Toto zjištění zdůrazňuje nutnost histologického vyšetření při podezření na jaterní metastázy. Pozitivní histologie je poté kontraindikací chirurgické resekce nádoru. (14)

### **7.5.3 Laparoskopie**

Použití laparoskopie k určení stagingu tumoru je propagováno především angloamerickými autory. Ve 30 % případů bývají u resekovatelného nádoru prokázány

nádorové buňky v peritoneální laváži, což je nepříznivé z hlediska prognózy nemocného. V dalších 20 % bývá přítomna peritoneální karcinóza nebo jaterní metastázy. V kombinaci s laparoskopickou ultrasonografií bývají u 20 až 65 % pacientů, kteří jsou dle zobrazovacích metod indikováni k resekci, objeveny další známky neresekability. (14)

#### **7.5.4 Klasifikace karcinomů exokrinní části pankreatu**

##### **7.5.4.1 Anatomické sublokalizace a TNM klasifikace**

Nádory hlavy pankreatu jsou ty, které vycházejí napravo od levého okraje vena mesenterica superior. Procesus uncinatus se považuje za část hlavy pankreatu. Nádory těla slinivky břišní jsou takové, které vycházejí mezi levým okrajem vena mesenterica superior a levým okrajem aorty. Nádory kaudy pankreatu vycházejí mezi levým okrajem aorty a hilem sleziny. (18)

TNM klasifikace karcinomu pankreatu je uvedena v tabulce 7.1, rozdělení do klinických stádií je uvedeno v tabulce 7.2 a graf zastoupení klinických stádií u osob České republiky je zobrazen na obrázku 7.1.

**Tab. 7.1** TNM klinická klasifikace

<b>T – primární nádor:</b>	
<b>TX</b>	Primární nádor nelze zhodnotit.
<b>T0</b>	Bez známek primárního nádoru.
<b>Tis</b>	Karcinom in situ.
<b>T1</b>	Nádor omezen na pankreas, 2 cm nebo méně v největším rozměru.
<b>T2</b>	Nádor omezen na pankreas, větší než 2 cm v největším rozměru.
<b>T3</b>	Nádor se šíří mimo pankreas. Nepostihuje však truncus coeliacus nebo arteria mesenterica superior.
<b>T4</b>	Nádor postihuje truncus coeliacus nebo arteria mesenterica superior.
<b>N – regionální mízní uzliny:</b>	
<b>NX</b>	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit.
<b>N0</b>	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy.
<b>N1</b>	Metastázy v regionálních mízních uzlinách jsou přítomny.
<b>M – vzdálené metastázy:</b>	
<b>MX</b>	Vzdálené metastázy nelze hodnotit.
<b>M0</b>	Nejsou vzdálené metastázy.
<b>M1</b>	Vzdálené metastázy jsou přítomny. Doplnění dle lokalizace vzdálené metastázy:
	<b>M1 OSS</b> – metastázy do kostí
	<b>M1 HEP</b> – metastázy do jater
	<b>M1 LYM</b> – metastázy do vzdálených uzlin
	<b>M1 PULM</b> – metastázy do plic
	<b>M1 OTH</b> – vzdálené metastázy jinam
<b>Faktor C – stupeň jistoty informace použité diagnostické metody:</b>	
<b>C1</b>	Informace získaná pouze klinickým vyšetřením.
<b>C2</b>	Informace získaná speciální diagnostickou metodou.
<b>C3</b>	Informace získaná chirurgickým diagnostickým nálezem.
<b>C4</b>	Informace získaná po rozhodující operaci s úplným vyšetřením preparátu.
<b>C5</b>	Informace získaná na základě pitvy.

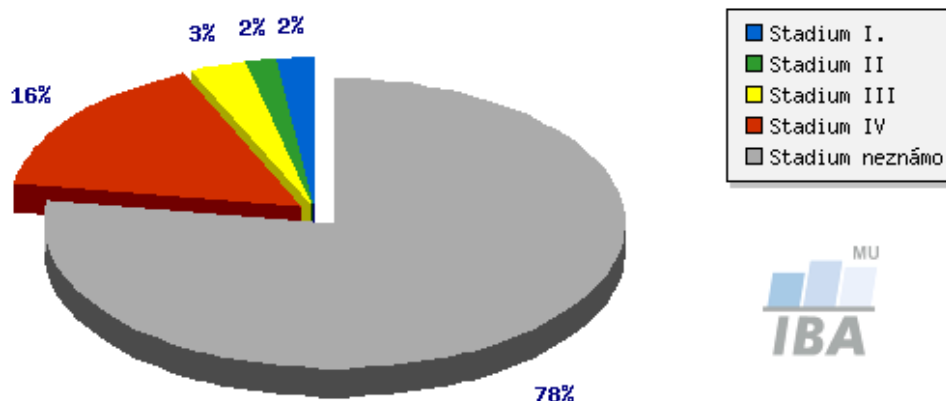
(6, 18)



**Tab. 7.2** Rozdělení karcinomu pankreatu do klinických stádií

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T1, T2, T3	N1	M0
<b>Stadium III</b>	T4	jakékoli N	M0
<b>Stadium IV</b>	jakékoli T	jakékoli N	M1

(18)



Analyzovaná data: N=40279

Zdroj dat: NOR, ÚZIS ČR

<http://www.svod.cz>

**Obr. 7.1** Karcinom slinivky břišní – zastoupení klinických stádií v procentech u osob České republiky

#### 7.5.4.2 pTNM patologická klasifikace

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím TNM. Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie by mělo standardně zahrnovat deset a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0. Při určitých lokalizacích je možné připojit k pTNM informaci

o primárním nádoru – histopatologický grading, který udává stupeň diferenciacie primárního tumoru. (6, 18)

## **7.6 Volba metod**

Rozvoj vyšetřovacích metod přináší v diagnostice pankreatického karcinomu nové možnosti. V klinické praxi stále zůstává hlavním požadavkem rychle provést po rozboru anamnézy a fyzikálního vyšetření soubor základních vyšetřovacích metod: biochemické vyšetření krve a moči, perorální glykemickou křivku, abdominální ultrasonografii a ezofagogastroduodenoskopii. Pokud po jejich provedení přetrvává podezření na nádorové onemocnění pankreatu, je třeba nemocného vyšetřit dalšími specializovanými metodami. Pro diagnostiku duktálního karcinomu se doporučuje tento diagnostický algoritmus: CT vyšetření, pokud je negativní, tak následuje funkční vyšetření pankreatu k vyloučení chronické pankreatitidy – pokud je tento výsledek pozitivní, následuje ERCP. Tento postup správně vyloučí onemocnění pankreatu v 88 % a zjistí karcinom pankreatu v 89 %. V případě, že vyšetření CT diagnostikuje rozsáhlou patologickou masu, je možné zvolit tento alternativní postup: CT vyšetření, následně provést perkutánní aspirační cytologii, která pokud je negativní, následuje ERCP. V případě pozitivní cytologie provést angiografii a EUS ke zjištění resekability karcinomu a následně ERCP. (4)

## **8 Léčba**

### **8.1 Cíle léčby a indikace k operaci**

Cílem léčby je úplné odstranění nádoru, tzn. dosažení R0 resekce, společně s odvodným lymfatickým systémem. Tato chirurgická intervence je ale možná pouze přibližně u 15 až 20 % nemocných s karcinomem pankreatu. (14)

Zda je možné pacienta indikovat k chirurgické resekcii tumoru, je závislé na stagingu nádoru a komorbiditě nemocného. Přítomnost vzdálených metastáz v játrech, na peritoneu nebo ve vzdálených lymfatických uzlinách neumožňují kurativní zákrok, stejně jako nádorová infiltrace truncus coeliacus či arteria mesenterica superior. V případě částečné infiltrace horní mesenterické žíly nebo portální žíly se možnost resekce v zásadě nevylučuje. Při rozhodování

o možnosti či nemožnosti provedení chirurgické resekce se přihlíží také k celkovému stavu pacienta. (14)

## **8.2 Chirurgická léčba**

### **8.2.1 Historie operační léčby pankreatu**

Historie operační léčby onemocnění pankreatu má kořeny na konci 19. století, kdy byly v Praze v roce 1882 ve vzácných případech poprvé operovány pankreatické pseudocysty a v Imole v roce 1898 dokonce i nádory. Skutečného rozmachu dosáhly chirurgické metody léčby teprve v 60. a 80. letech 20. století. Podmínkou pro rozvoj chirurgie pankreatu byly nejen pokroky v diagnostice objevením sonografie, počítačové tomografie či endoskopie, ale také významné změny v anesteziologii a intenzivní péči, které umožňovaly bezpečné provádění i několik hodin trvajících operací. (19)

### **8.2.2 Předoperační léčba**

Dle výsledků mnohých studií bylo zjištěno, že neoadjuvantní radiochemoterapie nevede u resekabilních nádorů ke zlepšení prognózy nemocného, a proto jsou neoadjuvantní metody prováděny pouze v rámci klinických studií. Hlavní překážkou jsou také vysoké nároky na předoperační diagnostiku včetně přesného stagingu a histologie. (3, 14)

### **8.2.3 Operace s kurativním cílem**

Kurativní operační výkony se provádějí u lokálních nádorů ve stadiu I (případně II, III). Základní radikální operací karcinomu pankreatu je duodenopankreatektomie podle Whipplea, která je indikována u karcinomu hlavy pankreatu, karcinomu distálního choledochu, karcinomu papily a karcinomu duodena, spočívající v resekci pravé části pankreatu při zachování ocasu slinivky a odstraněním celého duodena, žlučníku s ductus choledochus a částečnou resekci žaludku a případnou vagotomií, při modifikaci duodenopankreatektomie Traverso – Longmire je ponecháván pylorus. Výkon je dále doplněn odstraněním regionálních mízních uzlin. Rekonstrukce po resekci zahrnuje tři anastomózy: vyústění resekční plochy ocasu pankreatu zpravidla do pahýlu resekovaného žaludku a napojení ductus hepaticus communis a žaludku na jejunální kličku. K operačnímu výkonu je

indikováno přibližně 30 % nemocných, ale pouze u 15 až 20 % z nich je možné resekční výkon uskutečnit. (4, 7, 14)

Další možnou volbou operačního výkonu je totální pankreatektomie spojená s lymfadenektomií, která je indikována u karcinomu hlavy pro možnost větší radikality výkonu, karcinomu hlavy a těla a při difúzním postižení pankreatu. Tento výkon je technicky jednodušší než parciální pravostranná pankreatektomie, neboť se neprovádí náročná a riziková anastomóza zbylého pankreatu na trávicí trakt, ale na druhou stranu však dochází k úplné endokrinní i exokrinní insuficienci pankreatu s rozvojem obtížně zvladatelného diabetu. (4, 7)

Distální pankreatektomie je indikována u karcinomu kaudy pankreatu. Operační výkon spočívá v resekci levé poloviny pankreatu, lymfadenektomii a splenektomii s podvazem slezinné tepny po odstupu z truncus coeliacus a slezinné žíly. Pahýl pravé poloviny pankreatu je možno ošetřit jen prošíáním se slepým uzávěrem vývodu nebo napojením na kličku jejunu. (4)

Názory na rozsah lymfadenektomie u maligních nádorů jsou rozporné. Zastánci rozsáhlých disekcí jsou především Japonci, kteří však uvádějí, že mají význam pro přežití jen u I. a II. stádia onemocnění. Na evropských pracovištích zahrnuje lymfatická disekce jen blízké periduodenální a peripankreatické uzliny, případně uzliny v oblasti truncus coeliacus a podél mesenterických cév. (4)

## **8.2.4 Peroperační léčba**

Intraoperační léčbu zářením IORT lze použít jako velmi nákladnou metodu k ovlivnění lokálního šíření nádoru. Podle výsledků výzkumů neprokázala tato metoda pozitivní vliv na přežívání v důsledku časté přítomnosti vzdálených metastáz. (14)

Jiné výsledky jsou při použití radioterapie a pooperační chemoterapie použitím zejména 5-fluorouracilu (5-FU) a mitomycinu-C, neboť 5-FU má pozitivní účinky na radiosenzitivitu tumoru. (14)

Výsledky studie Ozaki (Japonsko), který zkombinoval rozšířený radikální operační výkon s IORT a intraoperační regionální a pooperační systémovou chemoterapii, poukazují na přínos této peroperační léčby, neboť jednoleté a tříleté přežití takto léčených pacientů dosáhlo až 88 %. (14)

### **8.2.5 Operace s paliativním cílem**

U neresekabilních nádorů s přítomností obstrukčního ikteru se provádí biliodigestivní anastomózy – choledochojejunoanastomóza nebo se perkutánně či endoskopicky zavádí stent do žlučového systému. Při známkách přítomnosti obstrukce duodena je nutné provést gastroenteroanastomózu. V případě provedení laparotomie a zjištění neresekabilního tumoru hlavy pankreatu je vhodné založit gastrojejunoanastomózu jako prevenci vzniku obstrukce duodena nebo cholecystojejunoanastomózu, případně oba výkony jsou-li potřeba. V současné době nabývá na významu laparoskopie jako první krok u nemocných plánovaných k radikálnímu výkonu. Při objevení metastáz je pak možné laparoskopicky se pokusit o paliativní anastomózy a pokud metastázy nejsou nalezeny, pokračuje se laparotomií. V případě inoperabilního onemocnění se doporučuje zvážit provedení blokády celiakálního plexu jako možnost ovlivnění pankreatické bolesti. (4, 7)

### **8.2.6 Endoskopické paliativní výkony**

Endoskopická drenáž žlučových cest má významné postavení v paliativní léčbě rizikových nemocných ve vysokém věku, či s kardiopulmonálním onemocněním, s přítomností biliární obstrukce, jež je způsobena pokročilým neresekabilním karcinomem pankreatu. Tato tumorózní obstrukce je způsobena až v 90 % pokročilými karcinomy podjaterní krajiny s infiltrací do jater, s prorůstáním do cév a metastatickým procesem v játrech a uzlinách. Resekční léčba v těchto případech již většinou není možná, pouze 30 % ikterických nemocných podstoupí resekční výkon – ve Velké Británii přibližně 30 % nemocných a ve Spojených státech 29 %. Cílem této intervence je zejména vymizení ikteru, klinických známek cholangitidy, pruritu a zlepšení kvality života nemocných s inoperabilním karcinomem. (4)

Provedení chirurgického by – passu je zatíženo vysokou morbiditou a mortalitou, mortalita je po provedení výkonu u neresekabilních nemocných bez metastáz až 12,3 % a až 20 % při přítomnosti metastáz do jater. V současnosti se preferuje provedení endoskopické drenáže, neboť chirurgický by – pass je významným rizikovým faktorem u pacientů ve věkovém rozpětí 60 a více let. (4)

Zavedení biliární endoprotézy je indikací při manifestaci ikteru nebo při klinických projevech cholangitidy. V současnosti se považuje za nejrozšířenější metodu zavedení endoskopické biliární drenáže použitím endoprotézy. Za nejvhodnější materiál pro výrobu

endoprotéz je teflon, v současnosti jsou však k dispozici kovové stenty a to především tzv. covered wall stents, které jsou pokryty plastikovou fólií zamezující prorůstání tumoru do stentu. Výhodou metalických endoprotéz je dlouhá doba funkčnosti a na druhé straně nevýhodou je vysoká pořizovací cena. Nejčastější časnou komplikací po zavedení biliární endoprotézy je sepse, vyskytující se přibližně u 1,5 % nemocných, která vyžaduje nejen okamžité podání antibiotik, ale i obnovení biliární drenáže endoskopickou, transhepatickou či chirurgickou léčbou. Nejčastější pozdní komplikací je ucpaní endoprotézy vyskytující se v 21 až 36 %, ostatní komplikace jako například migrace, cholecystitida a perforace žlučových cest jsou vzácné a nedosahují svým výskytem 3 %. Všechny pozdní komplikace se léčí výměnou biliární endoprotézy. (4)

### **8.2.7 Výkony na nervovém systému**

Cílem je ovlivnění bolesti přerušením nervové dráhy bolesti destrukcí coeliakálního ganglia chemicky perkutánní cestou nebo resekci splachnických nervů torakoskopicky. Hlavní využití těchto výkonů je u neresekabilních tumorů a u recidivujících nádorů po provedené resekci. Bohužel žádná z výše uvedených metod nemá trvalý analgetický účinek. (4)

### **8.2.8 Pooperační komplikace**

Mortalitu po duodenopankreatektomii klasické nebo pylorus šetřící s resekci vena portae nebo bez ní bylo možné v 90. letech díky lepší perioperační, anesteziologické a chirurgické léčbě snížit na 5 %. Multicentrické studie, stejně jako výsledky z nesespecializovaných klinik, vykazují mortalitu do 15 %. Morbidita výkonu se však stále pohybuje mezi 17 a 53 %. Snížení operační mortality lze dosáhnout soustředěním výkonů do specializovaných center, výzkumy newyorského zdravotního ústavu (New York State Department of Health) prokazují mortalitu 4,7 % oproti 15,5 % u nesespecializovaných operatérů. (14)

Rozhodujícím faktorem, který ovlivňuje pooperační průběh, je nekomplikované zhojení pankreatické anastomózy. Riziko insuficience této anastomózy kolísá mezi 3 a 18 % a je závislé na morfologickém stavu tkání orgánů a zkušenosti operátora. U fibroticky změněného pankreatu je výskyt insuficience anastomózy udáván v rozmezí 2 až 5 % oproti 22 až 36 % u pankreatů s měkkou pankreatickou tkání. Intraabdominální únik lymfy je

komplikací vyskytující se v 15 až 20 % případů. Pooperační krvácení se objevuje v 7 až 17 % případů a z toho 38 % končí letálně. Intraabdominální časné krvácení zpravidla vyžaduje provedení operační revize, krvácení z gastroenteroanastomózy může být zastaveno endoskopicky. Velkým problémem je pozdní pooperační krvácení ze slizniční eroze nebo pankreatické píštěle. Dochází k tzv. sentinelovému krvácení, které je recidivující, lehké až těžké a většinou končí dramaticky. V takovém případě je metodou volby urgentní laparotomie s ligací krvácející cévy, která je zatížena mortalitou dosahující 9 až 67 %. (14)

Morbidita po levostranné hemipankreatektomii je přibližně 12 %, přičemž v popředí komplikací stojí vznik píštělí a krvácení. (14)

### **8.2.9 Pooperační ošetrovatelská péče**

Pacient po radikálním chirurgickém výkonu na slinivce břišní je přeložen z operačního sálu na oddělení chirurgické jednotky intenzivní péče nebo případně na anesteziologicko – resuscitační oddělení. Má zavedený centrální žilní katétr (nejčastěji cestou vena subclavia) pro měření centrálního žilního tlaku a náplně cévního řečiště, případně arteriální katétr (nejčastěji cestou arteria radialis) pro invazivní měření arteriálního krevního tlaku. Dále bývá zavedena nazogastrická sonda a močová cévka pro monitorování hodinové diurézy. Dokonalá oxygenace kyslíkem je zajišťována nejčastěji prostřednictvím endotracheální intubace a umělé plicní ventilace. Značného významu nabývá sledování bilance příjmu a výdeje tekutin jako prevence projevů renálního selhání, které vznikají sekundárně v důsledku šokového stavu během několikahodinové operace provázené většími ztrátami krve; dále je sledován výdej z nazogastrické sondy a sekret odváděný drény vyvedenými z dutiny břišní. Důsledným sledováním převazového krytí operační rány, odpadů z drénů a fyziologických funkcí lze časné detekovat případné časné krvácení nejčastěji z portální, lienální či horní mesenterické žíly, které vede k velkým krevním ztrátám, k rozvoji hemorhagického šoku, vyžadující urgentní operační revizi a suturu krvácejících struktur.

Výživa pacienta v pooperačním období je zajištěna parenterálně (intravenózně) nebo v kombinaci s enterální výživou v případě, že je radikální výkon doplněn vytvořením nutritivní jejunostomie či peroperačním zavedením nazojejunální sondy. Fyzická aktivita je při nekomplikovaném průběhu zahájena 1. pooperační den ve formě posazování na lůžku, od 2. až 3. pooperačního dne je možné pomalé popocházení kolem lůžka pod dohledem rehabilitačního pracovníka či středně zdravotnického personálu. (9)

Po levostranné pankreatektomii a zejména po úplné pankreatektomii následují časté kontroly glykemií s regulačním opatřením, protože po resekci pankreatu a to zejména po jeho úplném odnětí nastupuje diabetes mellitus závislý na inzulinu. Tato forma diabetu je velmi obtížně korigovatelná, vzhledem k absenci glukagonu, a má tendenci k závažným hypoglykemiím. (9)

Pro známky exokrinní pankreatické insuficience nastupující zákonitě po totální pankreatektomii a často i po resekci pravé poloviny pankreatu musí být aplikovány vysoké substituční dávky pankreatických enzymů a v nejzávažnějších případech přívod tuků ve formě triacylglycerolů středních řetězců. Doporučení týkající se výživy nemocných z pohledu vhodných a nevhodných potravin nejen po radikálních resekcích pankreatu, ale i pro inoperabilních nemocné, poskytuje příloha B. (9)

### **8.3 Radioterapie**

Radioterapie zevním ozářením připadá u karcinomu slinivky v úvahu spíše v synchronním podání s chemoterapií, v případném samotném podání se aplikuje celková dávka 45 až 54 Grayů (Gy) po dobu 10 až 11 týdnů se 14 denními přestávkami. Způsob léčby radioterapií vede až u 60 % nemocných ke zmírnění bolesti. Konkomitantní chemoradioterapie je účinnější než každá z těchto metod sama o sobě a má potenciál prodlužovat přežití. (4, 5, 7)

Hodnocení nejnovějších studií prováděných NCCN 2008 (National Comprehensive Cancer Network) neposkytují důkazy o významném vlivu radioterapie na léčbu karcinomu pankreatu. Podrobnější informace o způsobu léčby karcinomu pankreatu radioterapií poskytuje příloha C. (8)

### **8.4 Chemoterapie**

Chemoterapie prováděná jedním cytostatikem přináší velmi diskutabilní a malý přínos v léčbě karcinomu pankreatu. Základním cytostatikem pro paliativní chemoterapii inoperabilních forem zůstává 5-fluorouracil (5-FU), přičemž randomizované studie porovnávající 5-FU s gemcitabinem prokázaly o něco vyšší účinnost gemcitabinu. Za velmi účinnou se považuje kombinace cytostatik gemcitabin a oxaliplatin, která je známa pod zkratkou GEMOX. (4, 5)



Karcinom pankreatu lze charakterizovat jako chemorezistentní tumor, u kterého má chemoterapie jenom malý efekt. Některé klinické studie porovnávající chemoterapii s pouhou dispenzarizací neprokázaly významné prodloužení délky přežití, zatímco jiné prokázaly mírné prodloužení přežití pacientů léčených chemoterapií proti pacientům pouze sledovaným. Přínos chemoterapie u inoperabilních pacientů je tedy nepřilíš velký, neboť jen u části z nich chemoterapie dosahuje časově omezené remise. (7)

Chemoterapie podávaná v rámci adjuvantní léčby má potenciál prodlužovat přežití pacientů. Dle jedné studie bylo dosaženo adjuvantní chemoradioterapií dvouletého přežití až u 43 % pacientů. (14)

Podle doposud největší studie provedené ve Spojených státech byl medián přežití pacientů s touto adjuvantní léčbou 19,5 měsíce a bez ní 13,5 měsíce.(8) Adjuvantní chemoterapie je pacienty většinou obtížně snášena a část z nich vyžaduje nutriční podporu, neboť dále zhorší výživu, která je již narušena provedenou pankreatoduodenektomií. Německá onkologická společnost z roku 2002 je toho názoru, že adjuvantní chemoradioterapie po kurativní operaci v podání 5-FU a radioterapie by měla probíhat prozatím jen v rámci klinických studií. Vzhledem k toxicitě a nevelkému prodloužení mediánu přežití ji němečtí odborníci nepovažují za vhodnou ke standardnímu použití. (8, 14)

Adjuvantní léčba chemoterapií by měla být podle NCCN 2008 zahájena do 4 až 8 týdnů od radikálního resekcčního výkonu. Gemcitabin podávaný v 1. linii léčby v kombinaci s fluoropyrimidiny či s lékem erlotinib prokázal příznivý nebo potencionálně příznivý dopad na délku doby do progresu onemocnění a na délku přežití. Přínos chemoterapie v prodloužení přežívání lze hodnotit jen u těch nemocných, kteří podstoupili radikální R0 resekci. U nemocných s inoperabilním nádorem se přínos adjuvantních metod posuzuje velmi obtížně. (8)

Evropská multicentrická studie ESPAC – I (European Study Group for Pancreatic Cancer) prokázala potencionální přínos pooperační aplikace 5-FU u radikálně resekováných pacientů. Probíhající studie ESPAC – III zkoumá vliv gemcitabinu na přežívání radikálně resekováných nemocných. Určitý přínos pro přežití je popisován při podávání kombinované chemoterapie ve formě gemcitabin a docetaxel či paklitaxel. (8)

Výsledky randomizované klinické studie zveřejněné NCI 2008 (National Cancer Institute) přinesly zjištění, že pacienti léčení adjuvantně po radikálním resekcčním výkonu cytostatikem gemcitabin přežívají o dva měsíce déle než pacienti pouze radikálně resekováni. Tato studie zahrnovala 368 pacientů, přičemž 21 % pacientů léčených gemcitabinem přežívalo 5 let oproti 9 % v kontrolní skupině léčených pouze radikálně chirurgicky. (20)

Jiná klinická studie NCI 2008 zaměřená na pacienty s inoperabilním karcinomem se zabývala efektem podávání gemcitabinu v kombinaci s lékem erlotinib na roční přežívání nemocných s karcinomem pankreatu. 24 % pacientů léčených paliativně touto kombinací léčiv přežívalo 1 rok oproti 17 % pacientů v kontrolní skupině léčených kombinací gemcitabin + placebo. (20)

Použití samotné chemoterapie bez radioterapie s paliativním cílem je možné zvážit u pacientů s metastazujícím onemocněním. Dle provedených studií se konstatuje, že skupina pacientů paliativně léčená cytostatikem gemcitabin měla medián přežití 5,65 měsíců, zatímco skupina pacientů léčených 5-fluorouracilem pouze 4,41 měsíce. NCCN 2008 doporučení považují gemcitabin za vhodnou paliativní léčbu, která může přispět ke zmírnění pankreatické bolesti. Příklady léčebných schémat chemoterapie karcinomu pankreatu uvádí tabulka 8. Přehledný algoritmus diagnostiky a léčby karcinomu pankreatu poskytuje příloha D. (8, 14)

**Tab. 8** Chemoterapie – příklady léčebných schémat dle stadia onemocnění

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
<b><u>adjuvantní chemoterapie</u></b>				
leukovorin	25	i. v. bolus	1. až 5. den	á 28 dní, 6x
5-FU	425	i. v. bolus	1. až 5. den	á 28 dní, 6x
<b><u>chemoterapie</u></b>				
5-FU nebo	400 mg c. d.	i. v. bolus 1. až 4. a 17. až 20. den ozařování		
5-FU	225	kontinuální infúze každý ozařovací den		
<b><u>paliativní chemoterapie 1. linie</u></b>				
gemcitabin	1000	30 minutová infúze	1., 8., 15., 22., 29., 36., 43. den	následně po týdenní pauze D1, 8, 15 á 4 týdny dogrese
gemcitabin	1000	30 minutová infúze	1., 8., 15., 22., 29., 36., 43. den	následně po týdenní pauze D1, 8, 15 á 4 týdny dogrese
+ erlotinib	100	per os	1x denně	dogrese
<b><u>paliativní chemoterapie 2. linie dle individuálního přístupu</u></b>				
leukovorin	25	i. v. bolus	1. až 5.den	á 28 dní
5-FU nebo	425	i. v. bolus	1. až 5. den	á 28 dní
5-FU	600	i. v. bolus	1. den	
<b>Stádium I</b>	Po radikální operaci bez další léčby nebo adjuvantní chemoterapie 5-FU, leukovorin.			
<b>Stádium II</b>	Po radikální operaci adjuvantní chemoterapie 5-FU, leukovorin. U inoperabilních nádorů je indikována paliativní chemoterapie gemcitabinem. Nebo je indikována paliativní chemoradioterapie s 5-FU.			
<b>Stádium III</b>	Po zajištění drenáže žlučových cest je indikována paliativní chemoterapie gemcitabinem nebo je indikována paliativní chemoradioterapie s 5-FU.			

<b>Stádium IV</b>	Po zajištění drenáže žlučových cest je indikována paliativní chemoterapie gemcitabinem, paliativní chemoradioterapie s 5-FU nebo chemoterapie kombinací gemcitabin + erlotinib.
Léčba další linie je individualizovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU nebo gemcitabinu.	

(21)

### 8.5 Jiné léčebné možnosti

Vzhledem k malé účinnosti chemoterapie se hledají jiné léčebné možnosti jako například aplikace léku flutamid v dávce 250 mg 3x denně, který potencuje účinek standardní léčby. Povzbudivé výsledky byly popsány po aplikaci inhibitorů matrixmetaloproteáz. V randomizované studii u více než čtyř set nemocných se dosáhlo podáváním marimastatu v dávce 25 mg 2x denně u pokročilých neoperabilních karcinomů obdobných výsledků jako po léčbě gemcitabinem při lepší toleranci léčby. V terapii je nutné brát také ohled na exokrinní i endokrinní nedostatečnost slinivky břišní, a proto je vhodná substituční léčba pankreatickými enzymy a případně inzulínem v závislosti na stupni poruchy glukózové tolerance. (4)

### 8.6 Příčiny celkově neuspokojivého stavu léčby karcinomu pankreatu

Prvním velkým problémem je pozdní diagnostika, která je podmíněna nespecifickou symptomatologií, kdy relativně časným příznakem je bezbolestný ikterus. Dyspepsie a úbytek na váze většinou neumožňují včas pomýšlet na možnost tohoto karcinomu a vzniklé bolesti zad jsou již často známkou pokročilého onemocnění. Výsledkem je skutečnost, že až 90 % nemocných přichází s neresekabilními tumory. (3)

Další negativní skutečností je nemožnost dosažení opravdu radikální resekce R0 pankreatu. Standardy techniky odstranění nádorového procesu sice zahrnují i regionální lymfadenektomii, přesto dojde u většiny operovaných dříve či později k recidivě karcinomu lokálně nebo ve formě jaterních metastáz či karcinózy peritonea. Důvodem tohoto vývoje jsou typické vlastnosti duktálního karcinomu, pro něž je typické nejen hematogenní a lymfogenní šíření, ale i šíření perineurální a intraperitoneální včetně lokální infiltrace retroperitonea. (3)

Třetím velkým problémem je chybění efektivní protinádorové terapie, kdy ani potenciálně radikální chirurgický výkon často nepostačuje k vyléčení. Celá řada doplňkových

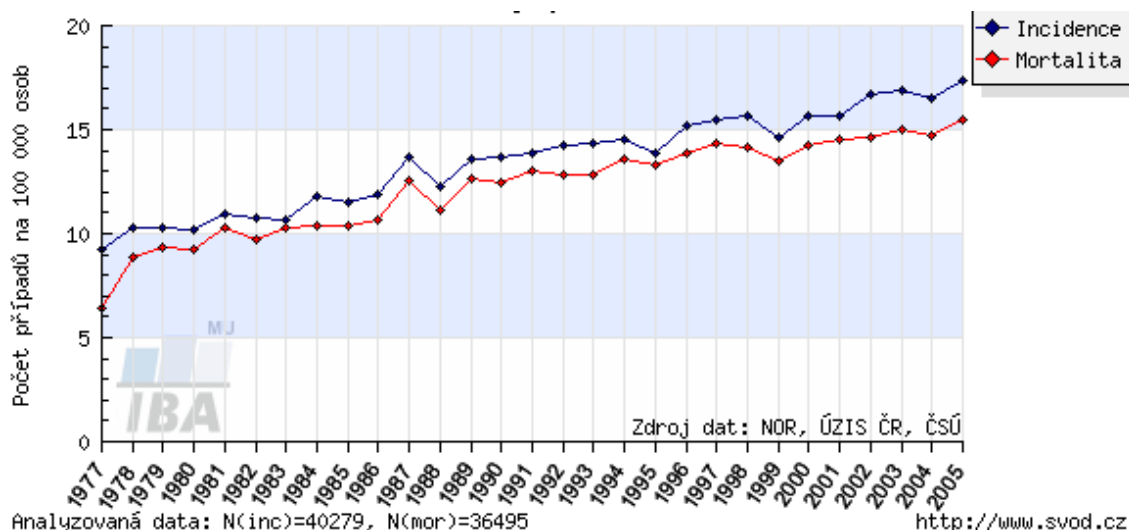
opatření sice slibuje pozitivní výsledky, ale ty bohužel nejsou ověřeny v dostatečně velkých klinických studiích a nemohou být proto považovány za součásti standardní léčby. (3)

## 9 Prognóza a mortalita

Karcinom pankreatu představuje zhoubné devastující onemocnění, které vede během jednoho roku ke smrti až u 80 % nemocných. Perioperační mortalita je dnes při elektivních výkonech nižší než 5 % a pooperační morbidita na pracovištích zabývajících se chirurgickou léčbou pankreatu se nachází v přijatelných mezích mezi 10 a 20 %. (19, 23)

Pětileté přežití je uváděno podle současných statistik mezi 1 a 4 % a roční přežití dosahuje 14 %. Průměrné přežití u neoperovaného pacienta nebo nemocného po paliativním operačním výkonu je přibližně 4 až 7 měsíců, po resekčním výkonu kolísá přežívání mezi 11 a 18 měsíci. (7, 13, 17, 23)

Použitím chemoterapie u pokročilého karcinomu je dosahováno mediánu přežití jen přibližně 5 až 8 měsíců, ve výjimečných případech o něco déle. V kontrolních skupinách bez chemoterapie se pohybuje medián přežití pouze 2 až 4 měsíce, což umožňuje považovat podání paliativní chemoterapie u pokročilého karcinomu pankreatu za oprávněné i při její limitované účinnosti. Grafické zobrazení vývoje incidence a mortality u osob České republiky je uvedeno na obrázku 9.1. Přehled úmrtnosti na diagnózu karcinom pankreatu v České republice a ve světě nabízí příloha A. (5)



**Obr. 9.1** Graf vývoje incidence a mortality v letech 1977 – 2005 u osob České republiky

## 10 Dispenzarizace

Pooperační kontroly jsou zaměřeny zejména na záchyt a léčbu komplikací souvisejících s onemocněním či chirurgickým výkonem. Intervaly návštěv jsou stanoveny většinou individuálně podle situace nemocného. V rámci klinických studií se doporučuje pravidelné sledování pacientů první rok v odstupu tří měsíců, kdy je prováděno klinické vyšetření, laboratorní vyšetření zaměřené zejména na nádorové markery, ultrasonografie a případně počítačová tomografie v případě nejasných nálezů, rentgen plic se provádí dvakrát ročně. Z hlediska prognózy nemá dispenzarizace žádný význam, neboť léčba je při výskytu recidivy většinou symptomatická. Radikální odstranění lokální recidivy je prakticky nemožné. (3, 7, 22)

## 11 Prevence

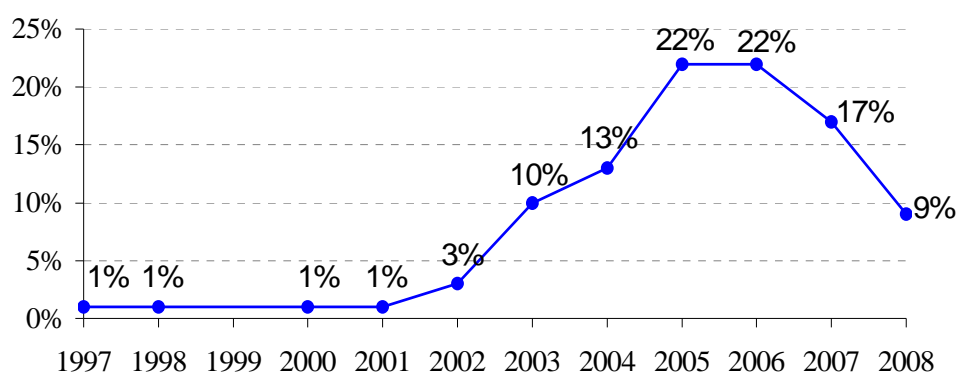
Primární prevence znamená eliminace všech rizikových faktorů vzniku karcinomu pankreatu zahrnujících opatření v oblasti životosprávy a výživy. Zásady stravování respektují všeobecně známá pravidla zdravého životního stylu, přičemž jediným specifickým opatřením, které vede ke snížení rizika vzniku karcinomu slinivky břišní, je pití zeleného čaje v objemu jeden šálek denně, naopak vyšší konzumace většího množství způsobuje vyšší náchylnost k tomuto onemocnění. Další zásadou je výběr takových potravin, které nedodávají tělu tzv. prázdné kalorie, neboť je dokázáno, že nadvýživa přispívá ke vzniku nádorových onemocnění. Mezi takové potraviny se nejčastěji řadí sladkosti a alkohol. (15)

Sekundární prevence je zaměřena na nemocné, kteří se léčí a ty, kteří mají primární léčbu karcinomu ukončenou. Vycházejí ze stejných zásad jako primární prevence, navíc obsahují doporučení systému kontrol, aby bylo co nejrychleji odhaleno znovuvzplanutí nádorové choroby. Během protinádorové léčby se doporučuje lehká strava rozdělená do několika malých jídel, která je bohatá na hlavní živiny a vitamíny. Lze přidat vitamín E v dávce 100 mg denně a vitamín C v dávce 100 až 200 mg denně. Doporučuje se dostatek tekutin, platí absolutní zákaz alkoholu a pokud to jde, omezení kouření, které snižuje dlouhodobý efekt léčby. (15)

## II Výzkumná část

### 12 Metodika a vzorek

K provedení výzkumu byla zvolena metoda retrospektivní studie do níž byli zařazeni pacienti dispenzarizovaní v Chemoterapeutické ambulanci Pardubické krajské nemocnice a. s. Vybraný zkoumaný vzorek obsahoval celkem 100 pacientů sledovaných s diagnózou karcinom pankreatu v průběhu let 2003 až 2008, přístup k těmto chorobopisům byl uskutečněn prostřednictvím nemocničního informačního systému MEDEA. Rok stanovení diagnózy pacientů dispenzarizovaných v letech 2003 až 2008 zobrazuje obrázek 12.



**Obr. 12** Rok stanovení diagnózy pacientů dispenzarizovaných v letech 2003 až 2008

Ke sběru klinických dat pro teoreticko – výzkumnou práci byl sestaven formulář na základě studia dostupné literatury týkající se tohoto onemocnění obsahující prvky diagnostiky, léčby a mortality karcinomu pankreatu. Vytvořený formulář ve svém plném znění je součástí příloh diplomové práce s označením příloha E.

V oblasti diagnostiky karcinomu pankreatu bylo sledováno pohlaví, věk v době stanovení diagnózy a bydliště nemocných, dále prvky z anamnézy zahrnující osobní anamnézu zaměřenou na výskyt kouření, alkoholismu, chronické pankreatitidy, vředové choroby gastroduodena a diabetu mellitu; rodinnou anamnézu zaměřenou na výskyt vybraných malignit u příbuzných I. linie a pracovní anamnézu. Další součástí oblasti diagnostiky karcinomu pankreatu bylo zjištění četnosti výskytu vybraných pro karcinom pankreatu typických subjektivních příznaků a současně zjištění délky jejich trvání, které vedly k vyšetřování a stanovení diagnózy. Dále byl výzkum zaměřen na zobrazovací metody, histologickou verifikaci a histologický typ karcinomu, klinická stádia se stupni diferenciací a TNM – staging.

Další oblast, na kterou byla tato práce zaměřena, představuje léčba karcinomu pankreatu – a to zejména z pohledu radikální resekce, dále na adjuvantní léčbu a paliativní léčbu u inoperabilních. U pacientů po radikální chirurgické resekcí byla sledována četnost výskytu recidiv a délka doby trvání od radikální resekce do vzniku recidivy.

V oblasti mortality byla sledována délka přežití v závislosti na klinickém stádiu nemoci a celkové přežití v letech bez ohledu na stádium či léčbu zkoumaného vzorku nemocných.

Získaná data byla zpracována prostřednictvím vytvořené databáze klinických dat v tabulkovém procesoru Microsoft Excel, výsledky byly upravovány do tabulek a přehledných grafů znázorňujících relativní četnosti výskytu daného jevu. Každý prvek uvedený v tabulce byl charakterizován prostřednictvím hodnoty vyjádřené v podobě absolutní četnosti -  $n_i$  a relativní četnosti -  $f_i$  uváděné v procentech. K dalšímu zpracovávání klinických dat byly využity statistické funkce procesoru Microsoft Excel: medián, minimum (MIN), maximum (MAX), mezikvartilová odchylka charakterizující variabilitu souboru získaných hodnot (horní kvartil – dolní kvartil / 2) a test statistické významnosti CHI  $x^2$  test (CHITEST). Při zpracovávání délky doby do vzniku recidivy po radikální resekcí pankreatu a délky přežití byla použita analýza přežití Kaplan – Meier statistického systému NCSS 2007.



### **13 Předpoklady výzkumného šetření**

P1 – Kouření cigaret, jako anamnestický údaj, se vyskytuje u více než 50 % nemocných karcinomem pankreatu.

P2 – Diabetes mellitus se vyskytuje v anamnéze u více než 1/3 nemocných s karcinomem pankreatu.

P3 – Bezbolestný ikterus, jako anamnestický příznak, se vyskytuje u více než 70 % nádorů lokalizovaných v hlavě slinivky břišní.

P4 – Karcinom lokalizovaný v těle a ocasu pankreatu je diagnostikován později od začátku příznaků než karcinom lokalizovaný v hlavě slinivky břišní.

P5 – Četnost výskytu recidivy po radikální chirurgické resekci s negativním uzlinovým nálezem je nižší než po potencionálně radikální resekci s pozitivním uzlinovým nálezem.

P6 – Více než 50 % pacientů s diagnostikovaným karcinomem pankreatu umírá do 12 měsíců od stanovení diagnózy bez ohledu na použitou léčbu či klinické stádium nádoru.

## 14 Prezentace výsledků

### 14.1 Výskyt karcinomu pankreatu podle pohlaví, věk v době stanovení diagnózy

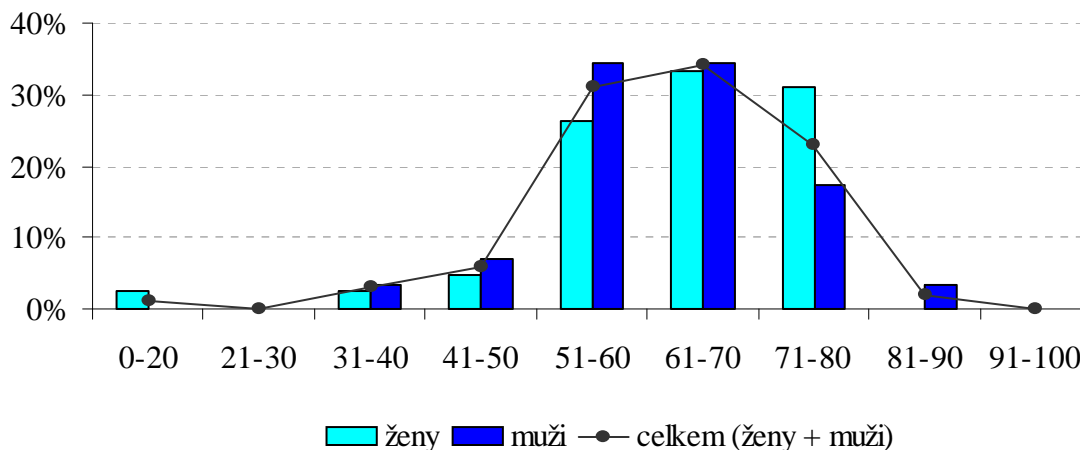
Z celkového počtu získaných dat tvoří ženská část populace 42 % (42 žen) a mužská část 58 % (58 mužů). Věk osob s diagnózou karcinomu pankreatu byl vypočten odečtením roku, v němž byla choroba diagnostikována, od roku narození. Získaná data byla poté rozdělena do devíti věkových intervalů po deseti až dvaceti letech.

Maxima výskytu v ženské populaci bylo dosahováno v intervalu od 61 do 70 let (33,33 %), minimální věk u žen činil 20 let, maximální věk 80 let. Věkový medián u žen dosahoval 64 let a hodnota mezikvartilové odchylky činila 6,87 let.

Maximálního výskytu v mužské populaci bylo dosahováno ve věkovém intervalu 51 až 60 let a 61 až 70 let (každý z těchto intervalů 34,48 %), minimální věk u mužů dosahoval 37 let, maximální věk 83 let. Věkový medián u mužů se pohyboval na úrovni 63,5 let s mezikvartilovou odchylkou činící 7,88 let. Kompletní přehled absolutních a relativních věkových četností uvádí tabulka 14.1, přičemž zde není uveden věkový interval 91 až 100 let vzhledem k tomu, že dosahoval absolutních nulových hodnot. Grafické znázornění všech devíti věkových intervalů znázorňuje obrázek 14.1.

**Tab. 14.1** Věk nemocných v době stanovení diagnózy karcinomu pankreatu

<b>věkové</b>										
<b>intervaly:</b>		<b>0-20</b>	<b>21-30</b>	<b>31-40</b>	<b>41-50</b>	<b>51-60</b>	<b>61-70</b>	<b>71-80</b>	<b>81-90</b>	<b>celkem</b>
<b>ženy</b>	$n_i$	1	0	1	2	11	14	13	0	42
	$f_i$	2,38 %	0 %	2,38 %	4,76 %	26,19 %	33,33 %	30,95 %	0 %	100 %
<b>muži</b>	$n_i$	0	0	2	4	20	20	10	2	58
	$f_i$	0 %	0 %	3,45 %	6,90 %	34,48 %	34,48 %	17,24 %	3,45 %	100 %
<b>celkem</b> (ženy + muži)	$n_i$	1	0	3	6	31	34	23	2	100
	$f_i$	1 %	0 %	3 %	6 %	31 %	34 %	23 %	2 %	100 %



**Obr. 14.1** Grafické znázornění věku nemocných v době stanovení diagnózy

## 14.2 Bydliště nemocných

Data, týkající se bydliště pacientů, byla rozdělena do pěti oblastních celků, čtyři z nich tvořily bývalé čtyři okresy současného Pardubického kraje, přičemž pacienti z okolí Chrudimi byli zařazeni k Pardubicím. Pátý oblastní celek tvoří pacienti, kteří nemají trvalé bydliště na území Pardubického kraje. Výsledky absolutních a relativních četností uvádí tabulka 14.2.

**Tab. 14.2** Bydliště nemocných s diagnózou karcinom pankreatu

<u>bydliště:</u>		Pardubice a Chrudim	Ústí nad Orlicí	Litomyšl	Svitavy	mimo Pardubický kraj	celkem
$n_i$		72	10	9	3	6	100
$f_i$		72 %	10 %	9 %	3 %	6 %	100 %

### 14.3 Osobní anamnéza

Získávání dat z osobní anamnézy bylo zaměřeno na výskyt chronické pankreatitidy, vředové choroby gastroduodena (VCHGD), kouření, alkoholismu a diabetu mellitu, případně poruchy glukózové tolerance (PGT) v osobní anamnéze pacientů. Diabetes mellitus byl dále rozdělen podle způsobu léčby – dieta, perorální antidiabetika (PAD) a inzulín. Délka trvání diabetu mellitu nebyla retrospektivně z chorobopisů u většiny osob zjistitelná a tudíž zde není uváděna.

Chronická pankreatitida byla zjištěna u 10 % osob a VCHGD u 11 % osob. Pravidelné každodenní kouření uvedlo 40 % osob – z nichž 57,5 % uvedlo, že vykouří denně 10 až 19 cigaret. Medián týkající se délky kouření činil 20 let, přičemž minimální délka kouření dosahovala 10 let, maximální délka kouření 40 let a mezikvartilová odchylka dosahovala 5 let.

Pravidelné denní pití alkoholu přiznalo pouze 28 % osob, přičemž bylo uváděno pouze pití piva, pití destilátů bylo uvedeno pouze ve výjimečných případech. Diabetes mellitus byl zjištěn u 40 % zkoumané populace, 17 % z nich bylo léčeno dietou, 11 % perorálními antidiabetiky a 11 % inzulínem, porucha glukózové tolerance byla zjištěna u 1 % osob.

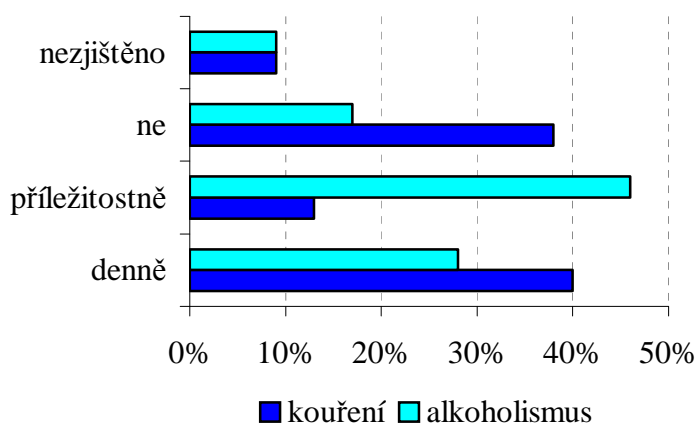
Kompletní přehledy absolutních a relativních četností prvků osobní anamnézy jsou uvedeny v tabulkách 14.3 Chronická pankreatitida a VCHGD, 14.3.1 Kouření a alkoholismus, 14.3.2 Intenzita kouření z pohledu počtu vykouřených cigaret za den a 14.3.3 Výskyt diabetu mellitu (DM) podle způsobu léčby. Grafické znázornění kouření a alkoholismu u nemocných s karcinomem pankreatu je uvedeno na obrázku 14.3.1, intenzita kouření z pohledu počtu vykouřených cigaret na obrázku 14.3.2 a výskyt diabetu mellitu podle způsobu léčby na obrázku 14.3.3.

**Tab. 14.3** Chronická pankreatitida a VCHGD

<b>osobní anamnéza:</b>		<b>ano</b>	<b>ne</b>	<b>celkem</b>
<b>chronická pankreatitida</b>	$n_i$	10	90	100
	$f_i$	10 %	90 %	100 %
<b>VCHGD</b>	$n_i$	11	89	100
	$f_i$	11 %	89 %	100 %

**Tab. 14.3.1** Kouření a alkoholismus

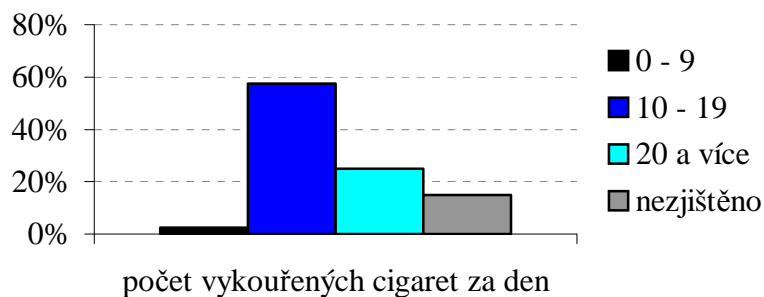
<b>osobní (toxikologická) anamnéza:</b>		<b>denně</b>	<b>příležitostně</b>	<b>ne</b>	<b>nezjištěno</b>	<b>celkem</b>
<b>kouření</b>	$n_i$	40	13	38	9	100
	$f_i$	40 %	13 %	38 %	9 %	100 %
<b>alkoholismus</b>	$n_i$	28	46	17	9	100
	$f_i$	28 %	46 %	17 %	9 %	100 %



**Obr. 14.3.1** Grafické znázornění kouření a alkoholismu v anamnéze nemocných s karcinomem pankreatu

**Tab. 14.3.2** Intenzita kouření z pohledu počtu vykouřených cigaret za den

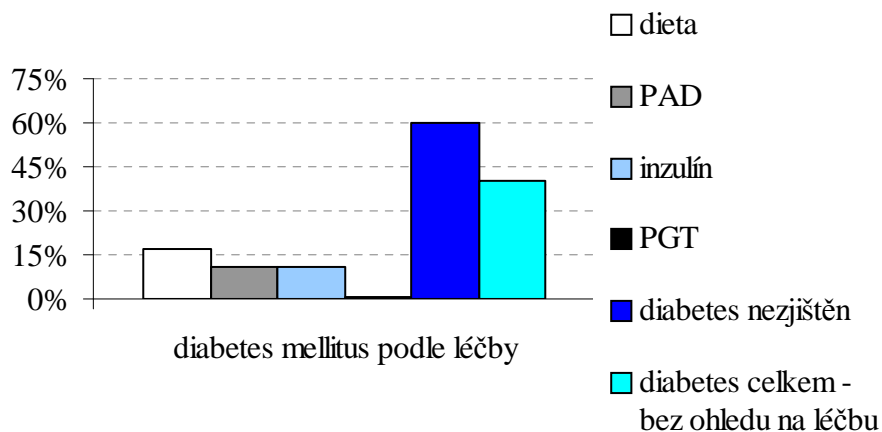
<b><u>kouření:</u></b>	<b><u>počet vykouřených cigaret za den:</u></b>				<b>celkem</b>
	<b>0 - 9</b>	<b>10 - 19</b>	<b>20 a více</b>	<b>nezjištěno</b>	
$n_i$	1	23	10	6	40
$f_i$	2,50 %	57,50 %	25,00 %	15,00 %	100 %



**Obr. 14.3.2** Graf intenzity kouření z pohledu počtu vykouřených cigaret za den

**Tab. 14.3.3** Výskyt diabetu mellitu podle způsobu léčby

<u>výskyt DM podle způsobu léčby:</u>		dieta	PAD	inzulín	PGT	diabetes nezjištěn	celkem
$n_i$		17	11	11	1	60	100
$f_i$		17 %	11 %	11 %	1 %	60 %	100 %



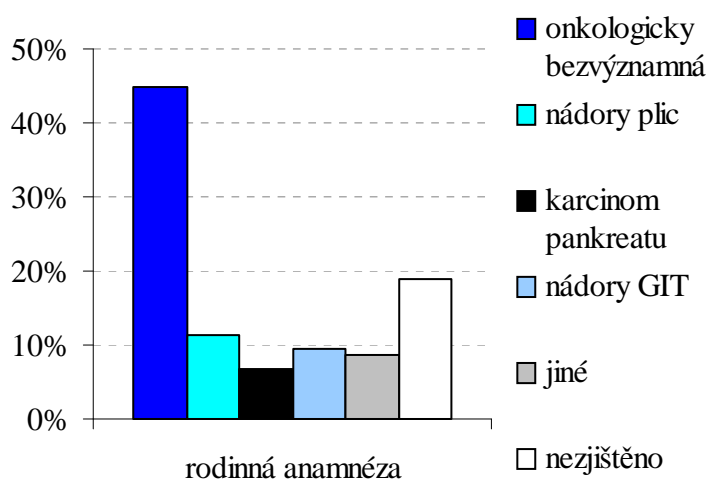
**Obr. 14.3.3** Výskyt diabetu mellitu podle způsobu léčby

## 14.4 Rodinná anamnéza

Rodinná anamnéza nemocných byla zaměřena na rodinný výskyt vybraných malignit u příbuzných 1. linie. Karcinom pankreatu se vyskytoval u 6,67 % příbuzných pacientů s karcinomem pankreatu, u 44,76 % pacientů byla rodinná anamnéza onkologicky bezvýznamná. Do kategorie jiné, která zahrnovala 8,57 %, byly zařazeny malignity hrtanu, mozku, kůže a prsu. Úplný přehled absolutních a relativních četností je uveden v tabulce 14.4, grafické znázornění rodinné anamnézy na obrázku 14.4.

**Tab. 14.4** Rodinná anamnéza

<u>rodinná anamnéza:</u>	onkologicky bezvýznamná	nádory plic	karcinom pankreatu	nádory GIT	jiné	nezjištěno
$n_i$	47	12	7	10	9	20
$f_i$	44,76 %	11,43 %	6,67 %	9,52 %	8,57 %	19,05 %



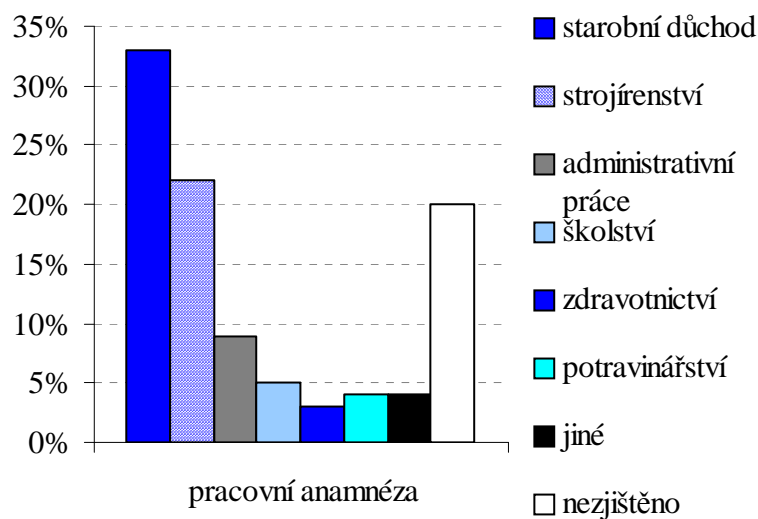
**Obr. 14.4** Grafické znázornění rodinné anamnézy nemocných karcinomem pankreatu

## 14.5 Pracovní anamnéza

Získaná data týkající se pracovního zaměření nemocných karcinomem pankreatu byla rozdělena do sedmi částí. Nejvyššího počtu 33 % dosahovali lidé v důchodu, druhá nejvyšší incidence 22 % byla zaznamenána u pracovníků ve strojírenství (strojírenství lehkého průmyslu). Styk s chemickými kancerogeny nebyl prokázán, neboť nebyly získány data potvrzující pracovní zařazení nemocných v chemickém průmyslu. Do skupiny jiné, která zahrnovala 4 %, byly zahrnuty profese typu profesionální voják, řidič z povolání a pracovníci v zemědělství. Přehled absolutních a relativních četností pracovní anamnézy je uvedena v tabulce 14.5, jejich grafické znázornění na obrázku 14.5.

**Tab. 14.5** Pracovní anamnéza

<u>pracovní anamnéza:</u>	<u>starobní důchod</u>	<u>strojí – renství</u>	<u>administra - tivní práce</u>	<u>školství</u>	<u>zdravot - nictví</u>	<u>potravi - nářství</u>	<u>jiné</u>	<u>nezjištěno</u>
$n_i$	33	22	9	5	3	4	4	20
$f_i$	33 %	22 %	9 %	5 %	3 %	4 %	4 %	2 %



**Obr. 14.5** Grafické znázornění pracovní anamnézy



## 14.6 Nynější onemocnění – subjektivní příznaky nemoci

Získávání dat týkajících se výskytu příznaků vedoucích k vyšetřování a stanovení diagnózy C25 karcinom pankreatu bylo zaměřeno na výskyt vybraných příznaků typu: ikterus, pokles hmotnosti, bolest epigastria (břicha), nechutenství, svědění kůže a bolest zad, které byly vztaženy k lokalizaci karcinomu v pankreatu – tj. oblast hlavy, těla, ocasu a samostatně jsou uvedeny karcinomy ležící na přechodu hlavy v tělo a těla v ocas pankreatu. Délka trvání čtyř z výše vyjmenovaných projevů (tj. ikterus, pokles hmotnosti, bolest epigastria a bolest zad) je probrána samostatně v podkapitole 14.6.1.

Karcinom lokalizovaný v hlavě pankreatu se projevuje s maximální četností 70,97 % výskytem ikteru. Druhou nejvyšší četnost zaujímá pokles hmotnosti s bolestí epigastria - každý z těchto příznaků dosahuje při lokalizaci v hlavě pankreatu 54,84 %. Do kategorie jiné zahrnující 11,29 % byly zařazeny potíže typu: dušnost, pocity plnosti, tmavá moč a zvracení.

Karcinom lokalizovaný v těle pankreatu způsobuje až u 92,86 % osob významný pokles hmotnosti, druhou nejvyšší četnost zaujímá bolest epigastria svými 85,71 %. Do kategorie jiné zahrnující 14,29 % byly zahrnuty obtíže ve smyslu dyspepsie a ascites.

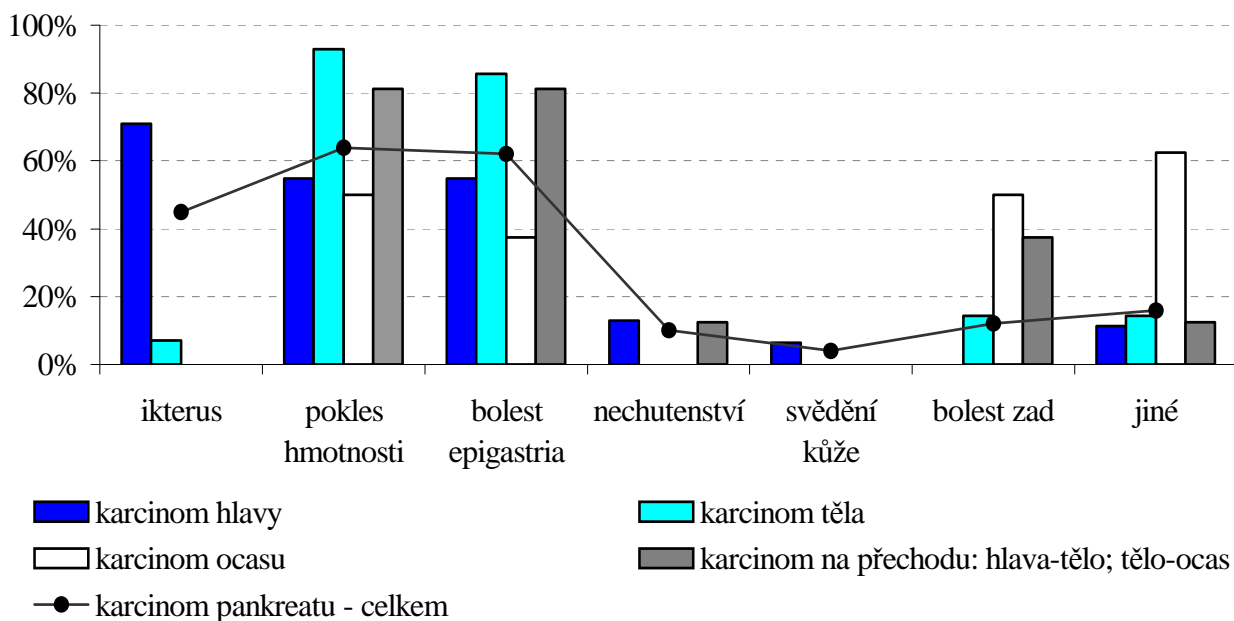
Karcinom v oblasti ocasu pankreatu se projevuje poklesem hmotnosti a bolestmi zad u 50 % osob. Do kategorie jiných příznaků, které představují 62,5 %, byly zahrnuty problémy typu dušnosti a pocity plnosti.

Karcinomy ležící na přechodu hlavy v tělo a těla v ocas se projevují 81,25 % poklesem hmotnosti a bolestmi epigastria. Do kategorie jiných příznaků zahrnujících 12,5 % byly zařazeny potíže typu kašel a dušnost.

Úplný přehled absolutních a relativních četností je uveden v tabulce 14.6, grafické znázornění relativních četností na obrázku 14.6. Výpočet relativních četností u jednotlivých příznaků je vztažen k absolutní četnosti výskytu karcinomu podle lokalizace v pankreatu – tj. 62 karcinomů v hlavě pankreatu, 14 v oblasti těla, 8 v oblasti ocasu a 16 na přechodu hlavy v tělo a těla v ocas (viz kapitola 14.8).

**Tab. 14.6** Příznaky vedoucí k vyšetřování a stanovení diagnózy C25 karcinom pankreatu

<u>lokalizace karcinomu:</u>		<u>ikterus</u>	<u>pokles hmotnosti</u>	<u>bolest epigastria</u>	<u>nechutenství</u>	<u>svědění kůže</u>	<u>bolest zad</u>	<u>jiné</u>
<b>hlava</b>	$n_i$	44	34	34	8	4	0	7
	$f_i$	70,97 %	54,84 %	54,84 %	12,90 %	6,45 %	0 %	11,29 %
<b>tělo</b>	$n_i$	1	13	12	0	0	2	2
	$f_i$	7,14 %	92,86 %	85,71 %	0 %	0 %	14,29 %	14,29 %
<b>ocas</b>	$n_i$	0	4	3	0	0	4	5
	$f_i$	0 %	50,00 %	37,50 %	0 %	0 %	50,00 %	62,50 %
<b>přechod: hlava-tělo; tělo-ocas</b>	$n_i$	0	13	13	2	0	6	2
	$f_i$	0 %	81,25 %	81,25 %	12,50 %	0 %	37,50 %	12,50 %
<b>celkem</b>	$n_i$	45	64	62	10	4	12	16
	$f_i$	45 %	64 %	62 %	10 %	4 %	12 %	16 %



**Obr. 14.6** Graf výskytu příznaků vedoucích k vyšetřování a stanovení diagnózy C25

### 14.6.1 Délka trvání příznaků vedoucích k diagnóze C25

Délka trvání příznaků, které přinutily nemocného navštívit lékaře a které vedly ke stanovení diagnózy C25, byla zaměřena na zjištění délky trvání ikteru ve dnech, na délku poklesu hmotnosti v měsících a současně tíži hmotnostních ztrát vyjádřených v kilogramech, dále trvání bolestí epigastria v měsících a bolestí zad, také v měsících.

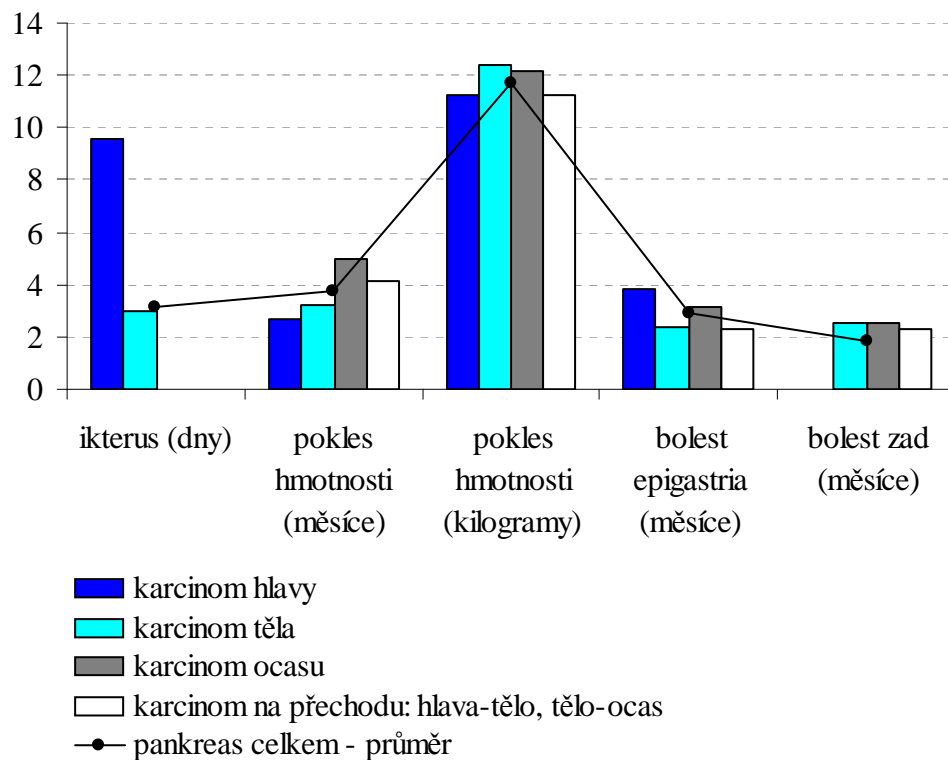
Ze získaných číselných dat trvání jednotlivých příznaků rozčleněných podle lokalizace karcinomu byl spočítán jejich aritmetický průměr prostřednictvím funkcí Microsoft Excel.

Průměrné nejvyšší trvání ikteru činilo 9,54 dní u hlavy pankreatu, nejdéle trvajícím průměrné ubývání hmotnosti bylo zaznamenáno u karcinomů ležících na rozhraní hlava – tělo a tělo – ocas, a to 4,14 měsíce. Nejvyšší průměrné hmotnostní ztráty byly zaznamenány u karcinomu v lokalizaci těla pankreatu – 12,38 kilogramů, bolesti epigastria trvaly nejdéle u karcinomu hlavy – a to v průměru 3,82 měsíce a bolesti zad trvaly průměrně u karcinomů těla a ocasu 2,5 měsíce.

Kompletní přehled délky trvání výše jmenovaných příznaků jsou uvedeny v tabulce 14.6.1, včetně jejich grafického znázornění na obrázku 14.6.1. Variabilita souboru hodnot různých délek trvání příznaků je uvedena prostřednictvím jejich minimálních (MIN - nejméně trvajících) a maximálních (MAX - nejdéle trvajících) hodnot v tabulce 14.6.2.

**Tab. 14.6.1** Průměrná délka trvání příznaků vedoucích k vyšetřování a stanovení diagnózy C25 karcinom pankreatu

<b>lokalizace karcinomu:</b>	<b>ikterus (dny)</b>	<b>pokles hmotnosti (měsíce)</b>	<b>pokles hmotnosti (kilogramy)</b>	<b>bolest epigastria (měsíce)</b>	<b>bolest zad (měsíce)</b>
<b>hlava</b>	9,54	2,7	11,21	3,82	0
<b>tělo</b>	3	3,23	12,38	2,4	2,5
<b>ocas</b>	0	5	12,14	3,17	2,5
<b>přechod: hlava-tělo, tělo-ocas</b>	0	4,14	11,21	2,27	2,33
<b>celkem - průměr</b>	3,14	3,77	11,74	2,92	1,83



**Obr. 14.6.1** Graf průměrné délky trvání příznaků vedoucích k vyšetřování a stanovení diagnózy C25 karcinom pankreatu

**Tab. 14.6.2** Délka trvání příznaků – minimální a maximální hodnoty

<u>lokalisace karcinomu:</u>	ikterus (dny)		pokles hmotnosti (měsíce)		pokles hmotnosti (kilogramy)		bolest epigastria (měsíce)		bolest zad (měsíce)	
	MIN	MAX	MIN	MAX	MIN	MAX	MIN	MAX	MIN	MAX
<b>hlava</b>	1	90	1	12	3	30	0,5	12	0	0
<b>tělo</b>	3	3	2	6	5	23	0,5	4	2	3
<b>ocas</b>	0	0	2	10	5	18	2,5	4	1,5	3
<b>hlava – tělo; tělo – ocas</b>	0	0	1	12	5	30	1	5	1	4

## 14.7 Zobrazovací metody v diagnostice karcinomu pankreatu

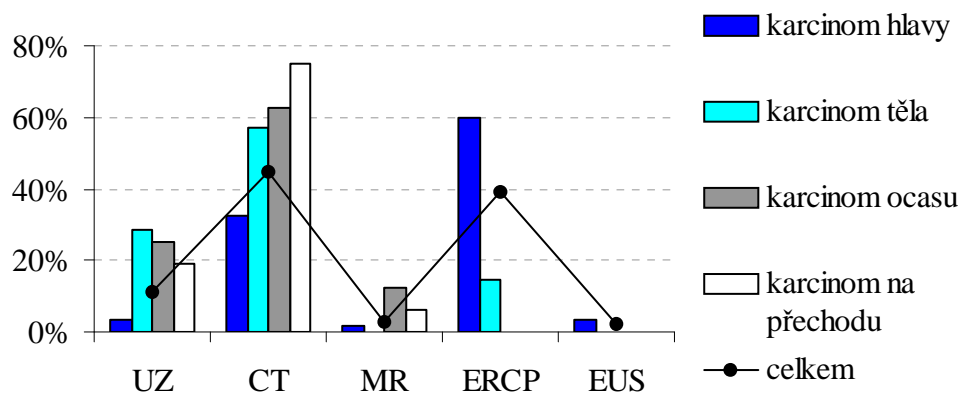
Využití zobrazovacích metod v diagnostice karcinomu pankreatu bylo zpracovááno se záměrem ukázat na to, která zobrazovací metoda jako první poukázala na diagnózu C25 bez ohledu, které jiné zobrazovací metody před ní předcházely a jak úspěšné či spíše neúspěšné byly. Bylo vybráno pět základních zobrazovacích metod, které jsou typické pro diagnostiku karcinomu pankreatu, a provedeno celkové zhodnocení jejich úspěšnosti v závislosti na lokalizaci karcinomu.

Karcinom lokalizovaný v hlavě pankreatu úspěšně jako první zdiagnostikovala metoda ERCP a to v 59,68 % případů, při lokalizaci karcinomu v těle bylo první vyšetřovací metodou, které poukázalo na tuto diagnózu, CT vyšetření - a to v 57,14 % případů, stejná vyšetřovací metoda u karcinomů ocasu v 62,50 % a u karcinomů lokalizovaných na přechodu hlavy v tělo a těla v ocas v 75 % případů.

Úplný přehled absolutních a relativních četností je uveden v tabulce 14.7, grafické znázornění představuje obrázek 14.7.

**Tab. 14.7** Vyšetřovací metoda, která jako první poukázala na diagnózu karcinom pankreatu

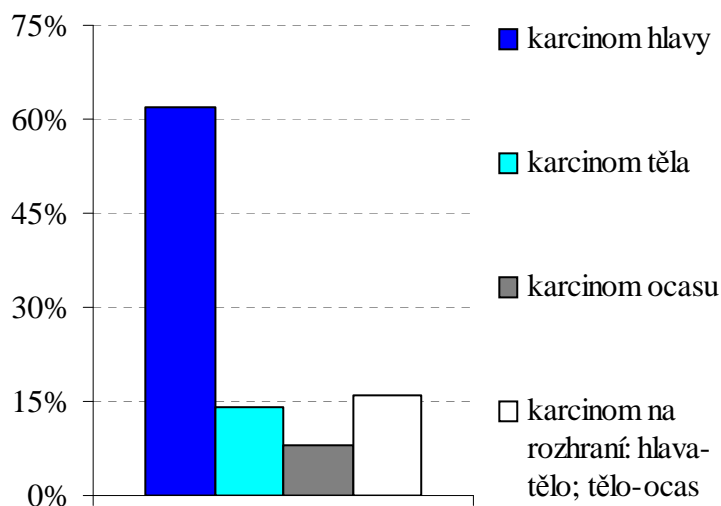
<b>lokalisace</b> <b>karcinomu:</b>		<b>zobrazovací metody:</b>					<b>celkem</b>
		<b>UZ</b>	<b>CT</b>	<b>MR</b>	<b>ERCP</b>	<b>EUS</b>	
<b>hlava</b>	$n_i$	2	20	1	37	2	62
	$f_i$	3,23 %	32,26 %	1,61 %	59,68 %	3,23 %	100 %
<b>tělo</b>	$n_i$	4	8	0	2	0	14
	$f_i$	28,57 %	57,14 %	0 %	14,29 %	0 %	100 %
<b>ocas</b>	$n_i$	2	5	1	0	0	8
	$f_i$	25,00 %	62,50 %	12,50 %	0 %	0 %	100 %
<b>přechod:</b> <b>hlava-tělo;</b> <b>tělo-ocas</b>	$n_i$	3	12	1	0	0	16
	$f_i$	18,75 %	75,00 %	6,25 %	0 %	0 %	100 %
<b>celkem</b>	$n_i$	11	45	3	39	2	100
	$f_i$	11 %	45 %	3 %	39 %	2 %	100 %



**Obr. 14.7** Vyšetřovací metoda, která jako první poukázala na diagnózu karcinom pankreatu

#### 14.8 Lokalizace karcinomu v pankreatu

Karcinom pankreatu se nejčastěji vyskytoval v oblasti hlavy a to v 62 % (62 osob), karcinom lokalizovaný v oblasti těla byl diagnostikován ve 14 % případů (14 osob), karcinom ocasu se vyskytoval v 8 % případů (8 osob) a karcinom ležící na rozhraní hlava - tělo a tělo - ocas byl diagnostikován u 16 % nemocných (16 osob). Grafické znázornění relativních četností uvádí obrázek 14.8.

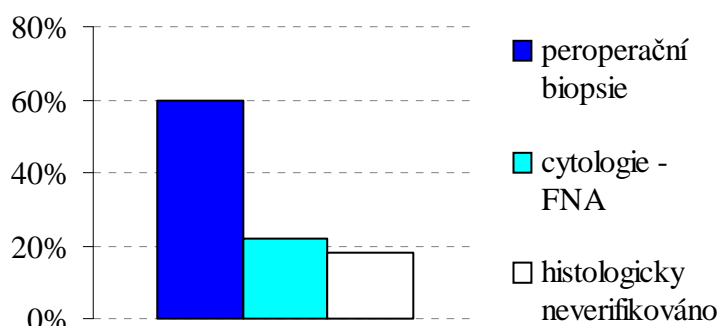


**Obr. 14.8** Výskyt karcinomu podle lokalizace v pankreatu

## 14.9 Histologická verifikace a histologický typ karcinomu

Histologické ověření diagnózy karcinomu pankreatu bylo provedeno prostřednictvím peroperační biopsie u 60 % nemocných (60 osob), 22 % (22 osob) bylo ověřeno na základě cytologie – FNA (fine needle aspiration) prostřednictvím endosonografie, 18 % (18 osob) nebylo histologicky ověřeno. Grafické znázornění histologické verifikace karcinomu pankreatu nabízí obrázek 14.9.

Nejčastější histologický typ tvořil ductální adenokarcinom se svou relativní četností 89,02 %, druhým nejčastějším typem byl cystadenokarcinom se svými 6,10 %. Celkový přehled zjištěných histologických typů uvádí tabulka 14.9.



**Obr. 14.9** Histologická verifikace karcinomu pankreatu

**Tab. 14.9** Histologické typy karcinomu pankreatu

	<b>hlenotvorný adenokarcinom</b>	<b>cystadeno - karcinom</b>	<b>acinární karcinom</b>	<b>mucinózní adenokarcinom</b>	<b>ductální adenokarcinom</b>	<b>celkem</b>
$n_i$	1	5	1	2	73	82
$f_i$	1,22 %	6,10 %	1,22 %	2,44 %	89,02 %	100 %

## 14.10 Klinická stádia karcinomu pankreatu

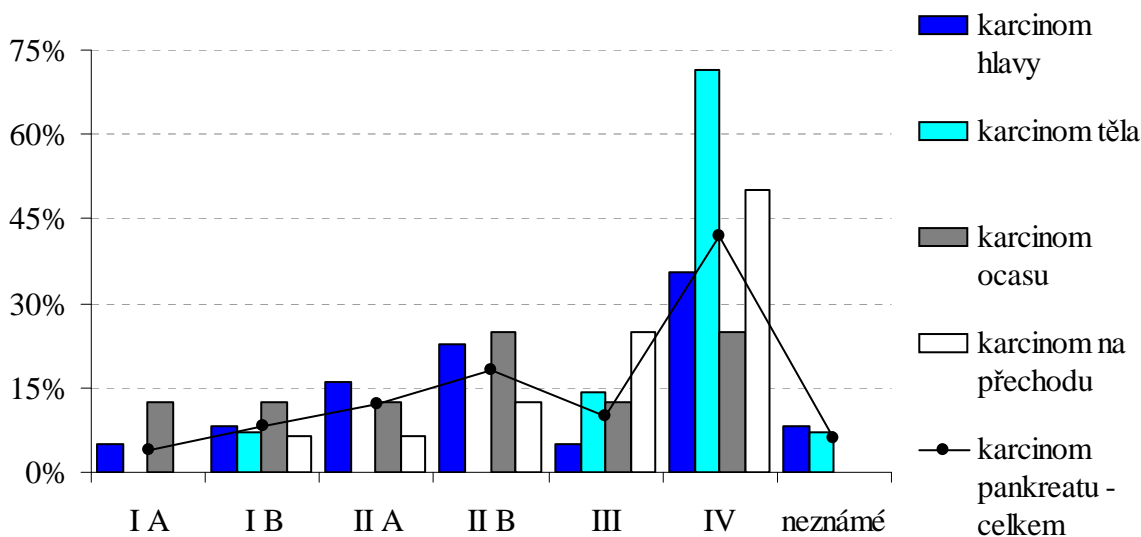
Pacienti byli zařazováni do jednotlivých klinických stádií na základě TNM a pTNM klasifikace, přičemž u těch pacientů, kteří měli stanovené obě TNM klasifikace (tj. předoperační i peroperační), byla dána přednost peroperační TNM klasifikaci (pTNM) vzhledem k její vyšší přesnosti. Rozdíly mezi předoperační TNM a peroperační TNM klasifikací karcinomů pankreatu nejsou náplní této práce a nebudou zde dále rozváděny. Zařazování TNM klasifikace k jednotlivým stádiím bylo prováděno podle 6. vydání *TNM klasifikace zhoubných novotvarů* z roku 2004 (viz soupis bibliografických citací).

Klinické stádium s nejvyšší relativní četností, která byla dosahována ve všech lokalizacích pankreatu, tvořilo čtvrté klinické stádium. V případě karcinomu hlavy dosahovalo 35,48 %, u těla pankreatu 71,43 %, karcinom ocasu zaujímal stejnou hodnotu 25 % ve stádium II B a IV a u karcinomů ležících na přechodu (hlava – tělo; tělo – ocas) tvořilo čtvrté klinické stádium 50 %. Úplný přehled absolutních a relativních četností jednotlivých klinických stádií rozdělených podle lokalizace karcinomu uvádí tabulka 14.10 a grafické znázornění je zobrazeno na obrázku 14.10.

**Tab. 14.10** Klinická stádia karcinomu pankreatu

<u>lokali</u> <u>zace</u> <u>karcinomu:</u>		<u>klinická stádia:</u>						neznámé	celkem
		I A	I B	II A	II B	III	IV		
hlava	n <sub>i</sub>	3	5	10	14	3	22	5	62
	f <sub>i</sub>	4,84 %	8,06 %	16,13 %	22,58 %	4,84 %	35,48 %	8,06 %	100 %
tělo	n <sub>i</sub>	0	1	0	0	2	10	1	14
	f <sub>i</sub>	0 %	7,14 %	0 %	0 %	14,29 %	71,43 %	7,14 %	100 %
ocas	n <sub>i</sub>	1	1	1	2	1	2	0	8
	f <sub>i</sub>	12,50 %	12,50 %	12,50 %	25,00 %	12,50 %	25,00 %	0 %	100 %
přechod: hlava-tělo; tělo-ocas	n <sub>i</sub>	0	1	1	2	4	8	0	16
	f <sub>i</sub>	0 %	6,25 %	6,25 %	12,50 %	25,00 %	50,00 %	0 %	100 %
celkem	n <sub>i</sub>	4	8	12	18	10	42	6	100
	f <sub>i</sub>	4 %	8 %	12 %	18 %	10 %	42 %	6 %	100 %





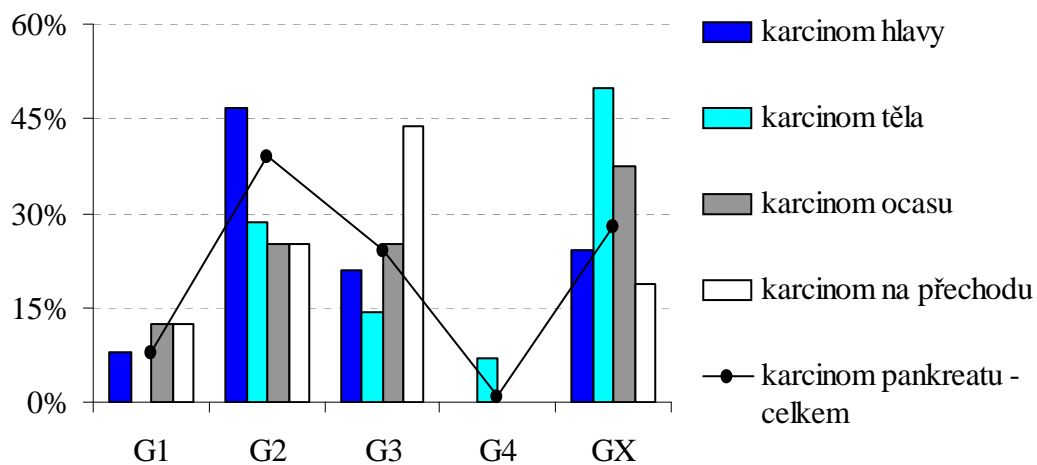
**Obr. 14.10** Grafické znázornění klinických stádií karcinomu pankreatu

### 14.11 Histopatologický grading

Dobře diferencované karcinomy (G1) se s nejvyšší četností vyskytovaly u lokalizací v oblasti ocasu a na přechodu hlavy v tělo a těla v ocas – každý z nich po 12,5 %, středně diferencované karcinomy (G2) se s nejvyšší četností 46,77 % objevovaly v lokalizaci hlavy pankreatu, špatně diferencované karcinomy (G3) byly zjištěny v nejvyšší četnosti 43,75 % v lokalizaci přechodu hlavy v tělo a těla v ocas pankreatu a nediferencované karcinomy (G4) byly zjištěny s nejvyšší četností 7,14 % v lokalizaci těla pankreatu. Stupeň diference s nejvyšší četností nebylo možné zhodnotit (GX) až u 50 % lokalizací v oblasti těla pankreatu. Kompletní přehled absolutních a relativních četností jednotlivých stupňů diference v závislosti na lokalizaci karcinomu uvádí tabulka 14.11, grafické znázornění představuje obrázek 14.11.

**Tab. 14.11** Histopatologický grading v závislosti na lokalizaci karcinomu

<u>lokalizace</u> <u>karcinomu:</u>	<u>histopatologický grading:</u>					celkem	
	G1	G2	G3	G4	GX		
<b>hlava</b>	n <sub>i</sub>	5	29	13	0	15	62
	f <sub>i</sub>	8,06 %	46,77 %	20,97 %	0 %	24,19 %	100 %
<b>tělo</b>	n <sub>i</sub>	0	4	2	1	7	14
	f <sub>i</sub>	0 %	28,57 %	14,29 %	7,14 %	50,00 %	100 %
<b>ocas</b>	n <sub>i</sub>	1	2	2	0	3	8
	f <sub>i</sub>	12,50 %	25,00 %	25,00 %	0 %	37,50 %	100 %
<b>přechod: hlava-tělo; tělo-ocas</b>	n <sub>i</sub>	2	4	7	0	3	16
	f <sub>i</sub>	12,50 %	25,00 %	43,75 %	0 %	18,75 %	100 %
<b>celkem</b>	n <sub>i</sub>	8	39	24	1	28	100
	f <sub>i</sub>	8 %	39 %	24 %	1 %	28 %	100 %



**Obr. 14.11** Grafické znázornění stupňů diferenciacie v závislosti na lokalizaci

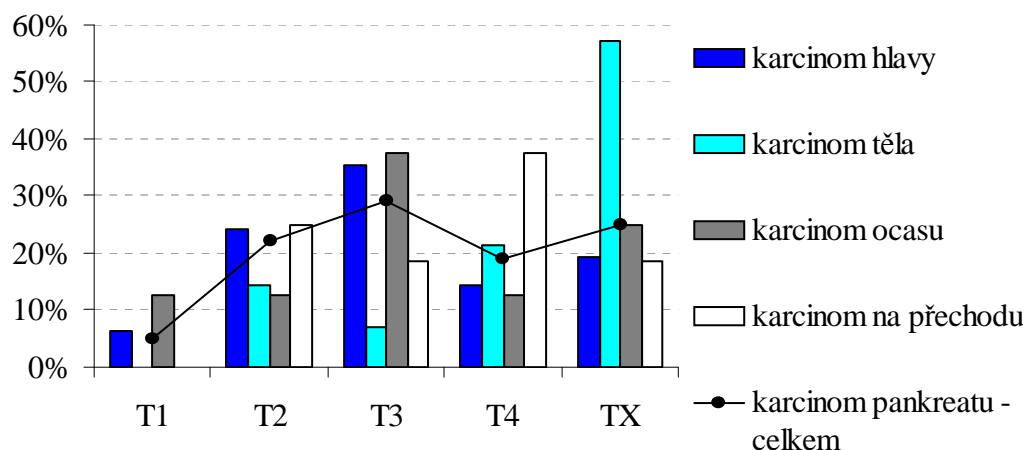
## 14.12 TNM – staging karcinomu pankreatu

### 14.12.1 T – staging

Nádor omezený pouze na pankreas ve velikosti 2 centimetry a méně (T1) se objevoval s nejvyšší četností 12,50 % u karcinomů v oblasti ocasu. Karcinomy omezené pouze na pankreas ve velikosti větší než 2 centimetry v největším rozměru (T2) se s nejvyšší četností 25 % objevovaly v lokalizaci ležící na přechodu hlavy v tělo a těla v ocas. Nádory šířící se mimo slinivku břišní a přitom nepostihující truncus coeliacus ani arteria mesenterica superior (T3) se vyskytovaly s maximální četností 37,50 % v lokalizaci ocasu pankreatu. Truncus coeliacus a arteria mesenterica superior byly postiženy (T4) rostoucím tumorem s nejvyšší četností 37,50 % při lokalizaci karcinomu v oblasti přechodu hlavy v tělo a těla v ocas. Primární nádor nebylo možné zhodnotit s nejvyšší četností 57,14 % v lokalizaci těla pankreatu. Úplný přehled jednotlivých četností v závislosti na lokalizaci karcinomu je uveden v tabulce 14.12.1; grafické znázornění zobrazuje obrázek 14.12.1.

**Tab. 14.12.1** T- staging karcinomu pankreatu v závislosti na lokalizaci

<b>lokalizace karcinomu:</b>		<b>T - staging:</b>					<b>celkem</b>
		<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>TX</b>	
<b>hlava</b>	$n_i$	4	15	22	9	12	62
	$f_i$	6,45 %	24,19 %	35,48 %	14,52 %	19,35 %	100 %
<b>tělo</b>	$n_i$	0	2	1	3	8	14
	$f_i$	0 %	14,29 %	7,14 %	21,43 %	57,14 %	100 %
<b>ocas</b>	$n_i$	1	1	3	1	2	8
	$f_i$	12,50 %	12,50 %	37,50 %	12,50 %	25,00 %	100 %
<b>přechod: hlava-tělo; tělo-ocas</b>	$n_i$	0	4	3	6	3	16
	$f_i$	0 %	25,00 %	18,75 %	37,50 %	18,75 %	100 %
<b>celkem</b>	$n_i$	5	22	29	19	25	100
	$f_i$	5 %	22 %	29 %	19 %	25 %	100 %



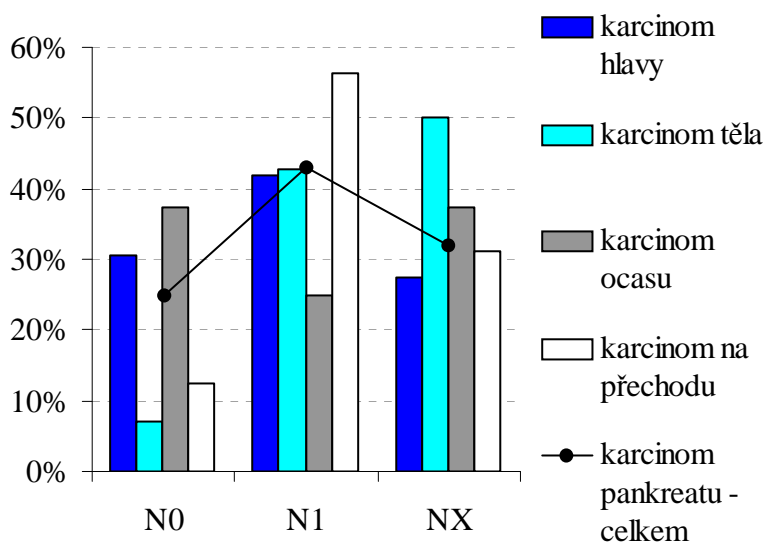
**Obr. 14.12.1** Grafické znázornění T – stagingu v závislosti na lokalizaci karcinomu

### 14.12.2 N – staging

Regionální mízní uzliny nebyly postiženy metastázami s nejvyšší četností 37,50 % v lokalizaci ocasu pankreatu a naopak přítomnost metastáz v regionálních mízních uzlinách byla zjištěna s maximální četností 56,25 % v lokalizaci na přechodu hlavy v tělo a těla v ocas. Regionální mízní uzliny nebylo možné zhodnotit s nejvyšší četností 50 % v lokalizaci těla pankreatu. Kompletní přehled četností postižení či nepostižení regionálních mízních uzlin metastázami v závislosti na lokalizaci karcinomu uvádí tabulka 14.12.2 s grafickým znázorněním na obrázku 14.12.2.

**Tab. 14.12.2 N – staging karcinomu pankreatu v závislosti na lokalizaci**

<b>lokalizace karcinomu:</b>		<b>N - staging:</b>			<b>celkem</b>
		<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>NX</b>	
<b>hlava</b>	$n_i$	19	26	17	62
	$f_i$	30,65 %	41,94 %	27,42 %	100 %
<b>tělo</b>	$n_i$	1	6	7	14
	$f_i$	7,14 %	42,86 %	50,00 %	100 %
<b>ocas</b>	$n_i$	3	2	3	8
	$f_i$	37,50 %	25,00 %	37,50 %	100 %
<b>přechod: hlava-tělo; tělo-ocas</b>	$n_i$	2	9	5	16
	$f_i$	12,50 %	56,25 %	31,25 %	100 %
<b>celkem</b>	$n_i$	25	43	32	100
	$f_i$	25 %	43 %	32 %	100 %



**Obr. 14.12.2 Grafické znázornění N – stagingu v závislosti na lokalizaci karcinomu**

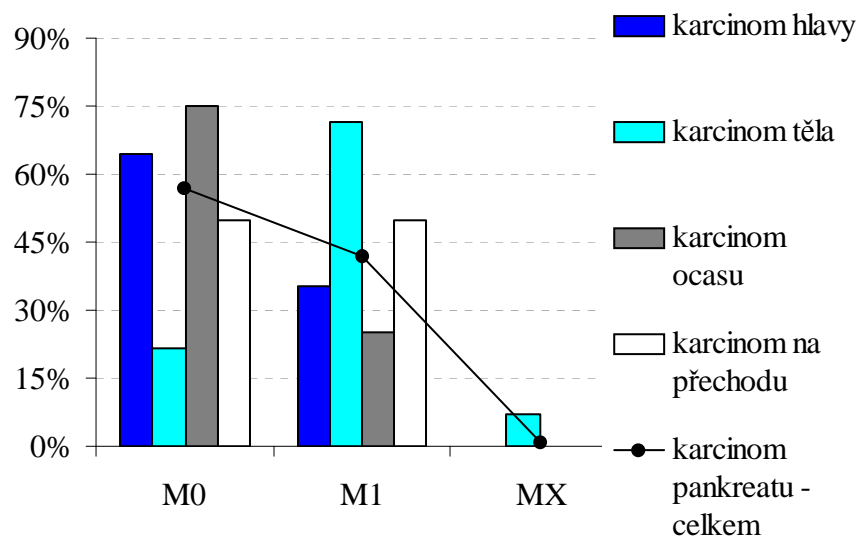
### 14.12.3 M – staging a lokalizace vzdálených metastáz

Vzdálené metastázy nebyly přítomny v době stanovení diagnózy v nejvyšší četnosti 75 % v lokalizaci ocasu a naopak přítomnost vzdálených metastáz byla potvrzena v nejvyšší četnosti 71,43 % u karcinomů lokalizovaných v těle pankreatu. Vzdálené metastázy nebylo možné zhodnotit v 7,14 % případů v lokalizaci v těle pankreatu (jednalo se pouze o jednu osobu).

Lokalizace vzdálených metastáz v době stanovení diagnózy byla s nejvyšší četností 83,33 % v játrech. Jiné další lokalizace vzdálených metastáz než uvádí tabulka 14.12.4 nebyly zjištěny. Úplný přehled četností výskytu či nevýskytu vzdálených metastáz v závislosti na lokalizaci karcinomu uvádí tabulka 14.12.3 s grafickým zobrazením na obrázku 14.12.3; znázornění lokalizace vzdálených metastáz v době stanovení diagnózy je uvedeno v tabulce 14.12.4.

**Tab. 14.12.3 M – staging karcinomu pankreatu v závislosti na lokalizaci**

<b>lokalizace karcinomu:</b>	<b>M - staging:</b>			<b>celkem</b>	
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>MX</b>		
<b>hlava</b>	$n_i$	40	22	0	62
	$f_i$	64,52 %	35,48 %	0 %	100 %
<b>tělo</b>	$n_i$	3	10	1	14
	$f_i$	21,43 %	71,43 %	7,14 %	100 %
<b>ocas</b>	$n_i$	6	2	0	8
	$f_i$	75,00 %	25,00 %	0 %	100 %
<b>přechod: hlava-tělo; tělo-ocas</b>	$n_i$	8	8	0	16
	$f_i$	50,00 %	50,00 %	0 %	100 %
<b>celkem</b>	$n_i$	57	42	1	100
	$f_i$	57 %	42 %	1 %	100 %



**Obr. 14.12.3** Grafické znázornění M – stajingu v závislosti na lokalizaci karcinomu

**Tab. 14.12.4** Lokalizace vzdálených metastáz v době stanovení diagnózy

<u>vzdálené metastázy:</u>		<b>játra</b>	<b>játra a plíce</b>	<b>peritoneum</b>	<b>plíce a retroperitoneum</b>	<b>celkem</b>
$n_i$		35	4	1	2	42
$f_i$		83,33 %	9,52 %	2,38 %	4,76 %	100 %

### 14.13 Chirurgická léčba

Operační léčba byla zaměřena na možnosti provedení skutečně radikální resekce při negativním nálezu na regionálních mízních uzlinách, potencionálně radikální resekce při pozitivním nálezu regionálních uzlin, částečné resekce a paliativních chirurgických výkonů zahrnujících gastroentero-, hepatikojejunoanastomózy, excize inoperabilního tumoru nebo případné ověření diagnózy z laparotomie (laparoskopie) a odběr peroperační biopsie. Jednotlivé operační výkony v rámci paliativní a diagnostické chirurgie zde již dále nebudou rozváděny.

Skutečně radikální resekce bylo možné dosáhnout u 22 % karcinomů pankreatu a potencionálně radikální resekce pankreatu při pozitivních regionálních mízních uzlinách byla provedena u 15 % malignit pankreatu. Částečná resekce byla provedena u 1 % karcinomů pankreatu a paliativní výkony představovaly 22 % všech karcinomů pankreatu.

Celkem bylo operativně (radikálně i paliativně) léčeno 60 % karcinomů celého pankreatu, 40 % karcinomů bylo klasifikováno jako inoperabilní z hlediska generalizace nebo lokální expanze nemoci a dále do této skupiny byli zařazeni nemocní nacházející se sice v časném stádiu nemoci, ale neschopní výkonu v celkové anestézii a dále pacienti, kteří operační výkon odmítli.

Medián délky doby trvání od stanovení diagnózy do provedení jakékoli chirurgické intervence činil 32,5 dne, přičemž minimální délka trvala 11 dní, maximální délka 182 dní a mezikvartilová odchylka představovala 13,37 dne. Medián délky trvání od provedení jakékoli operační intervence u pacientů s karcinomem pankreatu do data zahájení adjuvantní léčby činil 35 dní, minimální délka této doby trvala 12 dní a maximální délka 142 dní, mezikvartilová odchylka činila 9,5 dne.

*„ ... Pooperační mortalita po radikálních resekcích pankreatu dosahuje na Chirurgické klinice Pardubické krajské nemocnice a. s. 3 % a po třiceti dnech dosahuje pouhých 7 %<sup>25</sup> ... “*

Podrobný přehled četností provedených operačních výkonů v závislosti na lokalizaci karcinomu jsou uvedeny v tabulce 14.13 – tato tabulka je rozdělena na pravou a levou část, přičemž levá část představuje součet všech operačních výkonů pro znázornění možností jakékoli chirurgické léčby v závislosti na jednotlivých lokalizacích karcinomu v pankreatu. Grafické znázornění těchto hodnot představuje obrázek 14.13.

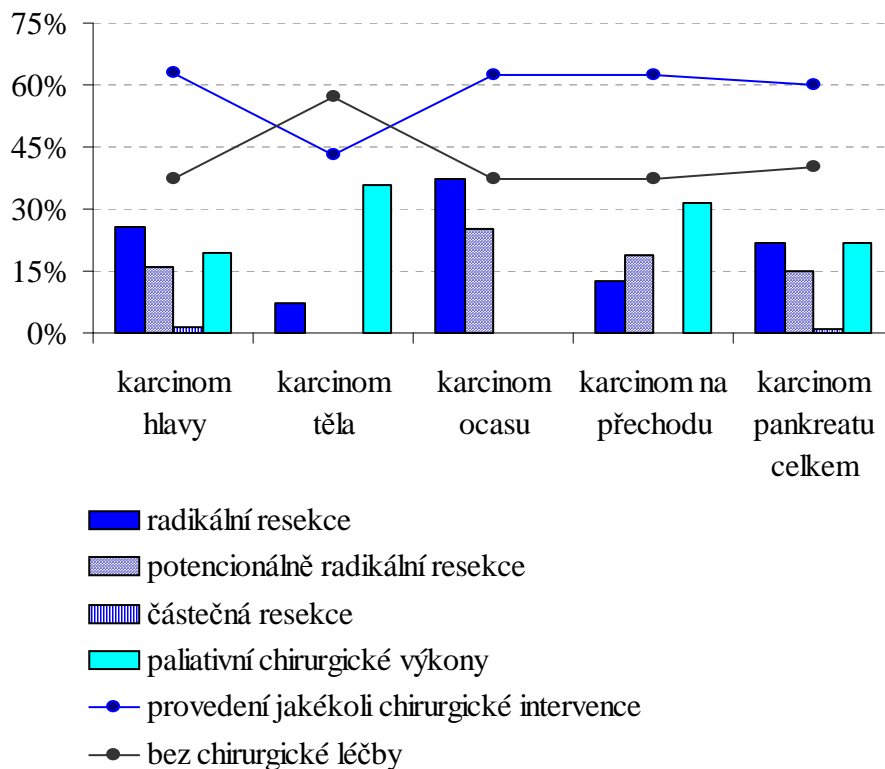
---

<sup>25</sup> ŠILLER, J.; HAVLÍČEK, K.; ŠÁCHA, M. Naše zkušenosti s chirurgickou léčbou karcinomu pankreatu. *Pelhřimovské chirurgické dny* [online].



**Tab. 14.13** Chirurgická léčba karcinomů pankreatu v závislosti na lokalizaci

provedení jakékoli operační intervence:		<u>lokalisace karcinomu:</u>	radikální resekce:	potencionálně radikální resekce:	částečná resekce:	paliativní chirurgické výkony:	bez chirurg. léčby:	celkem:	
39	n <sub>i</sub>	<b>hlava</b>	n <sub>i</sub>	16	10	1	12	23	62
62,90 %	f <sub>i</sub>	↔	f <sub>i</sub>	25,81 %	16,13 %	1,61 %	19,35 %	37,10 %	100 %
6	n <sub>i</sub>	<b>tělo</b>	n <sub>i</sub>	1	0	0	5	8	14
42,86 %	f <sub>i</sub>	↔	f <sub>i</sub>	7,14 %	0 %	0 %	35,71 %	57,14 %	100 %
5	n <sub>i</sub>	<b>ocas</b>	n <sub>i</sub>	3	2	0	0	3	8
62,50 %	f <sub>i</sub>	↔	f <sub>i</sub>	37,50 %	25,00 %	0 %	0 %	37,50 %	100 %
10	n <sub>i</sub>	<b>přechod:</b>	n <sub>i</sub>	2	3	0	5	6	16
62,50 %	f <sub>i</sub>	<b>hlava-tělo; tělo-ocas</b>	f <sub>i</sub>	12,50 %	18,75 %	0 %	31,25 %	37,50 %	100 %
		↔							
60	n <sub>i</sub>	<b>celkem</b>	n <sub>i</sub>	22	15	1	22	40	100
60 %	f <sub>i</sub>	↔	f <sub>i</sub>	22 %	15 %	1 %	22 %	40 %	100 %



**Obr. 14.13** Graf závislosti lokalizace karcinomu na možnostech operační léčby

#### 14.14 Adjuvantní a paliativní konzervativní léčba v 1. linii

Adjuvantní a paliativní léčba byla zaměřena na zjištění výskytu použití vybraných konzervativních léčebných postupů aplikovaných po předchozí chirurgické radikální či paliativní intervenci a na paliativní léčbu podávanou osobám inoperabilním bez předchozí operační intervence. Do skupiny radikálně resekovaných byly zahrnuti pacienti radikálně resekovaní s negativním uzlinovým nálezem i potencionálně radikálně resekovaní s pozitivním uzlinovým nálezem.

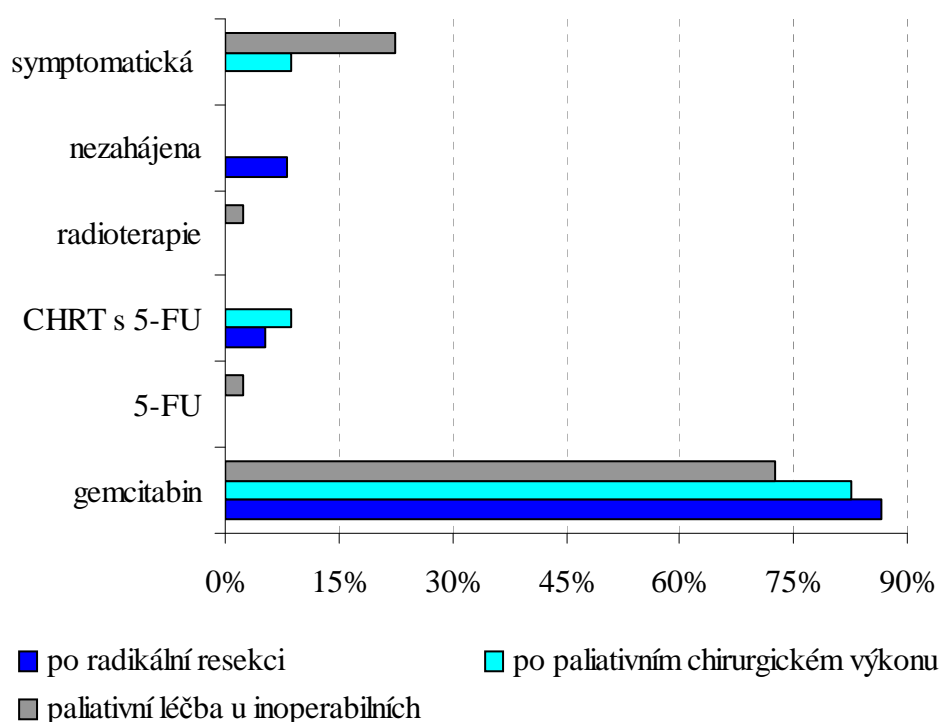
Léčba byla rozdělena do pěti typů představujících chemoterapeutickou léčbu cytostatikem gemcitabin a samostatně cytostatikem 5-fluorouracil (5-FU), dále léčbu radioterapií, konkomitantní chemoradioterapií s 5-FU (CHRT s 5-FU) a léčbu symptomatickou. Adjuvantní léčba následovala u 91,89 % (34 osob) radikálně resekovaných nemocných a nebyla zahájena bezprostředně po operaci u 8,11 % (3 osoby), tyto osoby byly pouze sledované.

Dle výsledků uváděných v tabulce 14.14 a na obrázku 14.14 je patrné, že maximální zastoupení v adjuvantní a paliativní léčbě karcinomů pankreatu představuje chemoterapie

gemcitabinem. Po radikální resekci je využíváno toto cytostatikum v 86,49 % případů, po paliativním chirurgickém výkonu v 82,61 % a v paliativní léčbě u inoperabilních je využíváno v 72,50 %. Ostatní typy léčby se vyskytují jen v několika málo procentech.

**Tab. 14.14** Adjuvantní a paliativní léčba karcinomu pankreatu

<b>adjuvantní / paliativní léčba:</b>		<b>gemcitabin</b>	<b>5-FU</b>	<b>CHRT s 5-FU</b>	<b>radioterapie</b>	<b>nezahá- jena</b>	<b>sympto - matická</b>	<b>celkem</b>
<b>po radikální resekci</b>	$n_i$	32	0	2	0	3	0	37
	$f_i$	86,49 %	0 %	5,41 %	0 %	8,11 %	0 %	100 %
<b>po paliativním chirurgickém výkonu</b>	$n_i$	19	0	2	0	0	2	23
	$f_i$	82,61 %	0 %	8,70 %	0 %	0 %	8,70 %	100 %
<b>paliativní léčba u inoperabilních</b>	$n_i$	29	1	0	1	0	9	40
	$f_i$	72,50 %	2,50 %	0 %	2,50 %	0 %	22,50 %	100 %
<b>celkem</b>	$n_i$	80	1	4	1	3	11	100
	$f_i$	80 %	1 %	4 %	1 %	3 %	11 %	100 %

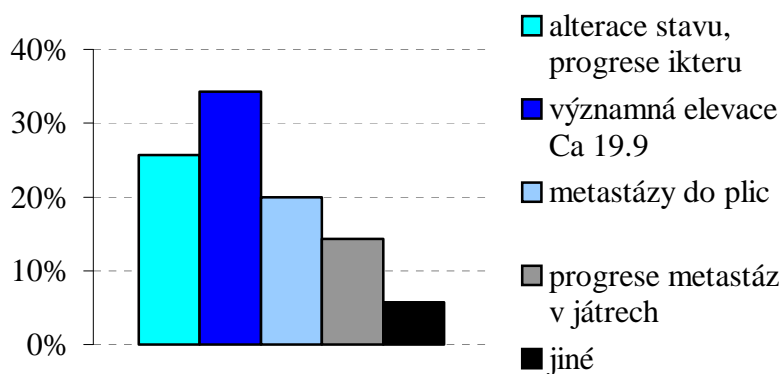


**Obr. 14.14** Graf zastoupení adjuvantní a paliativní léčby karcinomu pankreatu

#### 14.14.1 Progrese a léčba v II. linii u pokročilých stádií karcinomu pankreatu

Medián délky trvání doby od zahájení paliativní léčby I. linie (kapitola 14.14) do progrese celkového stavu dosahuje u inoperabilních pokročilých stádií karcinomu pankreatu bez přítomnosti vzdálených metastáz (tj. klinické stádium III) 3,73 měsíce, minimální délka trvání činí 1,73 měsíce, maximální délka 10,57 měsíců a mezikvartilová odchylka činí 1,47 měsíce. V případě, že vzdálené metastázy jsou již přítomny (tj. klinické stádium IV), dosahuje medián délky trvání do progrese 2,03 měsíce, minimální délka trvání činí 0,73 měsíce, maximální délka 9,10 měsíců a mezikvartilová odchylka představuje 2,00 měsíce.

Progrese stavu byla definována u 25,71 % jako celková alterace stavu, případně progrese ikteru; významná elevace nádorového markeru Ca 19.9 byla zjištěna u 34,29 %, vznik metastáz v plicích u 20 % nemocných, progrese metastáz v játrech ve 14,29 %, do kategorie jiné byl zařazen ascites a progrese velikosti primárního tumoru – 5,71 %. Následná léčba byla v 68,57 % symptomatická, léčba chemoterapií (gemcitabin, 5-FU, FUFA nebo oxaliplatina) byla podána ve 25,71 % případů a radioterapie případně konkomitantní chemoradioterapie byla použita u 11,43 % nemocných. Grafické znázornění progrese pokročilých forem karcinomu pankreatu představuje obrázek 14.14.1.



**Obr. 14.14.1** Progrese pokročilých stádií karcinomu pankreatu

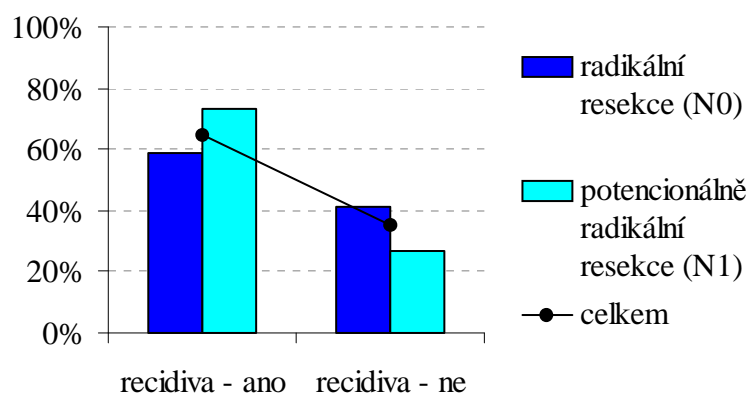
### 14.15 Výskyt recidivy po radikální resekcí karcinomu pankreatu

Vznik recidivy byl sledován u nemocných radikálně operovaných s negativním nálezem na regionálních mízních uzlinách (N0) a nemocných potencionálně radikálně resekovaných s přítomností metastáz v regionálních uzlinách (N1).

U pacientů po skutečně radikální resekcí vznikla recidiva v 59,09 % případů, po potencionálně radikální resekcí s pozitivními uzlinami vznikla recidiva v 73,33 %. Přehled četností týkajících se vzniku recidivy u radikálně operovaných uvádí tabulka 14.15, grafické zobrazení je znázorněno na obrázku 14.15.

**Tab. 14.15** Výskyt recidivy po radikální chirurgické resekcí pankreatu

<b>radikalita operačního výkonu:</b>		<b>recidiva - ano</b>	<b>recidiva - ne</b>	<b>celkem</b>
<b>radikální resekcí (N0)</b>	$n_i$	13	9	22
	$f_i$	59,09 %	40,91 %	100 %
<b>potencionálně radikální resekcí (N1)</b>	$n_i$	11	4	15
	$f_i$	73,33 %	26,67 %	100 %
<b>celkem</b>	$n_i$	24	13	37
	$f_i$	64,86 %	35,14 %	100 %



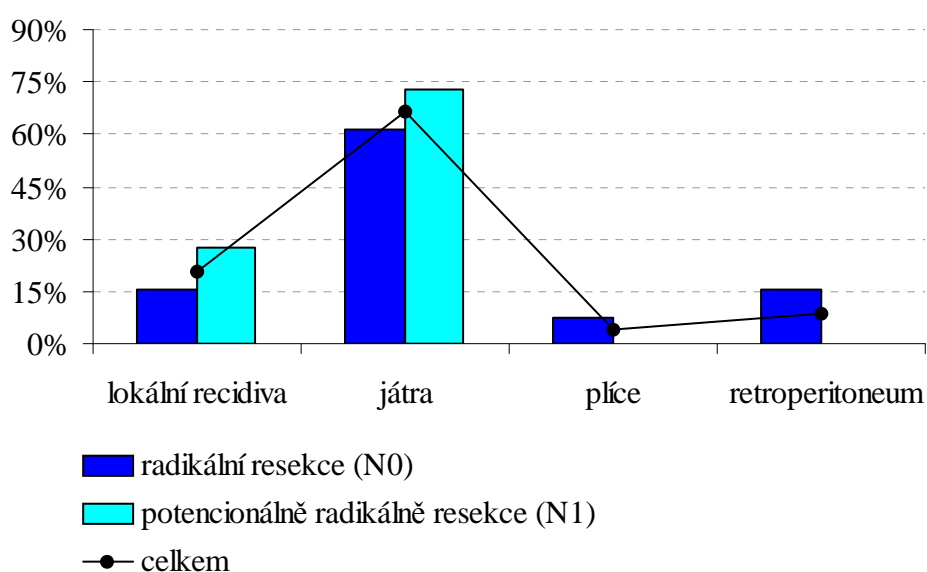
**Obr. 14.15** Grafické zobrazení výskytu recidivy po radikální chirurgické resekcí pankreatu

### 14.15.1 Lokalizace vzniku recidivy po radikální chirurgické resekcí

Nejčastější výskyt recidivy byl lokalizován v podobě vzdálených metastáz v játrech a to u 61,54 % radikálně resekováných (N0) a u 72,73 % potencionálně radikálně resekováných (N1) nemocných. Lokální recidiva v parenchymu pankreatu nebo regionálních mízních uzlinách se vyskytla u 15,38 % radikálně resekováných (N0) a u 27,27 % potencionálně radikálně resekováných (N1). Při sledování výskytu vzniku recidivy bylo přihlíženo také k hodnotám nádorového markeru Ca 19.9, zejména k jeho výrazně zvýšeným hodnotám v některých případech přesahujících 1000 kIU/l. Úplný přehled jednotlivých četností nabízí tabulka 14.15.1 s grafickým znázorněním na obrázku 14.15.1.

**Tab. 14.15.1** Lokalizace vzniku recidivy po radikální chirurgické resekcí

<b>operační výkon:</b>		<b>lokální recidiva</b>	<b>vzdálené metastázy:</b>			<b>celkem</b>
			<b>játra</b>	<b>plíce</b>	<b>retroperitoneum</b>	
<b>radikální resekcí (N0)</b>	$n_i$	2	8	1	2	13
	$f_i$	15,38 %	61,54 %	7,69 %	15,38 %	100 %
<b>potencionálně radikální resekcí (N1)</b>	$n_i$	3	8	0	0	11
	$f_i$	27,27 %	72,73 %	0 %	0 %	100 %
<b>celkem</b>	$n_i$	5	16	1	2	24
	$f_i$	20,83 %	66,67 %	4,17 %	8,33 %	100 %



**Obr. 14.15.1** Graf lokalizace vzniku recidivy po radikální chirurgické resekcí

### 14.15.2 Vznik recidivy po radikální resekci v závislosti na adjuvantní léčbě

Vznik recidivy byl sledován v závislosti na způsobu adjuvantní léčby následované po radikální resekci pankreatu. Byly vybrány tři adjuvantní metody léčby používané u karcinomu pankreatu: chemoterapie cytostatikem gemcitabin, radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie s 5-fluorouracilem (CHRT s 5-FU) a sledována četnost výskytu recidiv po jejich použití v adjuvantní léčbě následované po radikální či potencionálně radikální resekci pankreatu.

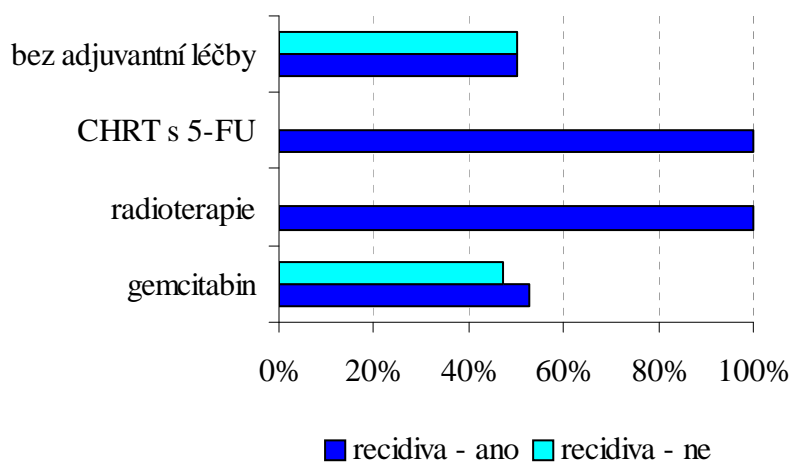
Cytostatikum gemcitabin, používané s nejvyšší četností prakticky ve všech stádiích karcinomu pankreatu, v adjuvantní léčbě u skutečně radikálně resekovaných nemocných (N0) nedokázalo zabránit vzniku recidivy u 52,94 % pacientů. V případě potencionálně radikální resekce s přítomností metastáz v regionálních uzlinách (N1) a následné adjuvantní léčby v podobě cytostatika gemcitabin vznikla recidiva v 69,23 %.

Byla sledována statistická významnost použití cytostatika gemcitabin v adjuvantní monoterapii v souvislosti se vznikem recidivy jejíž výsledkem bylo zjištění, že gemcitabin v adjuvantní monoterapii není statisticky významný pro následný výskyt recidivy (CHI  $\chi^2$  test,  $p = 0,1994 > 0,05$ ).

Přehledný souhrn adjuvantní léčby v závislosti na vzniku recidivy u nemocných radikálně resekovaných (N0) uvádí tabulka 14.15.2 s grafickým znázorněním na obrázku 14.15.2; pacienty potencionálně radikálně resekovanými (N1) se zabývá tabulka 14.15.2.1 a obrázek 14.15.2.1.

**Tab. 14.15.2** Výskyt recidivy v závislosti na adjuvantní léčbě u radikálně resektovaných (N0) nemocných

adjuvantní léčba:		radikálně resektovaní (N0):		
		recidiva - ano	recidiva - ne	celkem
gemcitabin	$n_i$	9	8	17
	$f_i$	52,94 %	47,06 %	100 %
radioterapie	$n_i$	1	0	1
	$f_i$	100 %	0 %	100 %
CHRT s 5-FU	$n_i$	2	0	2
	$f_i$	100 %	0 %	100 %
bez adjuvantní léčby	$n_i$	1	1	2
	$f_i$	50,00 %	50,00 %	100 %
celkem	$n_i$	13	9	22
	$f_i$	59,09 %	40,91 %	100 %

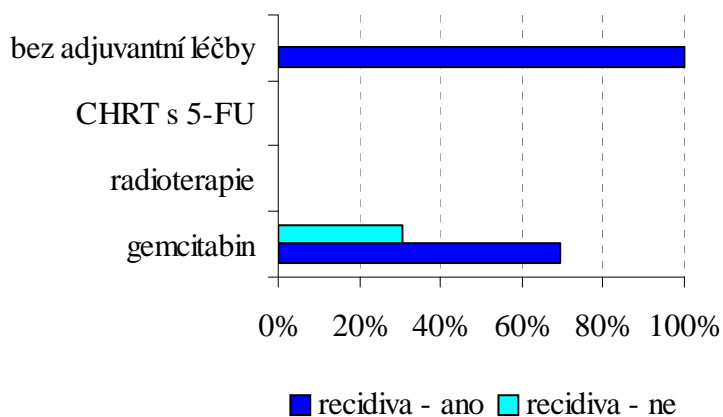


**Obr. 14.15.2** Graf výskytu recidivy v závislosti na adjuvantní léčbě u radikálně resektovaných (N0) nemocných



**Tab. 14.15.2.1** Výskyt recidivy v závislosti na adjuvantní léčbě u potencionálně radikálně resekovaných (N1) nemocných

<b>adjuvantní léčba:</b>	<b>potencionálně radikálně resekovaní (N1):</b>			
	<b>recidiva - ano</b>	<b>recidiva - ne</b>	<b>celkem</b>	
<b>gemcitabin</b>	$n_i$	9	4	13
	$f_i$	69,23 %	30,77 %	100 %
<b>radioterapie</b>	$n_i$	0	0	0
	$f_i$	0 %	0 %	0 %
<b>CHRT s 5-FU</b>	$n_i$	0	0	0
	$f_i$	0 %	0 %	0 %
<b>bez adjuvantní léčby</b>	$n_i$	2	0	2
	$f_i$	100 %	0 %	100 %
<b>celkem</b>	$n_i$	11	4	15
	$f_i$	73,33 %	26,67 %	100 %



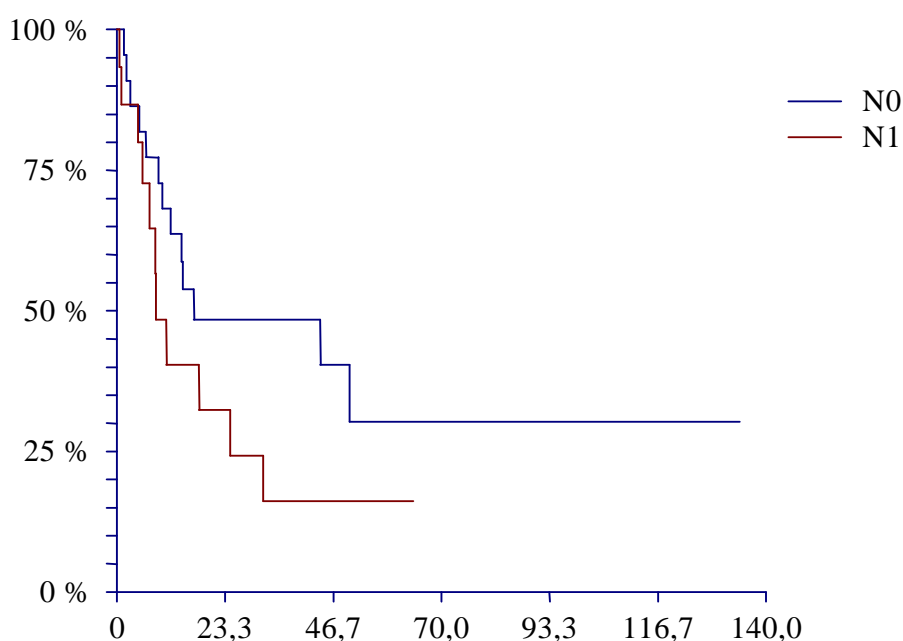
**Obr. 14.15.2.1** Graf výskytu recidivy v závislosti na adjuvantní léčbě u potencionálně radikálně resekovaných (N1) nemocných

### 14.15.3 Délka trvání doby od radikální resekce pankreatu do vzniku recidivy

Medián délky trvání doby po radikální resekci do vzniku recidivy u radikálně operovaných s negativním uzlinovým nálezem (N0) představuje 9,77 měsíců, minimální délka činí 1,53 měsíce, maximální délka trvání 50,17 měsíců a mezikvartilová odchylka dosahuje 4,67 měsíce.

Medián délky trvání doby do vzniku recidivy u potenciaálně radikálně operovaných nemocných s pozitivním uzlinovým nálezem (N1) činí 8,30 měsíců, minimální délka trvání představuje 0,60 měsíce, maximální 31,57 měsíců a mezikvartilová odchylka dosahuje délky 4,58 měsíce.

Metodou Kaplan-Meier na 5 % hladině významnosti byla porovnávána doba do vzniku recidivy u radikálně operovaných s negativními (N0) a pozitivními (N1) uzlinami. Statisticky významný rozdíl mezi dobou do vzniku recidivy při postižení či nepostižení uzlin metastázami nebyl prokázán (Log Rank test,  $p = 0,1365 > 0,05$ ). Analýzu pravděpodobnosti vzniku recidivy graficky zobrazuje obrázek 14.15.3.

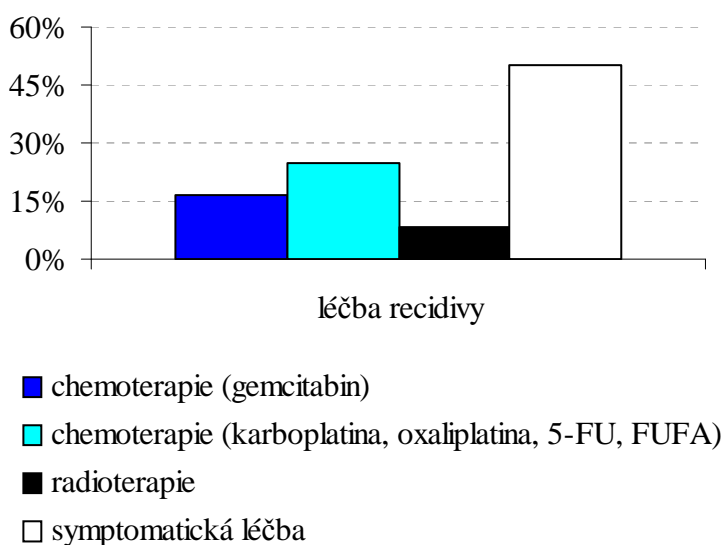


**Obr. 14.15.3** Kaplan-Meier: Pravděpodobnost vzniku recidivy v čase (měsíce) po radikální resekci při negativním (N0) a pozitivním (N1) uzlinovém nálezu

#### 14.15.4 Léčba vzniklé recidivy a opětovné dosažení remise

Vznik recidivy, po radikální či potencionálně radikální resekci následované adjuvantní léčbou u 91,89 % radikálních resekcí pankreatu, byl u 50 % případů (12 osob) léčen symptomatickým postupem, cytostatikum gemcitabin bylo pro svoji účinnost a dobrou snášenlivost v 1. linii opět použito u 16,67 % (4 osoby), chemoterapie jiným cytostatikem než gemcitabinem byla zahájena u 25 % případů (6 osob) - jednalo se o aplikaci cytostatik: karboplatina, oxaliplatina, 5-FU nebo FUFA (5-FU v kombinaci s Acidum folicum) a 8,33 % případů (2 osoby) bylo léčeno radioterapií.

Opětovné dosažení remise chemoterapií v 2. linii léčby bylo dosaženo pouze u dvou osob radikálně resekováných při negativním uzlinovém nález (odpovídá 15,38 %), recidiva v těchto případech byla léčena prostřednictvím cytostatika gemcitabin a kombinované léčby FUFA (5-FU + Acidum folicum). Opětovné remise u potencionálně radikálně resekováných nemocných s pozitivním nálezem regionálních mízních uzlin nebylo dosaženo a vedlo k pomalé progresi onemocnění. Grafické znázornění léčby vzniklé recidivy po radikální resekci představuje obrázek 14.15.4.



**Obr. 14.15.4** Grafické znázornění léčby vzniklé recidivy po radikální resekci

## 14.16 Délka přežití od stanovení diagnózy podle klinických stádií C25

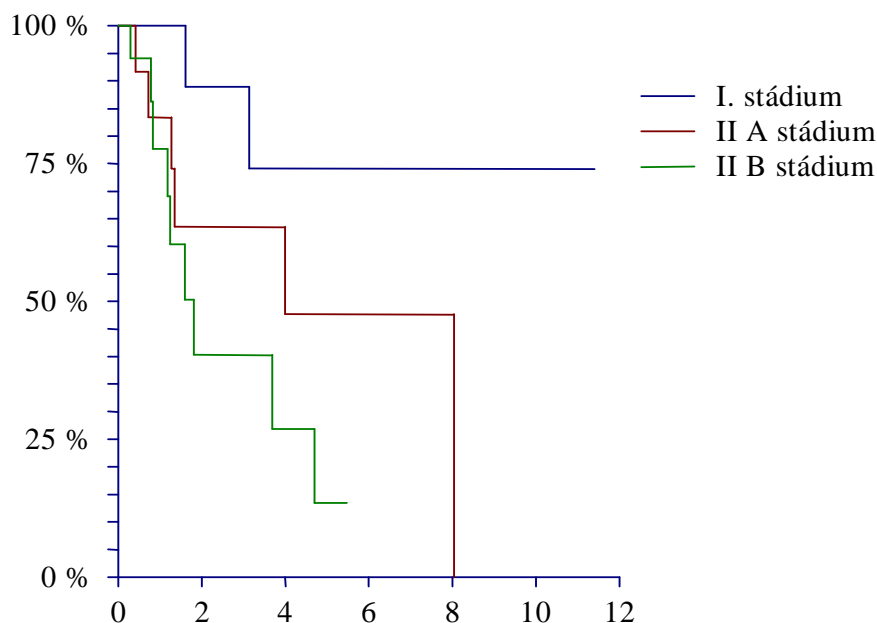
### 14.16.1 Délka přežití nemocných v časném klinickém stádiu

Délka přežití v časném stádiu nemoci byla sledována u nemocných v klinickém stádiu I (zahrnujícím podskupiny IA a IB), stádiu IIA a IIB.

Medián délky přežití nemocných v klinickém stádiu I dosahoval 2,37 let, minimální délka přežití v tomto stádiu dosahovala 0,72 let, maximální délka přežití činila 11,4 let a mezikvartilová odchylka představovala 1,32 let.

Medián délky přežití v klinickém stádiu IIA dosahoval 1,31 let, minimální délka přežití činila 0,41 let, maximální 8,04 let a mezikvartilová odchylka dosahovala 1,26 let. Medián délky přežití v klinickém stádiu IIB činil 1,24 let, minimální délka přežití v tomto stádiu nemoci dosahovala 0,25 let, maximální délka 5,47 let a mezikvartilová odchylka představovala 1,75 let.

Metodou Kaplan-Meier na 5 % hladině významnosti byla porovnávána statistická významnost délky přežití v časném stádiu nemoci zahrnujícím klinická stadia I (IA a IB), IIA a IIB. Statisticky významný rozdíl v délce přežití nemocných mezi výše jmenovanými časnými stádii nemoci byl prokázán (Log Rank test,  $p = 0,0401 < 0,05$ ). Grafické znázornění přežití nemocných v časném stádiu nemoci představuje obrázek 14.16.1.

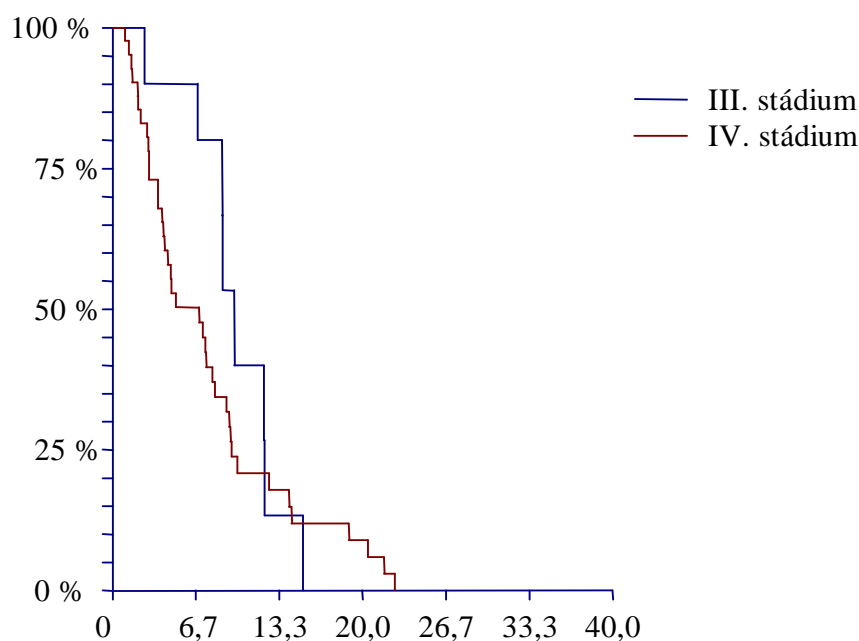


**Obr. 14.16.1** Kaplan-Meier: Pravděpodobnost přežití časných klinických stádií karcinomu pankreatu v letech

### 14.16.2 Délka přežití nemocných v pozdním klinickém stádiu

Délka přežití v pozdním stádiu nemoci byla sledována u osob v klinickém stádiu III a IV. Medián délky přežití nemocných v klinickém stádiu III činil 9,27 měsíců, minimální délka přežití dosahovala 2,57 měsíce, maximální délka přežití 15,23 měsíců a mezikvartilová odchylka představovala 2,21 měsíce. Medián délky přežití nemocných v klinickém stádiu IV dosahoval 4,88 měsíce, minimální délka přežití činila 0,97 měsíce, maximální délka 22,6 měsíců a mezikvartilová odchylka představovala 3,26 měsíce.

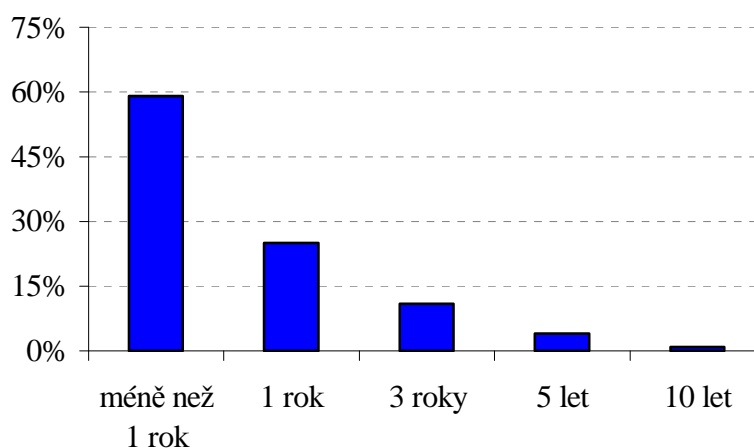
Metodou Kaplan-Meier na 5 % hladině významnosti byla porovnávána statistická významnost délky přežití v pozdním stádiu nemoci zahrnujícím klinická stádía III a IV. Statistický významný rozdíl v délce přežití nemocných mezi výše jmenovanými pozdními stádii karcinomu pankreatu nebyl prokázán (Log Rank test,  $p = 0,3998 > 0,05$ ). Grafické znázornění přežití nemocných v pozdním stádiu karcinomu pankreatu představuje obrázek 14.16.2.



**Obr. 14.16.2** Kaplan-Meier: Pravděpodobnost přežití pozdních klinických stádií karcinomu pankreatu v měsících

### 14.16.3 Celkové přežití v letech

Celkové desetileté přežití s diagnózou karcinom pankreatu bylo dosaženo pouze u 1 % zkoumaných osob (1 osoba), celkové pětileté přežití bylo dosaženo u 4 % sledovaných nemocných (4 osoby), celkové tříleté přežití bylo zjištěno u 11 % (11 osob) sledovaných nemocných a celkového ročního přežití bez ohledu na klinické stádium a léčbu dosáhlo 25 % nemocných (25 osob). 59 % (59 osob) sledovaných s diagnózou karcinom pankreatu se nedožilo 1 roku od stanovení této diagnózy. Grafické znázornění celkového přežití v letech nabízí obrázek 14.16.3.



**Obr. 14.16.3** Graf celkového přežití v letech s diagnózou karcinom pankreatu

## 15 Diskuse

Výzkumného šetření se zúčastnilo 100 osob dispenzarizovaných s diagnózou karcinom pankreatu v letech 2003 až 2008. Ženská část zkoumaného vzorku populace tvořila 42 % a mužská část 58 %; z pohledu výskytu četností jednotlivých klinických stádií byl zjištěn překvapivě vysoký výskyt časných stádií karcinomu pankreatu – I. a II. klinické stádium společně představovaly 42 % zkoumané populace. Zjištěný výsledek může být ovlivněn výběrem vzorku populace a diagnostickými schopnostmi daného zdravotnického zařízení. Lokalizace karcinomu v pankreatu byla zjištěna s nejvyšší četností v hlavě pankreatu – 62 %, tělo pankreatu tvořilo 14 % a ocas 8 %. Výskyt uvedených četností karcinomu podle lokalizace v pankreatu se shoduje s údaji v odborné literatuře (14).

Před provedením samotného výzkumného šetření bylo ustanoveno šest následujících předpokladů, kterých bylo ve výsledcích výzkumu dosaženo:

- **P1 – Kouření cigaret, jako anamnestický údaj, se vyskytuje u více než 50 % nemocných karcinomem pankreatu.** Kouření cigaret uvedlo ve své anamnéze celkem 53 % osob, z nichž 40 % uvedlo pravidelné denní kouření cigaret a 13 % příležitostné kouření. Odborná literatura se souhlasně vyjadřuje ke kouření jako k více či méně rizikovému faktoru pro vznik karcinomu pankreatu (10, 11). Míra rizika však nedosahuje takové výše jako u bronchogenního karcinomu.
- **P2 – Diabetes mellitus se vyskytuje v anamnéze u více než 1/3 nemocných s karcinomem pankreatu.** Během výzkumného šetření bylo zjištěno, že 40 % zkoumané populace trpí diabetem mellitu. Údaje v odborné literatuře s tímto výsledkem souhlasí. J. Šváb ve svém díle *Karcinom pankreatu* (17) uvádí výskyt diabetu mellitu u 1/3 populace osob s karcinomem pankreatu, J. Trna a P. Dítě ve svém článku *Diabetes mellitus u pacientů s karcinomem slinivky břišní* (26) uvádějí výskyt diabetu u 35,2 % zkoumané populace.
- **P3 – Bezbolestný ikterus, jako anamnestický příznak, se vyskytuje u více než 70 % nádorů lokalizovaných v hlavě slinivky břišní.** Bezbolestný ikterus jako příznak karcinomu hlavy pankreatu byl zjištěn u 70,97 % osob s karcinomem v této lokalizaci. H. D. Becker a W. Hohenberger ve své publikaci *Chirurgická onkologie* (14) uvádějí výskyt ikteru u 67 % karcinomů v oblasti hlavy, jiní autoři jako J. Hoch a J. Leffler ve své publikaci *Speciální chirurgie* (2) uvádějí až 90 % výskyt ikteru v této lokalizaci. Případné nesrovnalosti týkající se výskytu ikteru je možné vysvětlit výběrem zkoumaného vzorku a jeho vlastnostmi.
- **P4 – Karcinom lokalizovaný v těle a ocasu pankreatu je diagnostikován později od začátku příznaků než karcinom lokalizovaný v hlavě slinivky břišní.** Z pohledu délky trvání společných příznaků trvala délka poklesu hmotnosti u hlavy pankreatu 2,7 měsíce, u těla 3,23 měsíce a u ocasu dokonce 5 měsíců. Bolest břicha trvala u hlavy pankreatu 3,82 měsíce, při lokalizaci v ocasu 3,17 měsíce a v lokalizaci v oblasti těla 2,4 měsíce. Ve IV. klinickém stádiu bylo zjištěno 35,48 % karcinomů v oblasti hlavy, 71,43 % v oblasti těla a 25 % v oblasti ocasu. Z výše uvedených údajů lze říci, že předpokladu o pozdější diagnostice karcinomů v oblasti těla a ocasu bylo dosaženo.
- **P5 – Četnost vzniku recidiv po radikální chirurgické resekci s negativním uzlinovým nálezem je nižší než po potencionálně radikální resekci s pozitivním uzlinovým nálezem.** V diplomové práci dosahovala četnost výskytu recidiv po radikální resekci s negativním uzlinovým nálezem 59,09 % s časovým odstupem 9,77 měsíců

po operaci a při pozitivitě uzlin dosahovala 73,33 % s časovým odstupem od operace, který trval 8,3 měsíců. Odborná literatura se číselně nevyjadřuje k četnosti výskytu recidiv v závislosti na postižení či nepostižení uzlin metastázami po resekcích pankreatu, M. Ryska ve svém článku *Karcinom pankreatu – koho a jak léčit (a zda vůbec?)* (27) uvádí délku doby do vzniku recidivy v trvání 8 až 9 měsíců, která se shoduje s výsledkem dosaženým v diplomové práci.

- **P6 – Více než 50 % pacientů s diagnostikovaným karcinomem pankreatu umírá do 12 měsíců od stanovení diagnózy bez ohledu na použitou léčbu či klinické stádium nádoru.** Ve výzkumném šetření bylo zjištěno, že 59 % osob s karcinomem pankreatu se nedožije 1 roku od stanovení diagnózy. M. Ryska ve svém publikovaném článku *Karcinom pankreatu – koho a jak léčit (a zda vůbec?)* (27) uvádí úmrtí až 80 % nemocných s karcinomem pankreatu do 1 roku od stanovení diagnózy. Významný číselný rozdíl v četnosti přežití lze vysvětlit vlastnostmi zkoumaného vzorku v diplomové práci, ve které 42 % populace tvořila časná klinická stádia přežívající 12 měsíců od stanovení diagnózy.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem by se výzkum v problematice karcinomu pankreatu měl zaměřit na přesné stanovení rizikových faktorů a určení rizikových skupin obyvatelstva s možností jejich screeningu – a tím zvýšit četnost diagnostiky karcinomu pankreatu v jeho časných stádiích.

Nejčastější lokalizaci karcinomu tvoří v 60 až 70 % (14) hlava pankreatu projevující se s vysokou četností výskytem ikteru, případně při obstrukci duodena se může projevit nevolností a zvracením. Je tedy výzvou pro praktické lékaře odhalení nejčastější lokalizace tumoru pankreatu u pacienta bez známek ikteru či ileu. Klinické projevy nejsou specifické a senzitivita ultrazvukového vyšetření je nízká, a proto je nutné při přetrvávání potíží při negativním UZ vyšetření zvolit objektivnější paraklinické vyšetření, které s vysokou pravděpodobností stanoví staging a léčebný postup.



## Závěr

V průběhu zpracovávání diplomové práce bylo dosaženo cílů, které byly ustanoveny na začátku výzkumného šetření: Průměrná délka trvání ikteru před stanovením diagnózy karcinomu pankreatu činila 3,14 dní, průměrná délka ubývání na váze představovala 3,77 měsíce s průměrnou hmotnostní ztrátou 11,74 kilogramů, bolest břicha trvala v průměru 2,92 měsíce a bolest zad 1,83 měsíce. Celkem bylo radikálně chirurgicky léčeno 37 % zkoumané populace, 22 % podstoupilo skutečně radikální resekci při negativním uzlinovém nálezu a 15 % potencionálně radikální resekci při pozitivním uzlinovém nálezu. Recidiva byla zaznamenána u 59,09 % radikálně operovaných s negativním uzlinovým nálezem 9,77 měsíců po chirurgickém výkonu a u 73,33 % potencionálně radikálně operovaných s pozitivním uzlinovým nálezem 8,3 měsíců po chirurgickém výkonu. Medián délky přežití v časném klinickém stádiu zahrnujícím stádium I (IA + IB) činil – 2,37 let, stádium IIA – 1,31 let a stádium IIB – 1,24 let; v pozdním klinickém stádiu III – 9,27 měsíců a v metastatickém stádiu IV – 4,88 měsíce.

Vzhledem k neuspokojivým dlouhodobým výsledkům samotné chirurgické a adjuvantní léčby je v současnosti nutné intenzivně hledat další možnosti adjuvantní či neoadjuvantní terapie, neboť je více než zřejmé, že pouhé chirurgické odstranění tohoto maligního onemocnění nestačí. Pacienti s tímto onemocněním by měli být zařazováni podle přesně definovaných kritérií v dostatečně velkých klinických studiích zkoumajících optimální léčebná schémata v boji proti tomuto prognosticky závažnému onemocnění. Určitou naději pro zlepšení celkové situace v léčbě karcinomu pankreatu nabízí pro radikálně operované nemocné metoda intraoperační radioterapie IORT, snižující četnost výskytu recidiv v pooperačním období, a pro nemocné s metastatickým onemocněním kombinovaná cytostatická - biologická léčba, v současnosti ve formě gemcitabin + erlotinib, která umožňuje zlepšení ročního přežití nemocných s diseminovaným onemocněním při výrazně nezhoršené kvalitě života.

## Soupis bibliografických citací

1. ČIHÁK, R. *Anatomie 2*. 2. vyd. Praha : Grada Publishing, 2002.  
ISBN 80-247-0143-X.
2. HOCH, J.; LEFFLER, J. *Speciální chirurgie*. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2001.  
ISBN 80-85912-44-9.
3. LEFFLER, J. Karcinom pankreatu 2005, současný stav problematiky diagnostiky a léčby. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2005, roč. 7, č. 10 [cit. 2008-05-17], s. 360-363.  
Dostupný z WWW:<<http://www.solen.cz/savepdfs/int/2005/07/10.pdf>. ISSN 1212-7299.
4. MAŘATKA, Z. a kol. *Gastroenterologie*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 1999.  
ISBN 80-7184-561-2.
5. KLENER, P. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-151-3.
6. VORLÍČEK, J. a kol. *Klinická onkologie pro sestry*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2006. ISBN 80-247-1716-6.
7. ADAM, Z.; VORLÍČEK, J.; VANÍČEK, J. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vyd. aktualizované a doplněné Praha : Grada Publishing, 2004.  
ISBN 80-247-0896-5.
8. National Comprehensive Cancer Network. *Pancreatic adenocarcinoma* [online]. v. 1 NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology™, 2008 [cit. 2008-04-17]. Dostupný z WWW:<[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf)
9. ZEMAN, M. a kol. *Speciální chirurgie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2001.  
ISBN 80-7262-093-2.

10. KOLLÁROVÁ, H.; JANOUTOVÁ, G.; FORETOVÁ, L. a kol. Rizikové faktory vzniku karcinomu pankreatu. *Klinická onkologie – časopis České onkologické společnosti* [online]. 2006, roč. 19, č. 6 [cit. 2008-10-21], s. 287-288. Dostupný z WWW: <[http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro\\_odborniky/casopis\\_klinicka\\_onkologie/KO6\\_06.pdf](http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/casopis_klinicka_onkologie/KO6_06.pdf)>. ISSN 0862-495 X.
11. MÁCHOVÁ, L. a kol. Vliv kouření na výskyt karcinomu pankreatu v populaci okresu Šumperk. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie* [online]. 2006, roč. 60, č. 6 [cit. 2008-04-17]. Dostupný z WWW:<<http://www.csgh.info/detail.php?stat=212>>. ISSN 1213-323X.
12. KRECHLER, T.; NOVOTNÝ, J.; ZEMAN, M. a kol. *Karcinom pankreatu a diabetes mellitus* [online]. Praha : IV. Interní klinika 1. LF UK a VFN, Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, 2007 [cit. 2008-10-21]. Dostupný z WWW: <<http://www.clsjep.cz/ukazclanek2.asp?clanek=17084&cislo=>
13. NEKULOVÁ, M. a kol. *Nádory pankreatu a indikace vyšetření nádorových markerů* [online]. Brno : Masarykův onkologický ústav, Praha : ÚIVT – AVČR, 2002 [cit. 2008-04-17]. Dostupný z WWW: <<http://www.roche-diagnostics.cz/download/la/odborne/pankreas.pdf>>
14. BECKER, H. D.; HOHENBERGER, W. a kol. *Chirurgická onkologie*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-0720-9.
15. SKÁLA, Evžen. *Rakovina slinivky břišní* [online]. Liga proti rakovině [cit. 2008-04-03]. Dostupný z WWW:<<http://www.lpr.cz/down/publikace/slinivka.doc>>
16. SLOVÁČEK, L.; BLAŽEK, M.; ZACHOVAL, R. a kol. Obstrukční ikterus – jeden z časných příznaků karcinomu hlavy pankreatu. *Vojenské zdravotnické listy* [online]. 2004, roč. LXXIII, č. 3 [cit. 2008-10-21], s. 85-88. Dostupný z WWW: <[http://www.pmfhk.cz/VZL/VZL3\\_2004/2Slovacek.pdf](http://www.pmfhk.cz/VZL/VZL3_2004/2Slovacek.pdf)>. ISSN 0372-7025.
17. ŠVÁB, Jan. Karcinom pankreatu. *Doporučené postupy pro praktické lékaře* [online]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2002 [cit. 2008-04-17]. Dostupný z WWW:<<http://www.cls.cz/dokumenty2/os/t190.rtf>>

18. SOBIN, L. H.; WITTEKIND, CH. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. 6. vyd. české Praha : Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2004. ISBN 80-7280-391-3.
19. LEFFLER, J. Možnosti chirurgického léčení onemocnění slinivky břišní. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2005, roč. 6, č. 5 [cit. 2008-10-21], s. 312-314. Dostupný z WWW:<[http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/INT2005\\_06\\_05.pdf](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/INT2005_06_05.pdf). ISSN 1212-7299.
20. *Comprehensive Cancer Information – National Cancer Institute NCI* (U. S. National Institutes of Health). Dostupný z WWW:<<http://www.cancer.gov>
21. Česká onkologická společnost. *Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění*. 6. vyd. Brno : Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2008. ISBN 978-80-254-2692-0.
22. KARÁSEK, P. *Co potřebujete vědět o nádorech slinivky břišní* [online]. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2003 [cit. 2008-10-21]. Dostupný z WWW: <[http://www.onko.cz/\\_pub/publikace/slinivka.pdf](http://www.onko.cz/_pub/publikace/slinivka.pdf)
23. BĚLINA, F.; STRNAD, R.; RYSKA, M. Radikální resekce u karcinomu hlavy pankreatu. *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie* [online]. 2006, č. 3 [cit. 2008-04-03]. Dostupný z WWW:<<http://www.hpb.cz/index.php?pId=06-3-17>. ISSN 1210-6755.
24. KARÁSEK, P. Karcinom slinivky břišní. *Diagnosticko – léčebné protokoly* [online]. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2006 [cit. 2008-11-18]. Dostupný z WWW:<[http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro\\_odborniky/protokoly/033.pdf](http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/protokoly/033.pdf)
25. ŠILLER, J.; HAVLÍČEK, K.; ŠÁCHA, M. Naše zkušenosti s chirurgickou léčbou karcinomu pankreatu. *Pelhřimovské chirurgické dny* [online]. 2005, roč. 11 [cit. 2008-11-15]. Dostupný z WWW:<<http://www.hospital-pe.cz/chirurgie-pe/2005/prednasky/1ks/pa10001230/pa10001230c02.htm>

26. TRNA, J.; DÍTĚ, P. a kol. Diabetes mellitus u pacientů s karcinomem slinivky břišní. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie* [online]. 2008, roč. 62, č. 2 [cit. 2009-02-10]. Dostupný z WWW: <<http://www.csgh.info/detail.php?stat=313>>. ISSN 1213-323X.
27. RYSKA, M. Karcinom pankreatu – koho a jak léčit (a zda vůbec?). *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie* [online]. 2002, roč. 10 supplement [cit. 2009-02-10]. Dostupný z WWW: <<http://www.hpb.cz/index.php?pId=02-sup-13>>. ISSN 1210-6755.
28. HRBKOVÁ, D.; ŠACHLOVÁ, M. *Co potřebujete vědět o výživě při léčbě nádorů slinivky břišní* [online]. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2005 [2008-10-21]. Dostupný z WWW: <<http://www.linkos.cz/pacienti/brozury/36.pdf>>
29. SLEZÁKOVÁ, L. a kol. *Ošetrovatelství pro zdravotnické asistenty I – Interna*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2007. ISBN 978-80-247-1775-3.
30. Masarykův onkologický ústav. *Zhoubné nádory gastrointestinálního traktu*. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2008. Dostupný z WWW: <<http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pracoviste/oro/02.pdf>>
31. Komplexní onkologické centrum 1. LF UK. Karcinom pankreatu. *Standardy léčebné péče* [online]. Praha : Komplexní onkologické centrum 1. LF UK, 2008 [2008-10-21]. Dostupný z WWW: <[http://www.koc.cz/pro\\_lekare/seznam\\_diagnoz\\_dle\\_mkn/c25.pdf](http://www.koc.cz/pro_lekare/seznam_diagnoz_dle_mkn/c25.pdf)>
32. *Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky ÚZIS ČR*. Dostupný z WWW: <<http://www.uzis.cz>>
33. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Dostupný z WWW: <<http://www.svod.cz>>

## Seznam použitých zkratek

5-FU	5-fluorouracil
C25	Karcinom pankreatu (podle Mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10)
CEA	Karcinoembryonální antigen
CT	Computer Tomography
DM	Diabetes mellitus
ERCP	Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endosonografie
FNA	Fine Needle Aspiration
FUFA	5-fluorouracil v kombinaci s Acidum folicum
G	Histopatologický grading
GIT	Gastrointestinální trakt
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
Gy	Gray (jednotka absorbované dávky radiačního záření)
CHRT	Konkomitantní chemoradioterapie
IORT	Intraoperative Radiotherapy
M	Přítomnost vzdálených metastáz (M0, M1, MX)
MAX	Maximální (nejvyšší) získaná hodnota
MIN	Minimální (nejnižší) získaná hodnota
MR (MRI)	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
N	Regionální mízní uzliny (N0, N1, NX)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCSS	National Comprehensive Statistical Software
NS	Nervový systém
PAD	Perorální antidiabetika
PET	Pozitronová emisní tomografie
PGT	Porucha glukózové tolerance
PTC	Perkutánní transhepatická cholangiografie
PTV	Planning Target Volume
RA	Rodinná anamnéza
RT	Radioterapie
T	Velikost primárního tumoru (T1 - 4, TX)
TD	Tolerance Dose
Tis	Karcinom in situ
TNM	Tumor Nodus Metastasis
USA	Spojené státy americké
UZ	Ultrazvuk
UZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
VCHGD	Vředová choroba gastroduodena

## Seznam ilustrací a tabulek

### **vlastní ilustrace a tabulky:**

<b>(zdroj - vlastní získaná klinická data)</b>	<b>strana:</b>
<b>Obr. 12</b> Rok stanovení diagnózy pacientů dispenzarizovaných v letech 2003 až 2008	39
<b>Tab. 14.1</b> Věk nemocných v době stanovení diagnózy karcinom pankreatu	42
<b>Obr. 14.1</b> Grafické znázornění věku nemocných v době stanovení diagnózy	43
<b>Tab. 14.2</b> Bydliště nemocných s diagnózou karcinom pankreatu	43
<b>Tab. 14.3</b> Chronická pankreatitida a VCHGD	44
<b>Tab. 14.3.1</b> Kouření a alkoholismus	45
<b>Obr. 14.3.1</b> Grafické znázornění kouření a alkoholismu v anamnéze nemocných s karcinomem pankreatu	45
<b>Tab. 14.3.2</b> Intenzita kouření z pohledu počtu vykouřených cigaret za den	45
<b>Obr. 14.3.2</b> Graf intenzity kouření z pohledu počtu vykouřených cigaret za den	46
<b>Tab. 14.3.3</b> Výskyt diabetu mellitu podle způsobu léčby	46
<b>Obr. 14.3.3</b> Výskyt diabetu mellitu podle způsobu léčby	46
<b>Tab. 14.4</b> Rodinná anamnéza	47
<b>Obr. 14.4</b> Grafické znázornění rodinné anamnézy nemocných karcinomem pankreatu	47
<b>Tab. 14.5</b> Pracovní anamnéza	48
<b>Obr. 14.5</b> Grafické znázornění pracovní anamnézy	48
<b>Tab. 14.6</b> Příznaky vedoucí k vyšetřování a stanovení diagnózy C25 karcinom pankreatu	50
<b>Obr. 14.6</b> Graf výskytu příznaků vedoucích k vyšetřování a stanovení diagnózy C25	50
<b>Tab. 14.6.1</b> Průměrná délka trvání příznaků vedoucích k vyšetřování a stanovení diagnózy C25 karcinom pankreatu	51
<b>Obr. 14.6.1</b> Graf průměrné délky trvání příznaků vedoucích k vyšetřování a stanovení diagnózy C25 karcinom pankreatu	52
<b>Tab. 14.6.2</b> Délka trvání příznaků – minimální a maximální hodnoty	52
<b>Tab. 14.7</b> Vyšetřovací metoda, která jako první poukázala na diagnózu karcinom pankreatu	53
<b>Obr. 14.7</b> Vyšetřovací metoda, která jako první poukázala na diagnózu karcinom pankreatu	54
<b>Obr. 14.8</b> Výskyt karcinomu podle lokalizace v pankreatu	54

<b>Obr. 14.9</b> Histologická verifikace karcinomu pankreatu	55
<b>Tab. 14.9</b> Histologické typy karcinomu pankreatu	55
<b>Tab. 14.10</b> Klinická stádia karcinomu pankreatu	56
<b>Obr. 14.10</b> Grafické znázornění klinických stádií karcinomu pankreatu	57
<b>Tab. 14.11</b> Histopatologický grading v závislosti na lokalizaci karcinomu	58
<b>Obr. 14.11</b> Grafické znázornění stupňů diferenciacie v závislosti na lokalizaci	58
<b>Tab. 14.12.1</b> T- staging karcinomu pankreatu v závislosti na lokalizaci	59
<b>Obr. 14.12.1</b> Grafické znázornění T – stagingu v závislosti na lokalizaci karcinomu	60
<b>Tab. 14.12.2</b> N – staging karcinomu pankreatu v závislosti na lokalizaci	61
<b>Obr. 14.12.2</b> Grafické znázornění N – stagingu v závislosti na lokalizaci karcinomu	61
<b>Tab. 14.12.3</b> M – staging karcinomu pankreatu v závislosti na lokalizaci	62
<b>Obr. 14.12.3</b> Grafické znázornění M – stagingu v závislosti na lokalizaci karcinomu	63
<b>Tab. 14.12.4</b> Lokalizace vzdálených metastáz v době stanovení diagnózy	63
<b>Tab. 14.13</b> Chirurgická léčba karcinomů pankreatu v závislosti na lokalizaci	65
<b>Obr. 14.13</b> Graf závislosti lokalizace karcinomu na možnostech operační léčby	66
<b>Tab. 14.14</b> Adjuvantní a paliativní léčba karcinomu pankreatu	67
<b>Obr. 14.14</b> Graf zastoupení adjuvantní a paliativní léčby karcinomu pankreatu	67
<b>Obr. 14.14.1</b> Progrese pokročilých stádií karcinomu pankreatu	68
<b>Tab. 14.15</b> Výskyt recidivy po radikální chirurgické resekci pankreatu	69
<b>Obr. 14.15</b> Grafické zobrazení výskytu recidivy po radikální chirurgické resekci pankreatu	69
<b>Tab. 14.15.1</b> Lokalizace vzniku recidivy po radikální chirurgické resekci	70
<b>Obr. 14.15.1</b> Graf lokalizace vzniku recidivy po radikální chirurgické resekci	70
<b>Tab. 14.15.2</b> Výskyt recidivy v závislosti na adjuvantní léčbě u radikálně resekovaných (N0) nemocných	72
<b>Obr. 14.15.2</b> Graf výskytu recidivy v závislosti na adjuvantní léčbě u radikálně resekovaných (N0) nemocných	72
<b>Tab. 14.15.2.1</b> Výskyt recidivy v závislosti na adjuvantní léčbě u potencionálně radikálně resekovaných (N1) nemocných	73
<b>Obr. 14.15.2.1</b> Graf výskytu recidivy v závislosti na adjuvantní léčbě u potencionálně radikálně resekovaných (N1) nemocných	73
<b>Obr. 14.15.3</b> Kaplan-Meier: Délka doby do vzniku recidivy (v měsících) po radikální resekci při negativním (N0) a pozitivním (N1) uzlinovém nálezu	74



<b>Obr. 14.15.4</b> Grafické znázornění léčby vzniklé recidivy po radikální resekci	75
<b>Obr. 14.16.1</b> Kaplan-Meier: Délka přežití v letech časných klinických stádií karcinomu pankreatu	76
<b>Obr. 14.16.2</b> Kaplan-Meier: Délka přežití v měsících pozdních klinických stádií karcinomu pankreatu	77
<b>Obr. 14.16.3</b> Graf celkového přežití v letech s diagnózou karcinom pankreatu	78

**převzaté ilustrace:**

(zdroj - ÚZIS ČR – [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)

**Epidemiologie zhoubných novotvarů ČR – [www.svod.cz](http://www.svod.cz))**

**strana:**

<b>Obr. 3.1</b> Graf růstu incidence výskytu karcinomu pankreatu u mužů a žen v České republice od roku 1977 do roku 2005	13
<b>Obr. 3.2</b> Graf incidence karcinomu pankreatu u mužů a žen v České republice dle věkové struktury nemocných	13
<b>Obr. 7.1</b> Karcinom slinivky břišní – zastoupení klinických stádií v procentech u osob České republiky	25
<b>Obr. 9.1</b> Graf vývoje incidence a mortality v letech 1977 – 2005 u osob České republiky	37
<b>Obr. 17.1</b> Časový vývoj hrubé incidence v letech 1977 – 2005 v populaci žen a mužů České republiky	92
<b>Obr. 17.2</b> Časový vývoj hrubé mortality v letech 1977 – 2005 v populaci žen a mužů České republiky	93
<b>Obr. 17.3</b> Časový vývoj indexu poměru zemřelých na diagnózu k počtu nových případů pro danou diagnózu v letech 1977 – 2005 v populaci žen a mužů České republiky	93
<b>Obr. 17.4</b> Incidence diagnózy C25 v krajích České republiky v letech 1997 – 2005	94
<b>Obr. 17.5</b> Úmrtnost na diagnózu C25 v krajích České republiky v letech 1997 – 2005	94
<b>Obr. 17.6</b> Časový vývoj incidence a mortality C25 v Pardubickém kraji v letech 1977 – 2005	95
<b>Obr. 17.7</b> Incidence diagnózy C25 podle věkové struktury populace Pardubického kraje	96

<b>Obr. 17.8</b> Srovnání incidence diagnózy C25 v České republice s ostatními zeměmi světa v ženské populaci	97
<b>Obr. 17.9</b> Srovnání mortality diagnózy C25 v České republice s ostatními zeměmi světa v ženské populaci	97
<b>Obr. 17.10</b> Srovnání incidence diagnózy C25 v České republice s ostatními zeměmi světa v mužské populaci	98
<b>Obr. 17.11</b> Srovnání mortality diagnózy C25 v České republice s ostatními zeměmi světa v mužské populaci	98

## Seznam příloh, vlastní přílohy

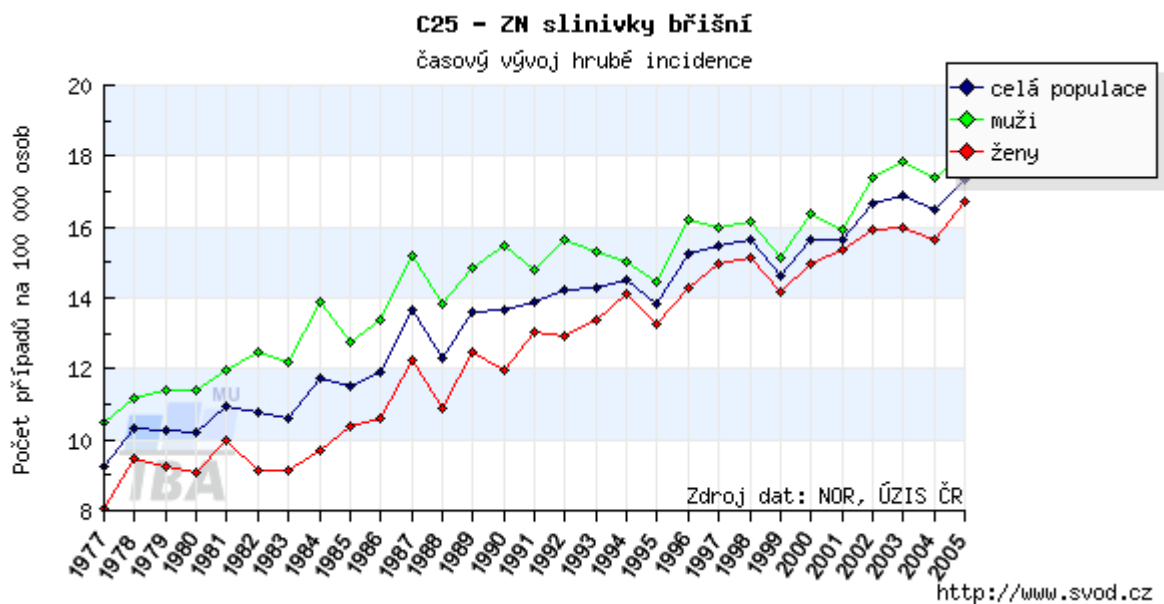
<b>název přílohy:</b>	<b>strana:</b>
<b>Příloha A:</b> Incidence a mortalita diagnózy C25 v České republice a ve světě .....	92
<b>Příloha B:</b> Nutriční doporučení při onemocnění karcinomem pankreatu .....	99
<b>Příloha C:</b> Radioterapie v léčbě karcinomu pankreatu .....	102
<b>Příloha D:</b> Algoritmus diagnostiky a léčby karcinomu pankreatu .....	105
<b>Příloha E:</b> Formulář pro sběr klinických dat pro teoreticko – výzkumnou diplomovou práci .....	109

## Příloha A:

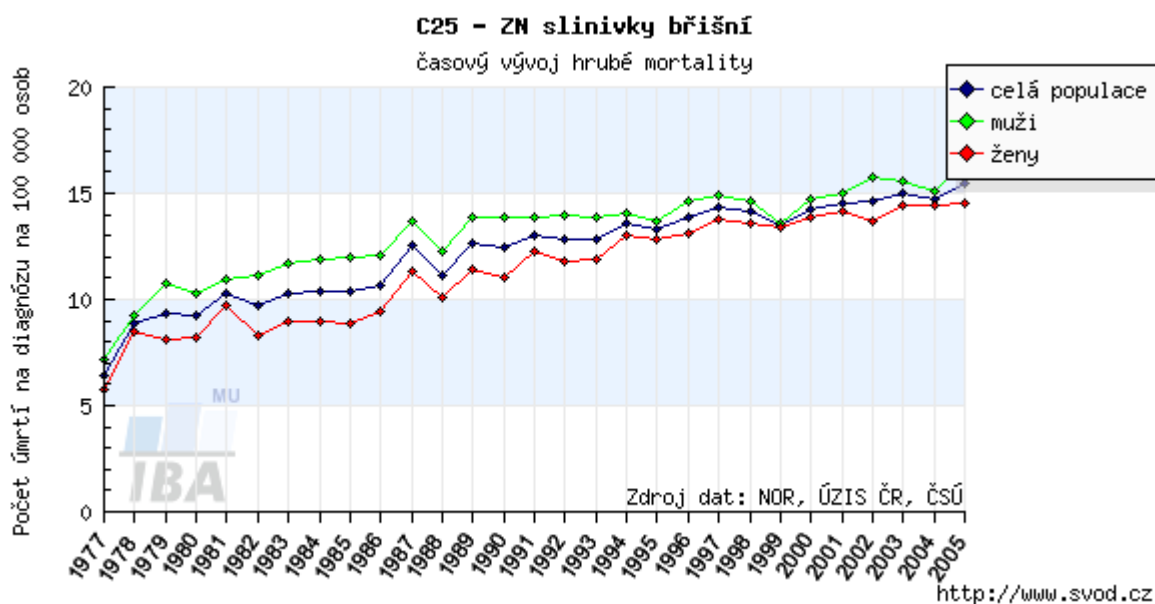
# Incidence a mortalita diagnózy C25 v České republice a ve světě

Incidence karcinomu pankreatu má v České republice neustále vzestupný trend. Na obrázku 17.1 je patrné, že v roce 1977 činila incidence v populaci mužů a žen 9 případů na 100 000 obyvatel, v roce 2005 se hrubá incidence vyšplhala až k 18 případům – to představuje nárůst o 200 % během 28 let.

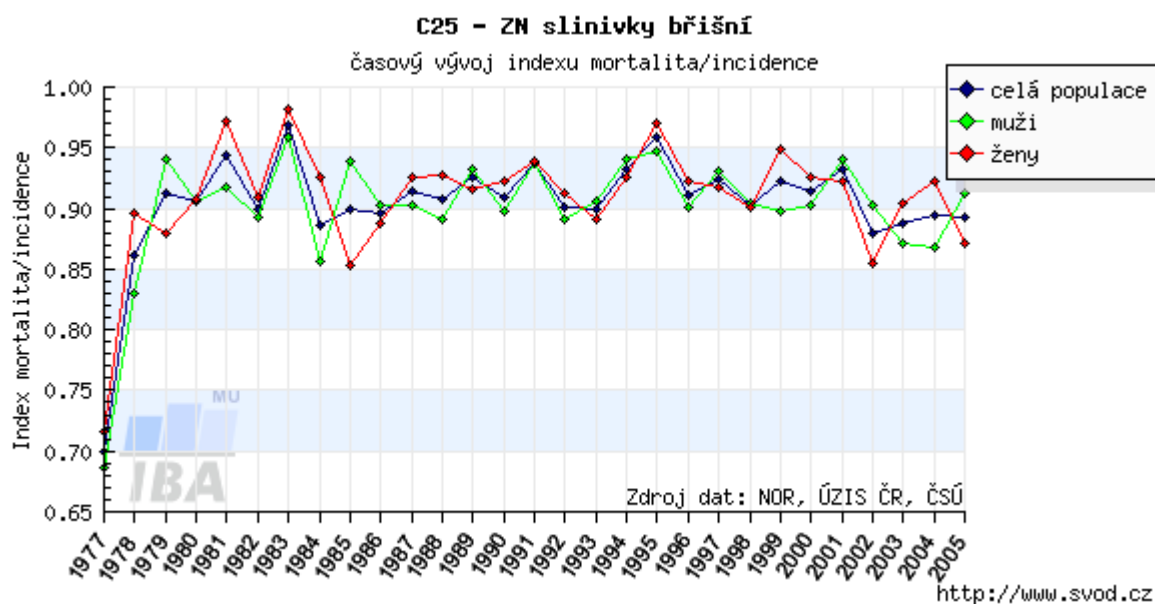
Křivka znázorňující mortalitu na obrázku 17.2 téměř kopíruje křivku incidence, v roce 1977 zemřelo na tuto diagnózu přibližně 6 osob na 100 000 obyvatel, s narůstající incidencí v následujících letech dosáhla v roce 2005 hodnoty 16 případů na 100 000 obyvatel. Časový vývoj indexu poměru zemřelých na diagnózu C25 k počtu nově diagnostikovaných osob znázorňuje obrázek 17.3. (32, 33)



**Obr. 17.1** Časový vývoj hrubé incidence v letech 1977 – 2005 v populaci žen a mužů České republiky



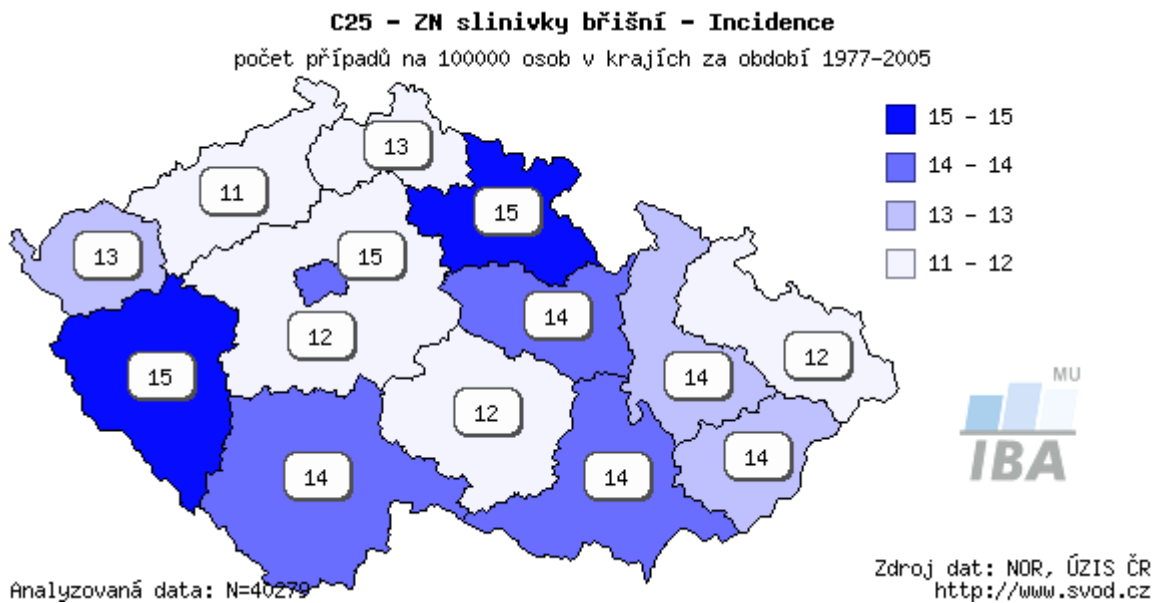
**Obr. 17.2** Časový vývoj hrubé mortality v letech 1977 – 2005 v populaci žen a mužů České republiky



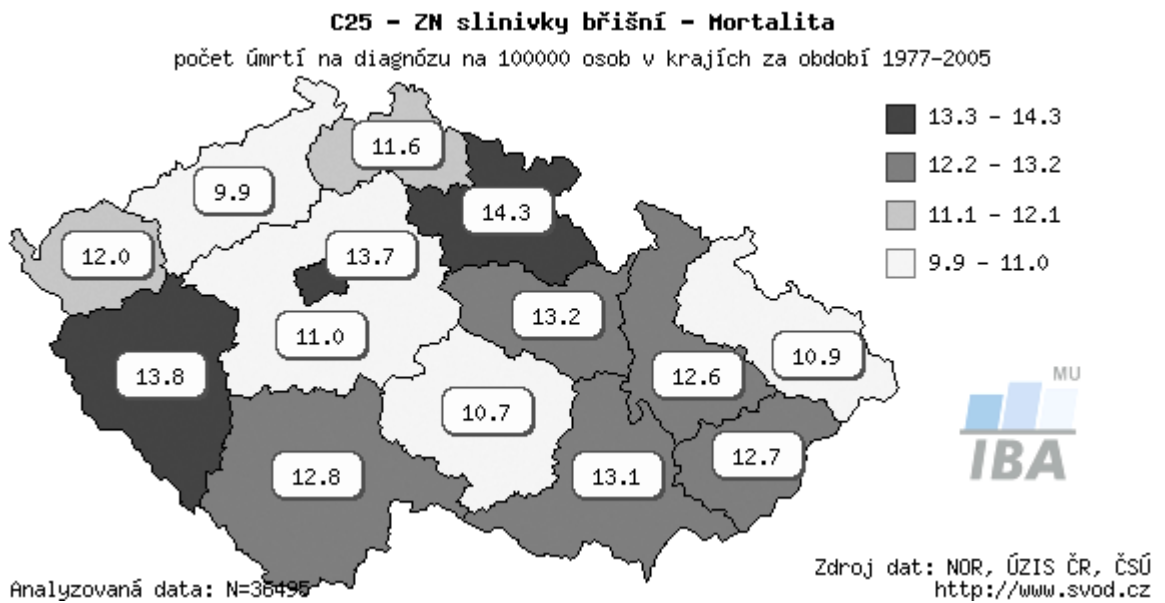
**Obr. 17.3** Časový vývoj indexu poměru zemřelých na diagnózu k počtu nových případů pro danou diagnózu v letech 1977 – 2005 v populaci žen a mužů České republiky

Nejvyšší incidence v České republice v letech 1977 – 2005, tak jak ji graficky znázorňuje obrázek 17.4, bylo dosahováno 15 případy na 100 000 obyvatel v Královéhradeckém a Plzeňském kraji a v městě Praha. Nejnižší incidence 11 až 12 případů na 100 000 obyvatel bylo dosaženo v Moravskoslezském, Středočeském a Ústeckém kraji a v kraji Vysočina.

Nejvyšší úmrtnosti na tuto diagnózu, tak jak ji znázorňuje obrázek 17.5, bylo dosaženo v krajích s nejvyšší incidencí (Královehradecký, Plzeňský kraj a město Praha), nejnižší úmrtnosti v krajích s nejnižší incidencí výskytu onemocnění (Moravskoslezský, Středočeský, Ústecký kraj a kraj Vysočina). (32, 33)



**Obr. 17.4** Incidence diagnózy C25 v krajích České republiky v letech 1997 – 2005

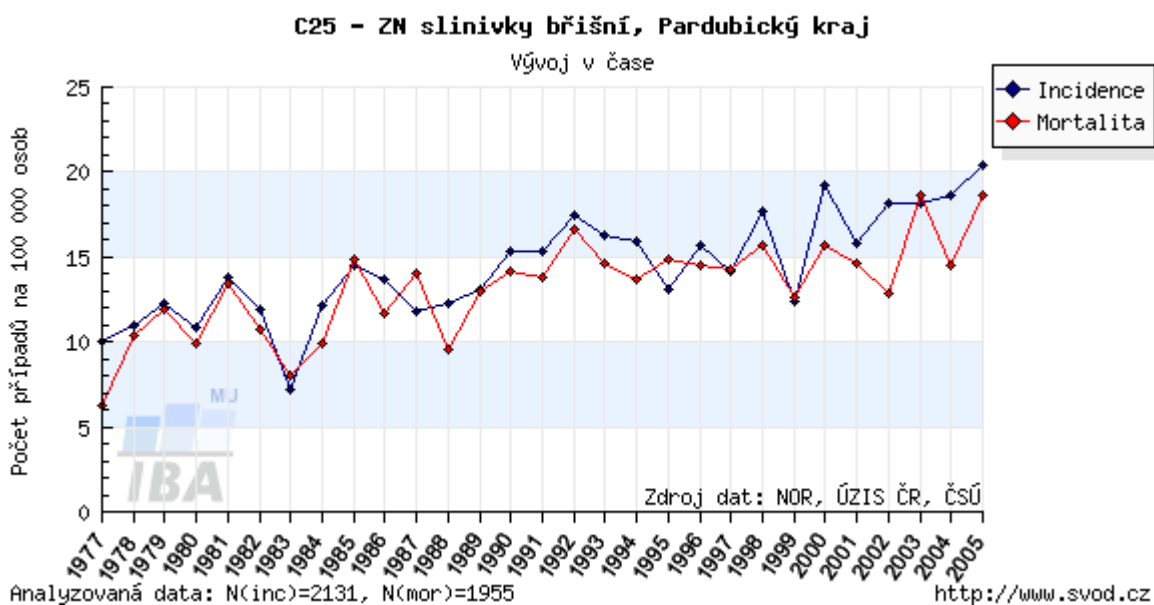


**Obr. 17.5** Úmrtnost na diagnózu C25 v krajích České republiky v letech 1997 – 2005

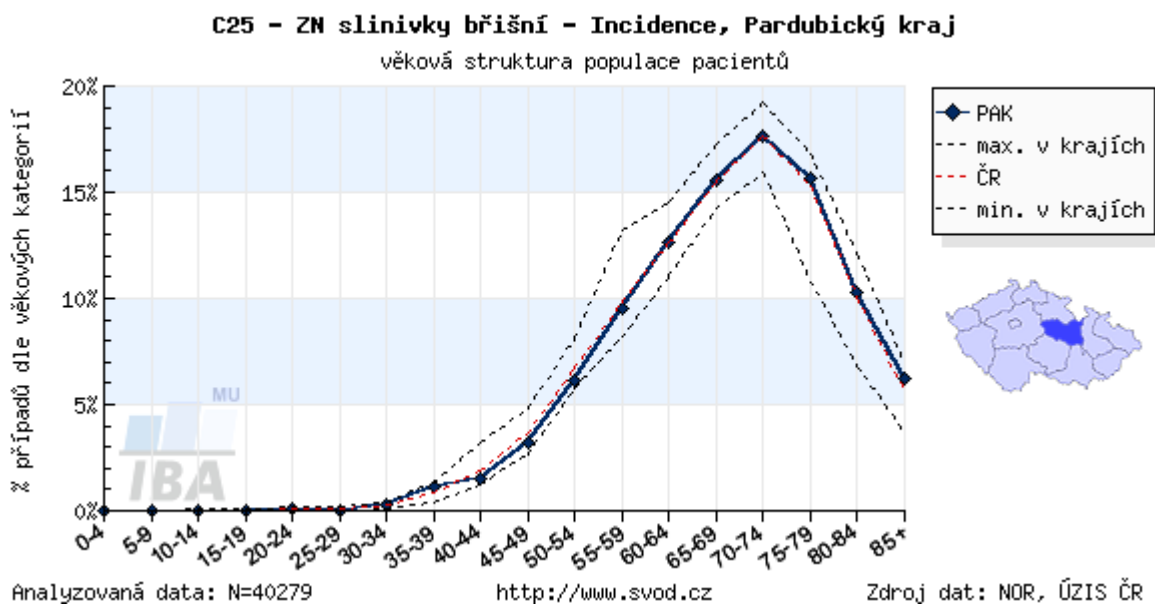
V Pardubickém kraji je incidence výskytu diagnózy C25 nepatrně vyšší než je celorepublikový průměr. Na obrázku 17.6 je patrné, že v roce 1977 bylo v tomto kraji zjištěno 10 nových případů na 100 000 obyvatel oproti 9 případům na 100 000 obyvatel celé České republiky a v roce 2005 dosahovala incidence v Pardubickém kraji až k 20 případům oproti 18 případům na 100 000 obyvatel celorepublikově.

Úmrtnost na tuto diagnózu v Pardubickém kraji v roce 1977 činila 5 případů na 100 000 obyvatel a v roce 2005 18 případů na 100 000 obyvatel. Nejvyšší výskyt onemocnění v Pardubickém kraji v letech 1977 – 2005 byl zaznamenán ve věkovém intervalu 70 až 74 let. (32, 33)

Ve výzkumné části diplomové práce pracující s daty z let 2003 - 2008 byl zjištěn nejvyšší výskyt ve věkovém intervalu 61 až 70 let, pokles vrcholu incidence do nižších věkových kategorií než byla v minulých letech lze vysvětlit zlepšením možností diagnostiky, rozšířením využití moderních vyšetřovacích metod a zlepšením dostupnosti lékařské péče než nabízely léta 1977 – 2005. Incidenci onemocnění v Pardubickém kraji dle ÚZIS ČR z pohledu věkových kategorií zobrazuje obrázek 17.7.



**Obr. 17.6** Časový vývoj incidence a mortality C25 v Pardubickém kraji v letech 1977 – 2005



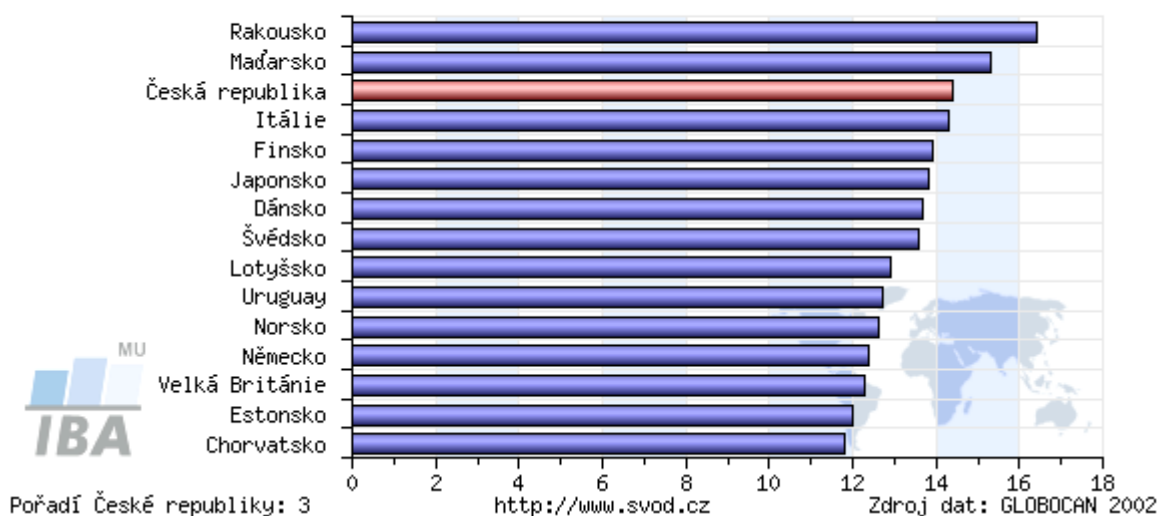
**Obr. 17.7** Incidence diagnózy C25 podle věkové struktury populace Pardubického kraje

Na světovém žebříčku nejvyššího výskytu diagnózy C25 v ženské populaci obsazuje Česká republika po Rakousku a Maďarsku 3. místo a v oblasti úmrtnosti zaujímá po středoevropských a severoevropských zemích 8. místo. Ve světovém výskytu karcinomu pankreatu v mužské populaci obsazuje Česká republika po Japonsku, Maďarsku, Lotyšsku a Itálii 5. místo, v oblasti mortality zaujímá po Japonsku, Maďarsku a Lotyšsku 4. místo; přičemž Itálie v oblasti úmrtnosti obsazuje až 8 místo (incidence v italské populaci mužů dosahuje k přibližně 17 případům a úmrtnost je charakterizována přibližně 14,5 případy na 100 000 mužů – Italů). Výskyt světové incidence a mortality karcinomu pankreatu v ženské populaci znázorňuje obrázek 17.9 a 17.10, mužskou populací se zabývá obrázek 17.10 a 17.11. (32, 33)



### C25 - Slinivka břišní, ženy

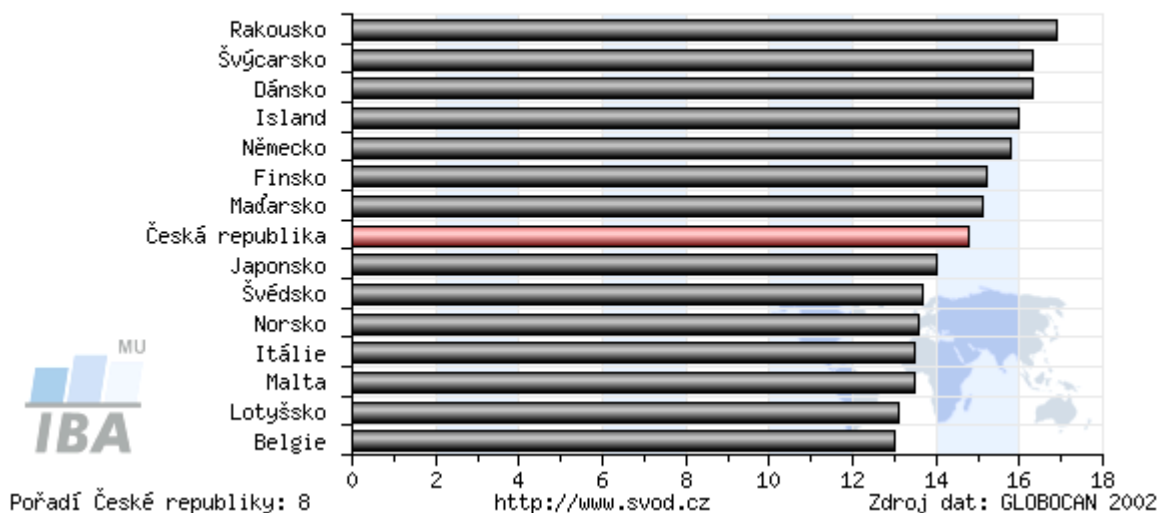
srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočteno na 100 000 osob



**Obr. 17.8** Srovnání incidence diagnózy C25 v České republice s ostatními zeměmi světa v ženské populaci

### C25 - Slinivka břišní, ženy

srovnání mortality v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočteno na 100 000 osob

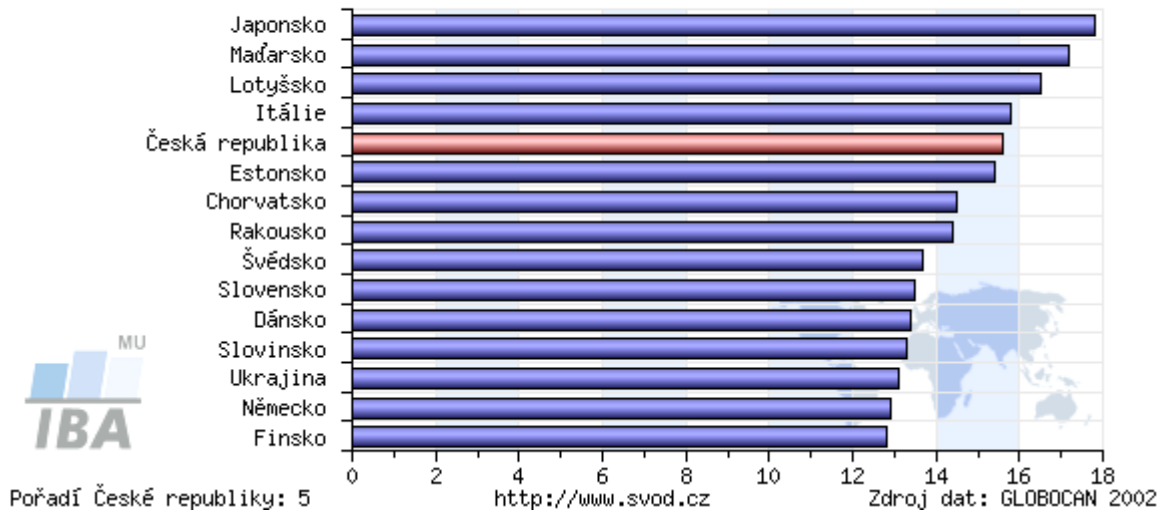


**Obr. 17.9** Srovnání mortality diagnózy C25 v České republice s ostatními zeměmi světa v ženské populaci

(32, 33)

### C25 - Slinivka břišní, muži

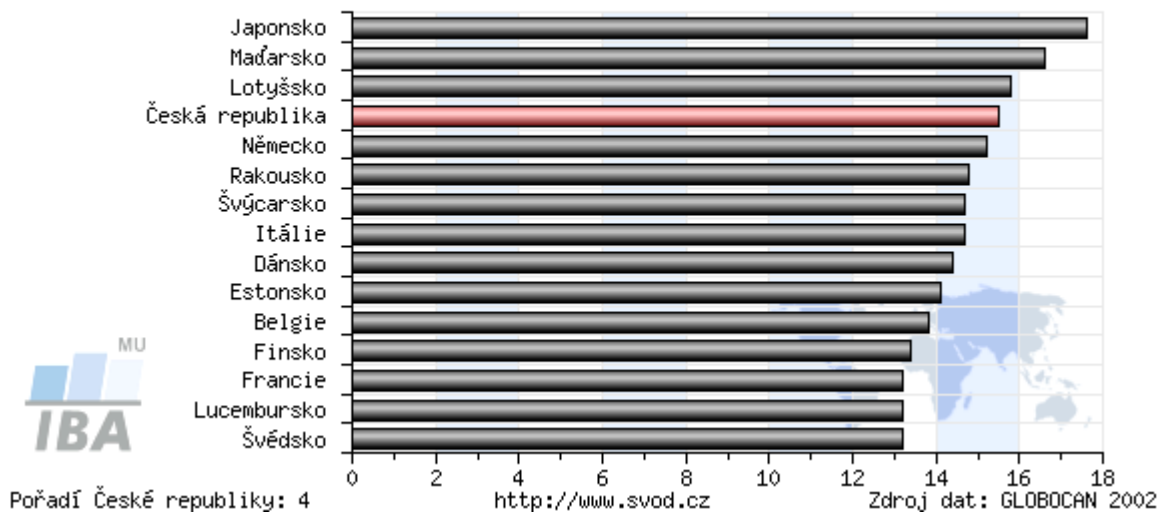
srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočteno na 100 000 osob



**Obr. 17.10** Srovnání incidence diagnózy C25 v České republice s ostatními zeměmi světa v mužské populaci

### C25 - Slinivka břišní, muži

srovnání mortality v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočteno na 100 000 osob



**Obr. 17.11** Srovnání mortality diagnózy C25 v České republice s ostatními zeměmi světa v mužské populaci

(32, 33)

## Příloha B: Nutriční doporučení při onemocnění karcinomem pankreatu

Nádorová onemocnění pankreatu způsobují poruchy trávení se ztrátami tělesné hmotnosti. Produkce trávicích enzymů může být narušena nádorovým procesem a následně vyvolávat po konzumaci některých pokrmů potíže typu plnosti, bolesti břicha, nevolnost, průjemy a někdy i zvracení. Dále může být nádorové onemocnění pankreatu doprovázeno vznikem diabetu mellitu. Chybějící enzymy lze podávat ve formě léků a správným výběrem potravin je možné předejít trávicím obtížím, zlepšit využití živin v organismu a zabránit tak ztrátám na váze. (28)

V praxi to znamená jídlo řádně rozkousat, nikdy se nepřejídat a jíst častěji v několika menších dávkách. Ze stravy se vylučují zejména ty potraviny, pro jejichž trávení je nezbytně nutná bezchybná činnost slinivky břišní. Mezi takové potraviny jsou řazeny především tučné pokrmy, prorostlá masa, tučné sýry, uzeniny, smažené a přepálené pokrmy, dráždivá koření typu hořčice, paprika, zázvor, nadýmavé pokrmy, z nápojů je vyloučena silná černá káva, koncentrovaný alkohol, chlazené minerálky a limonády. Podrobnější přehled vhodných a nevhodných potravin pro nemocné s karcinomem pankreatu je uveden v tabulce 16. (28)

**Tab. 16** Příklady **doporučených** a **nevhodných** potravin při nádorovém onemocnění slinivky břišní

potraviny	DOPORUČENÉ	NEVHODNÉ
příprava potravin	vaření, dušení, pečení v alobalu; používání nádobí s teflonovou úpravou pro vaření bez tuku; zahušťování moukou rozmíchanou ve vodě, případně v mléce; <u>do hotového pokrmu lze přidávat malé množství másla pro zvýšení energetické hodnoty</u>	ve velkém množství tuku (smažené na oleji, ve fritéze), není vhodný cibulový základ; není vhodná jíška k zahuštění pokrmů

	<b>DOPORUČENÉ</b>	<b>NEVHODNÉ</b>
<b>maso a uzeniny</b>	libové maso (kuře, krůta, králík, hovězí, telecí); libové uzeniny (drůbeží šunka, krutí šunka, debrecínská pečeně)	tučná masa (husa, kachna), nakládaná masa, zvěřina, skopové maso, masové konzervy, tučné a kořeněné uzeniny, vnitřnosti, paštiky
<b>ryby</b>	netučné druhy (pstruh, losos, candát, okoun, filé z tresky, štika)	tučné a uzené (úhoř, makrela, kapr, sardinky v oleji, koryši)
<b>mléko a mléčné výrobky</b>	nízkotučné mléčné výrobky (tvaroh, jogurty, sýry), pudink, termizované dezerty; zakysané mléčné nápoje (kefír, podmáslí, acidofilní mléko)	tučné mléko a tučné mléčné výrobky, sýry s obsahem tuku v sušině nad 45 %; kakao, šlehačka, čokoláda, plísňové a zrající sýry, smetanové mražené výrobky; <u>pro častou nesnášenlivost není vhodné mléko jako samostatný nápoj</u>
<b>vejce</b>	jeden žloutek denně do pokrmu, tepelně upravené bílky v neomezeném množství	vejce připravená na větším množství tuku, na slanině, natvrdo
<b>tuky a oleje</b>	margarín, máslo a rostlinné oleje v malém množství	vepřové sádlo, přepalované tuky, slanina, majonéza, tučný dressing, tatarská omáčka
<b>zelenina</b>	brambory, mrkev, celer, petržel, dýně, patizon, strouhaná červená řepa, čínské zelí, špenát; <u>zeleninu nejlépe tepelně upravit vařením nebo dušením</u>	syrová zelenina, luštěniny, zelí, kapusta, květák, papriky, okurky, rajčata, česnek, ředvičky, houby, zelenina nakládaná v octu a oleji
<b>ovoce</b>	jablka, třešně, višně, broskve, meruňky, banány, pomeranč, mandarinky, nektarinky – <u>vše bez jader a slupek</u> ; ovocné džusy, mošty, pyré, rosoly	rybíz, ořechy, maliny, angrešt, jahody, borůvky, hroznové víno, fíky, datle, kokos, meloun; všechny druhy semen a ořechů

	<b>DOPORUČENÉ</b>	<b>NEVHODNÉ</b>
<b>pečivo a obiloviny</b>	starší rohlíky, veka, chléb (pšeničný, žitný), netučná vánočka, piškot	tmavé a celozrnné druhy pečiva, černý žitný chléb, čerstvé pečivo, lístkové a linecké těsto
<b>přílohy</b>	bramborová kaše, brambory vařené ve slupce, rýže, těstoviny, knedlíky nekypřené droždím	výrobky z kynutého těsta, hranolky, opékané brambory
<b>koření</b>	petrželová nať, kopr, pažitka, majoránka, kmín, bazalka, libeček, tymián, vanilka, sůl, citronová tráva	pepř, ocet, instantní polévky, hořčice, pálivá paprika, masox, magi
<b>nápoje</b>	nesycené nápoje, slabý černý čaj, bylinné čaje (mátový, třezalkový), ovocné čaje, ředěné ovocné šťávy	alkohol, sycené nápoje, černá káva, silný čaj, silné kakao, limonády
<b>sladidla, sladkosti</b>	umělá sladidla; cukr, med, glukopur v malém množství, ovocné rosoly, nákypy	čokoládové bonbóny, čokoláda, dorty, zákusky plněné krémem

(28, 29)

## Příloha C:

# Radioterapie v léčbě karcinomu pankreatu

### Technika a plánování radioterapie:

- použití RTG a CT plánování, 3D plánovací konzola
- kombinace čtyř polí: anteroposteriorní (AP), posteroanteriorní (PA) a dvou laterolaterálních polí (LL); nebo tří polí s klíny
- individuální vykrytí bloků: zejména jater a ledvin (u nádorů hlavy je nutné vykrytí nejméně 2/3 objemu pravé ledviny; u tumorů vycházejících z těla a ocasu pankreatu je nutné vykrytí levé ledviny)
- zdroj záření: lineární urychlovač, energie brzdného záření 18 MV

### Poloha nemocného:

- pacient leží v supinační poloze na zádech s rukama za hlavou; pro vyrovnání lumbální lordózy je možné vložit váleček pod kolena

### Ozařovaný cílový objem (PTV = Planning Target Volume):

- plánovací cílový objem zahrnuje nádor (případně i lůžko nádoru) a regionální mízní uzliny
- zacílení regionálních mízních uzlin se liší podle lokalizace karcinomu v pankreatu:
  - **nádory hlavy** – pankreatikoduodenální uzliny, uzliny porta hepatis, suprapankreatické uzliny a uzliny podél truncus coeliacus; součástí cílového objemu je také duodenální klička
  - **nádory těla a kaudy** – suprapankreatické mízní uzliny, uzliny ve splenickém hilu a uzliny pankreatikoduodenální

### Ohraničení ozařovaného objemu:

- primární nádor s lemem 2 - 3 cm
- kraniální hranice: rozhraní v oblasti hrudních obratlů Th10 – Th11
- kaudální okraj: rozhraní lumbálních obratlů L2 – L3
- ventrální okraj: 2 – 3 cm od okraje tumoru
- dorsální okraj: 1,5 – 2 cm za ventrálním okrajem obratlových těl

- pravý okraj: laterální okraj duodena u nádorů hlavy pankreatu nebo 3 cm lem od tumoru těla nebo ocasu
- levý okraj: 3 cm lem od tumoru hlavy nebo hilus sleziny u tumorů těla a ocasu pankreatu
- PTV u pooperační radioterapie: hranice jsou stejné jako u inoperabilního nádoru, pouze ventrální ohraničení laterálních polí může být posunuto dorsálně (podle CT lokalizace mízních uzlin); v tomto případě je výhodné peroperační označení lůžka tumoru kontrastními svorkami

### Frakcionace a dávka záření:

- standardní frakcionace představuje **1,8 – 2,0 Gy** aplikovaných 5 dní v týdnu do celkové dávky 40 (45) – 50 Gy

### Kritické orgány a jejich toleranční dávky (TD = Tolerance Dose):

- **játra** – TD 25 – 40 Gy
- **ledviny** – TD 15 – 20 Gy (většinou bývá ozářena přibližně polovina levé ledviny, která těsně naléhá na ocas pankreatu a asi 1/3 ledviny pravé)
- **mícha** – TD 45 Gy (přidáním laterálních polí se dávka aplikovaná na oblast míchy zmenšuje)
- **žaludek, tenké střevo** – TD 45 – 55 Gy (riziko vzniku pozdních postradiačních změn v důsledku ozařování v této oblasti je nízké vzhledem ke krátkému přežívání nemocných s pokročilým nádorovým procesem pankreatu; v případě, že je omezena pohyblivost tenkého střeva po předchozí resekci pankreatu, může dojít následkem ozařování k jeho poškození)
- v důsledku lokalizace pankreatu v blízkosti radiosenzitivních tkání se doporučuje při aplikaci vysokých dávek záření použití split režimu nebo techniku více polí s použitím 3D plánování; exaktní technika s využitím bloků nebo mnoholistového kolimátoru je schopná ochránit ledviny, játra a míchu, přičemž část žaludku a tenkého střeva zůstává v ozařovaném objemu
- trojrozměrné plánování konformní terapie v současnosti zůstává předmětem dalšího klinického zkoumání

### Paliativní radioterapie:

- u pokročilých inoperabilních nádorů má paliativní ozáření lokalizace nádoru v pankreatu dávkou 30 – 40 Gy dobrý analgetický efekt při použití dvou protilehlých polí nebo využití technik hypofrakcionačních režimů (např. 4,0 Gy 2x v týdnu celkem 8 – 10x)
- při obstrukci choledochu útlakem či prorůstáním karcinomu hlavy lze aplikovat intraluminální brachyterapii do stentu choledochu, zavedeným cestou PTC nebo ERCP

### Intraoperační radioterapie (IORT = Intra-Operative Radiotherapy):

- IORT technika umožňuje zvýšení aplikované dávky do nádorového ložiska bez překročení tolerančních dávek okolních tkání
- využívá se na vysoce specializovaných pracovištích zaměřených na pankreatickou chirurgii
- její použití má pozitivní vliv na výskyt recidiv radikálně resekovaných nemocných

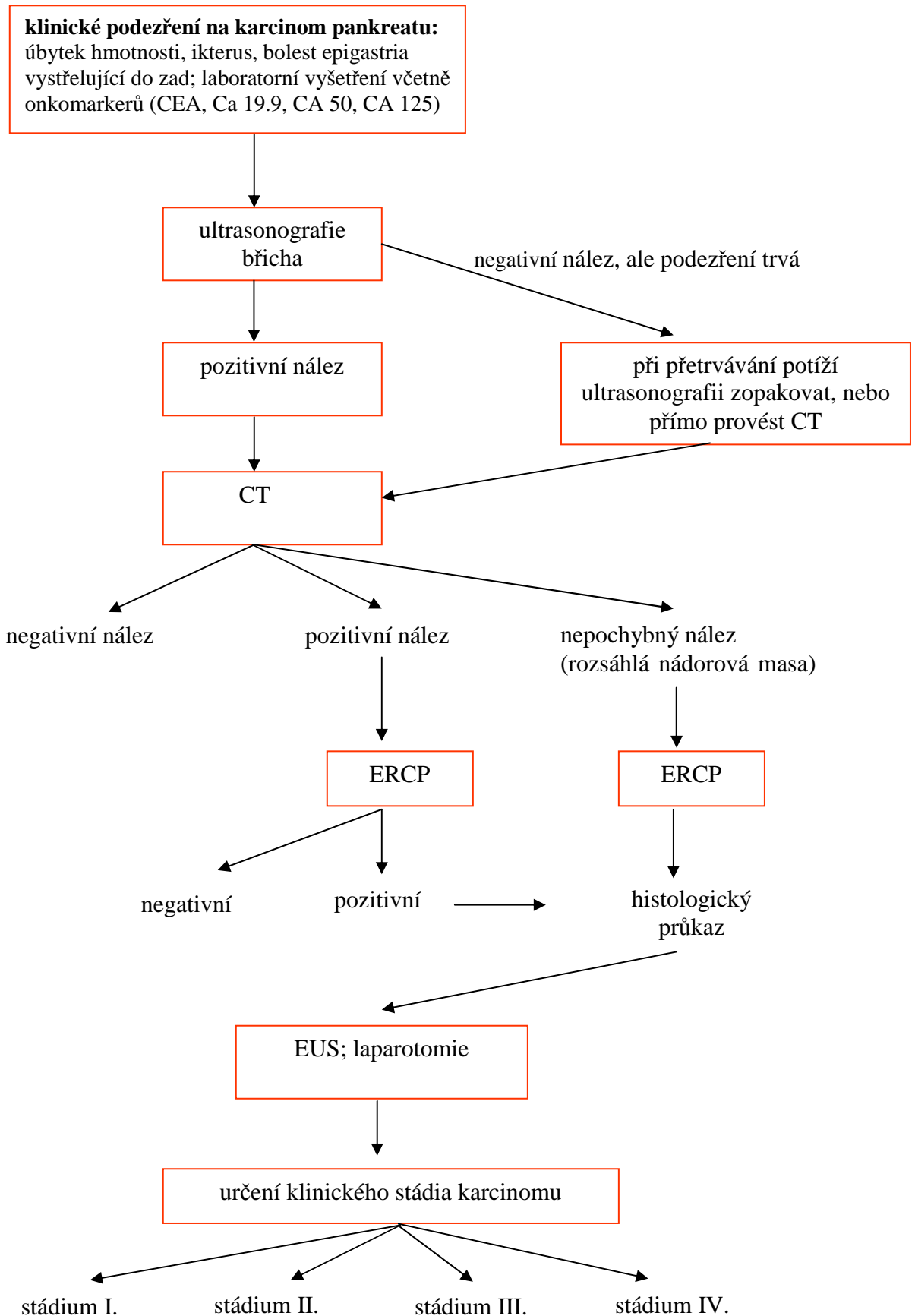
(30, 31)

Výzkumy GITSG zabývající se významem radioterapie v léčbě karcinomu pankreatu neposkytují důkaz o jejím významném prospěchu, nedávno proběhlá evropská studie ESPAC-1 dokonce naznačila, že radioterapie není pro pacienta s karcinomem pankreatu prospěšná. Výše jmenované studie však nejsou podloženy dostatečnou mírou statistické významnosti a obsahují závažné nedostatky ve vedení výzkumu a vykazování výsledků, a proto tedy zůstává konkomitantní chemoradioterapie s 5-FU standardní volbou v adjuvantní léčbě. (8)



**Příloha D:**

**Algoritmus diagnostiky a léčby karcinomu pankreatu**



**stádium I.**

T1 N0 M0  
T2 N0 M0

**radikální kurativní resekce:**

- duodenopankreatektomie (Whipple, Traverso-Longmire a jiné modifikace)
- distální pankreatektomie se splenektomií
- totální pankreatektomie

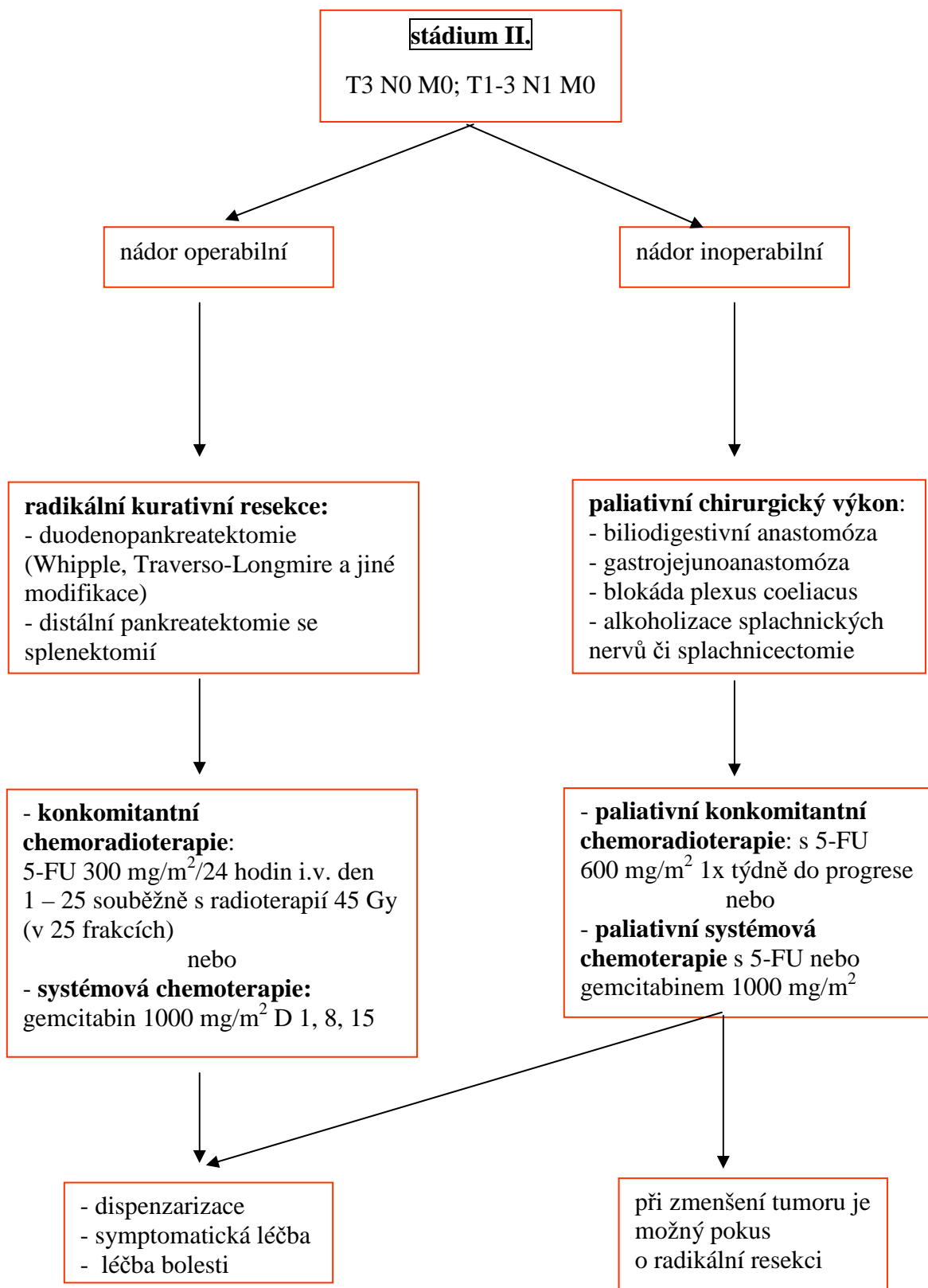
- **adjuvantní chemoterapie** s 5-FU, leukovorin  
nebo gemcitabin

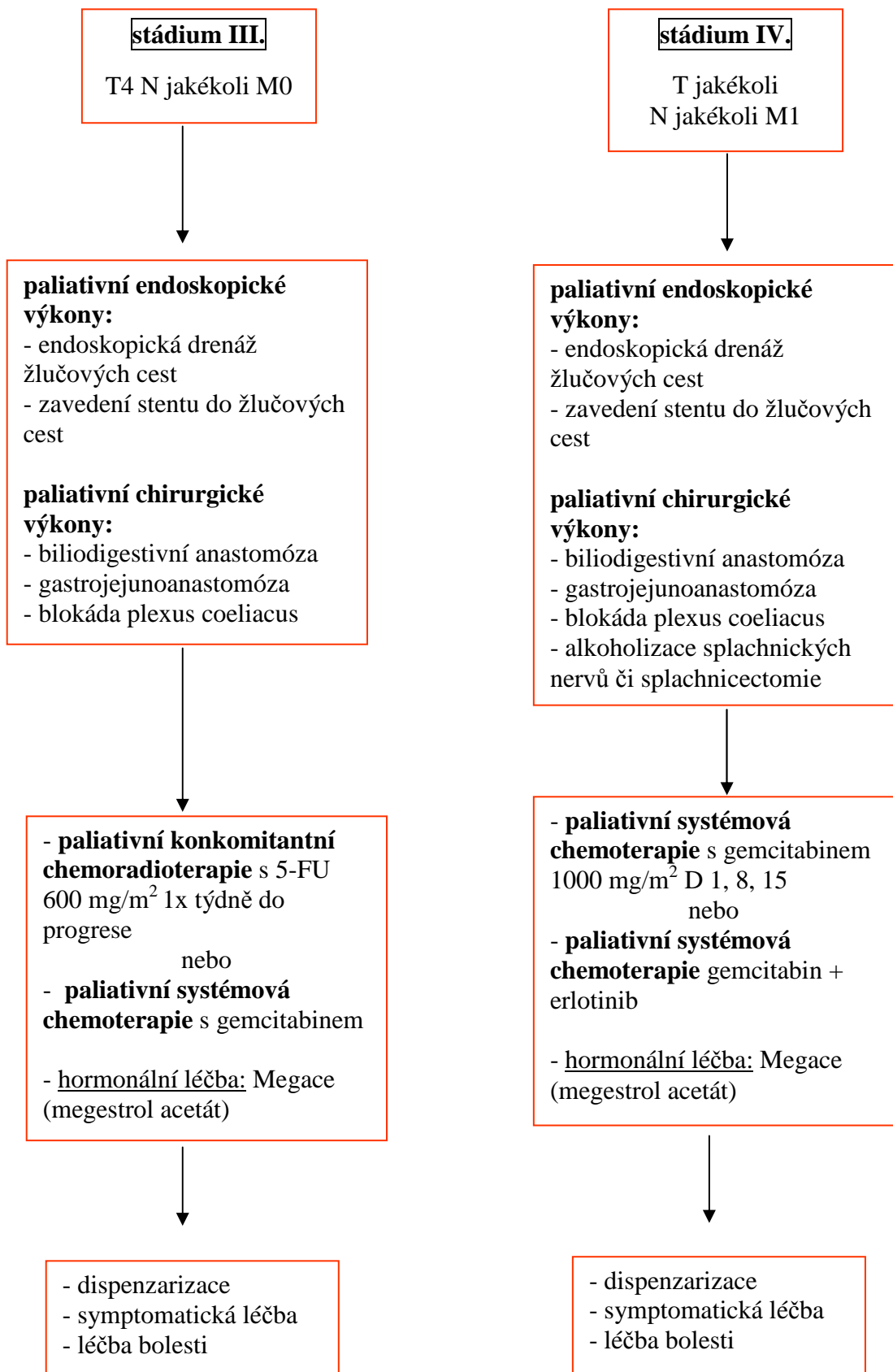
nebo

- **adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie**  
s 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup>/24 hodin i.v. den 1 – 25  
souběžně s radioterapií 45 Gy (v 25 frakcích)

\* adjuvantní léčba není standardně indikována  
při dosažení R0 resekce

- dispenzarizace
- při recidivě – paliativní systémová chemoterapie,  
paliativní radioterapie
- symptomatická léčba
- léčba bolesti





(4, 5, 8, 17, 20, 23)

Příloha E:

## Formulář pro sběr klinických dat pro teoreticko – výzkumnou diplomovou práci

Univerzita Pardubice – Fakulta zdravotnických studií

### ASPEKTY DIAGNOSTIKY, LÉČBY A MORTALITY KARCINOMU PANKREATU

formulář pro sběr klinických dat pro teoreticko – výzkumnou diplomovou práci

autor: Bc. Kamila Felklová

vedoucí práce: Doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

#### A/ Aspekty diagnostiky karcinomu pankreatu:

##### 1. anamnestické údaje:

- rok narození ..... pohlaví:  muž  žena  
 datum / rok stanovení diagnózy: .....  bydliště: .....

osobní anamnéza:

**chronická pankreatitida:**  ano  ne

**VCHGD:**  ano  ne

**kouření:**  ano – denně  ano – příležitostně  ne  nezjištěno

počet vykouřených cigaret/den:  0 – 9  10 – 19  20 a více  nezjištěno

délka doby kouření v letech: .....

**alkoholismus:**  ano – denně  ano – příležitostně  ne  nezjištěno

druh alkoholického nápoje: .....

**DM II. typu:**  ano – způsob léčby:  dieta  PAD  inzulín  délka trvání DM: .....

ne  nezjištěno

PGT

rodinná anamnéza: výskyt **karcinomu pankreatu** u příbuzných I. linie:  ano  ne

výskyt **jiného nádoru** u příbuzných I. linie – dle lokalizace:

plíce  GIT  jiné: .....  RA onkologicky bezvýznamná  nezjištěno

pracovní anamnéza:

starobní důchod  chemický průmysl  strojírenství  administrativa  školství

zdravotnictví  potravinářství  jiné: .....  nezjištěno

## 2. nynější onemocnění - subjektivní příznaky:

- ikterus: délka trvání .....
- pokles hmotnosti: jak dlouho a kolik kg .....
- bolest epigastria: délka trvání .....
- nechutenství
- svědění kůže
- bolest zad: délka trvání .....
- jiné: .....

## 3. využití zobrazovacích metod – diagnostika karcinomu pankreatu:

- UZ
- CT
- MR
- ERCP
- EUS

lokalizace karcinomu:  hlava  hlava-tělo  tělo  tělo-ocas  ocas

## 4. laboratorní vyšetření; histologické vyšetření:

**histologická verifikace:**  peroperační  EUS  neověřeno

**histologický typ:**  duktální adenokarcinom  jiný: .....

TNM klasifikace:

I. stadium:  T1N0M0  T2N0M0

II. stadium:  T3N0M0  T1N1M0  T2N1M0  T3N1M0

III. stadium:  T4N0M0  T4N1M0  T4NXM0

IV. stadium:  T ... N .... M1; lokalizace - **metastázy**:.....

**histopatologický grading:**  G1  G2  G3  G4  GX

## **B/ Aspekty léčby karcinomu pankreatu:**

**1. chirurgická léčba:**  ano – datum: .....  ne

- radikální  částečná resekce  paliativní chirurgické výkony
- excize tumoru
- laparotomie

**peroperační biopsie:** pTNM klasifikace: T .... N .... M .... G .....

**2. adjuvantní / paliativní léčba:**  ano: datum zahájení: .....  ne

- gemcitabin
- 5-FU
- CHRT s 5-FU
- RT
- symptomatická

### 3. dispenzarizace:

#### recidiva po radikální resekcii:

- ano – datum: ..... lokalizace recidivy: .....  
 ne – datum zprávy z poslední dispenzarizace: .....

léčba recidivy:  ano – typ léčby: .....  
 symptomatická

opětovné dosažení remise:  ano  ne

#### progrese – pokročilá stádia:

ano – datum: ..... projevy progrese: .....  
léčba progrese:  typ léčby: .....

další upřesňující údaje o průběhu dispenzarizace:

--

#### hladina Ca 19-9 v dispenzarizaci:

datum:												
hladina: kIU/l												

#### **C/ Aspekty mortality karcinomu pankreatu:**

úmrť:  ano – datum: .....  
 ne – datum poslední zprávy dispenzarizace: .....