UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019 Eva Búdová

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Význam a aplikace radioterapie u karcinomu pankreatu

Eva Búdová

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: **2017/2018**

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení:	**Eva Búdová**
Osobní číslo:	**Z16112**
Studijní program:	**B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor:	**Radiologický asistent**
Název tématu:	**Význam a aplikace radioterapie u karcinomu pankreatu**
Zadávající katedra:	**Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování:

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. ČIHÁK, Radomír. Anatomie. 3., uprav. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing, 2013. ISBN 978-80-247-4788-0.
2. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
3. KLENER, Pavel. Klinická onkologie. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-7262-151-3.
4. NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. 2. vydání. Praha: Mladá fronta, 2016. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3944-4.
5. ZAVORAL, Miroslav. Karcinom pankreatu. Praha: Galén, c2005. ISBN 80-7262-348-6.

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. května 2019**

prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.

Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 4. března 2019

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámen 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. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice

V Pardubicích dne 24. 04. 2019

……

Eva Búdová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala mému vedoucímu bakalářské práce MUDr. Milanovi Vošmikovi Ph.D. za odborné vedení práce, pomoc při získávání údajů pro výzkumnou část práce, trpělivost a zejména čas, který mi věnoval.

ANOTACE

Název mé bakalářské práce je Význam a aplikace radioterapie karcinomu pankreatu. Tato bakalářská práce se zabývá jednotlivými typy nádorů slinivky, diagnostikou, principem léčby jednotlivých stádií onemocnění a moderními metodami ozařování. Bakalářská práce je rozdělena na dvě části. Teoretická část obsahuje základní informace o onemocnění, možnostech léčby a indikace radioterapie. Praktická část se zabývá kazuistikami vybraných pacientů s karcinomem pankreatu s důrazem na léčbu radioterapií.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom pankreatu, radioterapie, diagnostika, léčba, prognóza, konkomitantní chemoradioterapie

TITLE

Importance and application of radiotherapy in pancreatic cancer

ANNOTATION

The title of my bachelor thesis is Importance and Application of Radiotherapy of Pancreatic Cancer. This bachelor thesis deals with different types of pancreatic tumors, diagnostics, treatment of individual stages of the disease and modern methods of irradiation. The bachelor thesis is divided into two parts. The theoretical part contains basic information about the disease, possibilities of treatment and indications of radiotherapy. The practical part deals with case reports of selected patients with pancreatic cancer with emphasis on radiation therapy.

KEYWORDS

pancreatic cancer, radiotherapy, diagnostics, therapy, prognosis, concomitant chemoradiotherapy

OBSAH

Úvod 16

Cíl práce 17

Teoretická část 18

1 Anatomie pankreatu 18

1.1 Vývody pankreatu 19

1.2 Cévní zásobení pankreatu 19

1.3 Exokrinní a endokrinní složka pankreatu 19

2 Příčiny vzniku karcinomu pankreatu 21

2.1 Akutní pankreatitida 21

2.1.1 Léčba akutní pankreatitidy 22

2.2 Chronická pankreatitida 23

2.2.1 Léčba chronické pankreatitidy 23

2.3 Diabetes mellitus 24

2.3.1 Léčba diabetu 2. typu 25

2.4 Hereditární pankreatitida 25

3 Radioterapie 26

3.1 Historie radioterapie 26

3.2 Přístroje užívané v radioterapii 26

3.3 Radioizotopové ozařovače 27

3.3.1 Leksellův gama nůž 27

3.3.2 Kobaltový a cesiový ozařovač 27

3.4 Urychlovače nabitých částic 27

3.4.1 Vysokofrekvenční lineární urychlovač 27

3.4.2 Cyberknife 28

4 Techniky užívané v radioterapii 29

4.1 IGRT – obrazem řízená radioterapie 29

4.2 3D – konformní radioterapie 29
4.3 IMRT – ozařování s modulovanou intenzitou svazku záření 30
4.4 VMAT – objemově modulovaná pohybová terapie 30
4.5 Tomoterapie 30
4.6 Stereotaktické ozařování 31
4.6.1 Extrakraniální stereotaktická radioterapie 31
4.7 Frakcionační režimy 31
4.7.1 Konvenční frakcionace (normofrakcionace) 31
4.7.2 Hypofrakcionace 31
4.7.3 Hyperfrakcionace 32
5 Karcinom pankreatu 33
5.1 Epidemiologie 33
5.2 Klinické příznaky 36
5.3 Diagnostika karcinomu pankreatu 37
5.4 Hlavní zobrazovací metody 37
5.4.1 Ultrasonografie 37
5.4.2 Počítačová tomografie 38
5.4.3 Magnetická rezonance 38
5.4.4 Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie 38
5.5 Prognostické faktory 38
5.5.1 TNM klasifikace 39
6 Typy Nádorů Pankreatu 41
6.1 Histologie 41
6.2 Exokrinní tumory 41
6.2.1 Duktální adenokarcinom 41
6.2.2 Adenoskvamózní karcinom 42
6.2.3 Mucinózní karcinom 43

6.2.4 Karcinom z acinózních buněk 43
6.2.5 Pankreatoblastom 44
6.3 Endokrinní tumory 44
6.3.1 Inzulinom 44
6.3.2 Gastrinom (Zollingerův-Ellisonův syndorm) 44
6.3.3 Glukagonom 45
6.3.4 VIPom 45
7 Principy léčby Karcinomu pankreatu 46
7.1 Časné stádium karcinomu pankreatu 46
7.2 Lokálně pokročilé stádium 46
7.3 Metastatické stádium 47
7.4 Prognóza 48
8 Indikace radioterapie 49
8.1 Neoadjuvantní radioterapie 49
8.2 Adjuvantní radioterapie 49
8.3 Paliativní léčba 50
8.4 Intraoperační radioterapie (IORT) 50
9 Techniky Plánování radioterapie karcinomu pankreatu 51
9.1 Stanovení cílových objemů pro plánování 51
9.1.1 Cílové objemy pro ca pankreatu 51
9.2 Frakcionace a dávka záření 52
9.3 Technika a plánování 52
9.4 Kritické orgány a toleranční dávky 53
9.5 Sledování po léčbě 53
Praktická část 54
10 Výzkumné otázky 54
11 Metodika práce 55

12 Kazuistiky 56
12.1 Kazuistika 1 56
12.2 Kazuistika 2 60
13 Diskuze 63
14 Závěr 65
15 Použitá literatura 66

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Vývoj prevalence karcinomu pankreatu v čase pro ČR (Dušek a kol., 2007, online) 33
Obrázek 2 Srovnání incidence v ČR ve světě (Dušek a kol., 2007, online) 34
Obrázek 3 Vývoj prevalence karcinomu slinivky břišní u mužů v čase (Dušek a kol., 2007, online) 34
Obrázek 4 Vývoj prevalence karcinomu slinivky břišní u žen v čase (Dušek a kol, 2007, online) 35
Obrázek 5 Věková struktura pacientů karcinomu slinivky břišní u žen v čase (Dušek a kol, 2007, online) 35
Obrázek 6 Incidence karcinomu slinivky břišní podle krajů v čase (Dušek a kol, 2007, online) 36
Obrázek 7 Vývoj zastoupení klinických stádií v ČR v čase (Dušek a kol, 2007, online) 36
Obrázek 8 Histologický preparát – dobře diferencovaný duktální adenokarcinom (Kala, 2009, s. 107).....42
Obrázek 9 Histologický preparát – Adenoskvamózní karcinom (Zavoral, 2005, s. 79) 42
Obrázek 10 Histologický preparát – Intraduktální papilární mucinózní karcinom pankreatu s invazivní komponentou (Kala, 2009, s. 112).....43
Obrázek 11 Histologický preparát – charakteristické acinární uspořádání nádorových buněk (Zavoral, 2005, s. 88).....44
Obrázek 12 Dozimetrický plán s isodózami na transverzálním řezu (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie) 57
Obrázek 13 Transverzální, frontální a sagitální řez na plánovacím CT se znázorněním směrů jednotlivých polí. Barevně zobrazena dávka minimálně 95 % dávky předepsané (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie).....58
Obrázek 14 Rozložení polí v trojrozměrném znázornění (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie) 59
Obrázek 15 Zobrazení z cone-beam CT na lineárním urychlovači před nastavením 4. frakce radioterapie (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie).....59

Obrázek 16 Rozložení dávky při IMRT karcinomu slinivky břišní na transversálním, frontálním a sagitálním řezu. Zobrazena barevně dávka 40 Gy a vyšší (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie) 61
Obrázek 17 . Rozložení dávky při IMRT karcinomu slinivky břišní na transversálním řezu. Zobrazena barevně dávka 20 Gy a vyšší (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie) 62
Obrázek 18 Rozložení polí IMRT karcinomu slinivky břišní v trojrozměrném zobrazení (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie).....62

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 TNM klasifikace – karcinom pankreatu (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2017, online) 39
Tabulka 2 Rozdělení do stádií (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2017, online). 40
Tabulka 3 Příklady léčebných schémat u paliativní chemoterapie (Modrá kniha České onkologické společnosti, 2019, s. 49-50) 48

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

^{137}Cs	cesium
^{18}FDG	Fludeoxyglucosum
^{226}Ra	radium
5-FU	5-fluorouracil
^{60}Co	kobalt
AP	anteroposterior
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evalucation ii
CEA	karcinoembryonální antigen
Cl^-	chloridový anion
CNS	centrální nervová soustava
CT	výpočetní tomografie
CTV	clinical volume target
EPID	Electronic Portal Imaging Device
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
EUS	endoskopická ultrasonografie
FDR	fixed-dose-rate
GTV	gross tumor volume
Gy	gray
HCO_3^-	hydrogenuhličitan sodný
IG-IMRT	image-guiden intensity-modulated radiation therapy
IGRT	Image Guided RadioTherapy
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy
IORT	intraoperační radioterapie

Ir	iridium
MeV	mega elektronvolt
MLC	multi-leaf colimator
MR	magnetická rezonance
MRCP	magneticko rezonanční cholangiopankreatografie
Na^+	sodný iont
OBI	on-board imager
PA	posteroanterior
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	hybridní pozitronová emisní tomografie a výpočetní tomografie
PTD	perkutánní transhepatální drenáž
PTV	planning volume target
RTG	rentgenové záření
TNM	Tumor, nodus, metastation
UZ	ultrasonografie
VMAT	Volumetric modulated arc therapy
vv.	venae

ÚVOD

Pro svou bakalářskou práci jsem si vybrala téma Význam a aplikace radioterapie u karcinomu pankreatu. Nádorová onemocnění, ať už jakéhokoli typu, se stávají celosvětovým problémem. Karcinom pankreatu, podle údajů z Národního onkologického registru z hlediska mortality, se zařadil na 4. místo v České republice a podle Epidemiologie zhoubných nádorů se zařadil na 6. místo nejčastěji se vyskytujících zhoubných onemocnění za rok 2018. Samotný karcinom pankreatu patří mezi nejvíce zhoubná onemocnění a jeho prognóza je velice nepříznivá. Nebývá odhalen v časném stádiu, ale ve většině případů až v metastatickém. Bakalářská práce pojednává o významu a aplikaci radioterapie u časných, lokálně pokročilých a metastatických nádorů pankreatu.

Bakalářská práce je rozdělena na dvé části, a to na teoretickou a praktickou část. Teoretická část je literární rešerše rozdělená do několika kapitol. První kapitole byla popsána anatomie slinivky břišní, její hlavní části a endokrinní složky. V druhé kapitole byly popsány pravděpodobné příčiny vzniku karcinomu pankreatu a onemocnění vedoucí ke vzniku malignit. Další kapitola byla věnována radioterapii. V následujících kapitolách byly popsány techniky užívané v radioterapii, jednotlivé typy karcinomu pankreatu, principy léčby u časných, lokálně pokročilých a metastatických stádií a zobrazovací metody. V poslední řadě byly popsány indikace k radioterapii, techniky a frakcionační režimy.

Druhá část bakalářské práce je praktická část, v níž je doplnění teoretické části o kazuistiky a diskuze k poznatkům. Data k praktické části byla získána formou průzkumu z anonymizovaných dat. Údaje o pacientech v práci zůstávají zcela anonymní a byly použity výhradně ke zpracování mé bakalářské práce.

CÍL PRÁCE

Cílem práce je zpracovat aktuální postavení radioterapie v komplexní léčbě karcinomu pankreatu, její možné indikace a způsoby aplikace.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE PANKREATU

Pankreas neboli slinivka břišní je orgán uložený v dutině břišní. Sekundárně je lokalizován v retroperitoneu za žaludkem, částečně v kličce duodena a částečně za nástěnnou pobřišnicí bursa omentalis (Hudák, 2015, s. 200) Nachází se přibližně ve výši 1. a 2. bederního obratle, před dolní dutou žílou a břišní aortou (Dauber, 2007, s. 162).

Jedná se o žlázu jak s vnitřní (endokrinní), tak vnější (exokrinní) sekrecí. Má velikost zhruba 12-16 cm a váží přibližně 60-90 g. Vzhledově se podobá šedo-růžové velké slinné žláze s patrnými lalůčky (Čihák, 2012, s. 112).

Pankreas se rozděluje na tři hlavní úseky:

caput pankreatis – hlava pankreatu

corpus pankreatis – tělo pankreatu a

cauda pankreatis – ocas pankreatu.

Hlava pankreatu se nachází v pravém horním kvadrantu dutiny břišní. Přední strana pankreatu přiléhá k pyloru a zadní strana přiléhá k hilu pravé ledviny.

Incisura pankreatis odděluje zdola hlavu od těla pankreatu. Z incisury vystupují arteria a vena mesenterica superior. Malý výběžek hlavy pankreatu, processus uncinatus, zasahuje při incisuře kaudálně a leží za arteria a vena mesenterica superior (Hudák, 2015, s. 200).

Pankreas je v dorsální části připojen k zadní stěně břišní řídkým vazivem. Kmen vena portae se nachází za hlavou pankreatu, ten vzniká soutokem vena mesenterica superior a vena splenica.

Dále hlava pankreatu naléhá dozadu na vena cava inferior. Směrem doleva je pankreas oddělen vazivovou membránou. Ta se nazývá Treitzova retropankreatická membrána.

Tělo pankreatu je zúžená část pankreatu a pokračuje od hlavy pankreatu směrem doleva přes břišní aortu. Tělo má vyklenutí označované jako tuber omentale pankreatis. Vyklenuje se směrem dopředu přes aortu. Samotné tělo pankreatu dosahuje až k levé ledvině. Svým dolním okrajem se stýká s flexurou duodenojejunalis. Tuber omentale se svým vyklenutím vpředu stýká se zadní plochou žaludku. Na těle pankreatu je dále rozeznáváno zploštění, tzv. facies, a to facies anterior, posterior a inferior (přední, zadní, dolní). Dále se mezi těmito

plochami rozeznávají okraje, maginers. Jsou to margo superior, anterior a inferior (horní, přední a dolní).

Jako poslední úsek na pankreatu se popisuje cauda pankreatis – ocas. Ten jako protažený výběžek těla se táhne směrem doleva před levou ledvinu a sahá až ke slezině. Řasa peritonea na zadní stěně břišní se nazývá ligamentum pancreaticosplenicum. Tou prochází arteria a venea splenica a arteria a vena lienalis od konce ocasu do hilu sleziny (Čihák, 2012, s. 119-121).

1.1 Vývody pankreatu

Skládají se z vsunutých vývodů (interkalárních) z acinů, dále postupují jako intralobulární a interlobulární vývody. Dále pak pokračují do hlavních vývodů pankreatu. Pankreas má jeden hlavní vývod, tím je ductus pancreaticus. Vedlejším vývodem je ductus pancreaticus accessorius.

Ductus pancreaticus má průměr 2-3 mm a prochází celou žlázou pankreatu. Začíná v caudě a vede až do hlavy pankreatu, kde ústí do papily duodeni major společně se žlučovým vývodem.

Ductus pancreaticus accessorius je přídatný vývod pankreatu. Vychází z hlavy pankreatu a probíhá do sestupné části dvanáctníku (pars descendens duodeni) nad hlavním vývodem. Často jednou svou větví anastomozuje s hlavním vývodem. Ductus pancreaticus accessorius má vyústění do papilla duodeni minor, a to kraniálně od papilla duodeni major. Oba tyto vývody jsou vystlány dvojvrstevným cylindrickým epitelem. V epitelu se nacházejí pohárkové a endokrinní buňky. Vývody pokrývá kolagenní vazivo, do kterého se zanořují mucinózní žlázky (Čihák, 2012, s. 121-123).

1.2 Cévní zásobení pankreatu

Hlavním cévním zásobením pankreatu jsou větve truncus coeliacus a arterie mesenterica superior. Žíly odvádějí krev z pankreatu do systému žil vena portae. Hlavu pankreatu zásobuje aa. pancreaticoduodenales a větve a. splenica zásobují tělo a ocas pankreatu. Krev z pankreatu poté odvádějí žíly vv. Pancreaticoduodenales a vv. Pankreaticae do v. mesenterica superior. Žíly z těla a ocasu pankreatu se vlévají do v. splenica (Naňka, 2015, s. 163).

1.3 Exokrinní a endokrinní složka pankreatu

Jak již bylo zmíněno, pankreas je žláza jak s vnitřní, tak s vnější sekrecí.

a) Exokrinní složka

V exokrinní části se jedná o tuboalveolární žlázu, která je pokryta tenkým vazivovým pouzdrem. Skrz vazivové pouzdro vstupují do žlázy jemná septa, ta dělí žlázu na lalůčky.

Lalůčky jsou tvořeny žlázovými aciny, ty tvoří serózní buňky tvaru pyramidy s jádrem v bazální třetině. Buňky acinů produkují pankreatickou šťávu zvanou succus pancreaticus. Pankreatická šťáva obsahuje enzymy, které napomáhají trávení bílkovin a tuků (Čihák, 2012, s. 120).

Slinivka denně vyprodukuje přibližně 1-2 l pankreatické šťávy, ta je interkalárními vývody odváděna do hlavního vývodu ductus pancreaticus a dále pak odtéká do duodena. Tvorba pankreatické šťávy probíhá v acinech a podobá se tvorbě slin. Primární sekret svým složením elektrolytů je příbuzný plazmě. K dalšímu obohacení primárního sekretu dochází ve vývodných cestách o ionty HCO_3^-, Na^+ a pasivně vodou. Díky tomu v pankreatické šťávě stoupá koncentrace HCO_3^- , a zároveň klesá Cl^-.

b) Endokrinní složka

Endokrinní část pankreatu je tvořena tzv. Langerhansovými ostrůvky. Těch je v pankreatu až 2 miliony. V ostrůvcích je různý počet endokrinních buněk. Ty jsou různě roztroušeny v exokrinní složce. Asi nejvíce ostrůvků se nachází v ocasu. Tyto ostrůvky jsou částečně ohraničené vazivovým pouzdrem. Dále je obklopuje síť kapilár charakteru sinusoid, které přicházejí od okolních acinů exokrinní složky (Dylevský, 2009, s. 335-336).

Buňky ostrůvků obsahují granuly, ty určují, o jaký typ buňky se jedná. Rozeznáváme 3 typy buněk, a to A-buňky, B-buňky a D-buňky (Čihák, 2012, s. 120). A-buňky vylučují hormon glukagon, ten v játrech štěpí glykogen na glukózu. Samotný hormon napomáhá udržet správnou hladinu glukózy v krvi, a tím zabezpečuje zdroj energie. B-buňky vytvářejí hormon inzulín. Inzulín na rozdíl od glukagonu snižuje hladinu glukózy v krvi. Posledním typem buněk jsou D-buňky. Tyto buňky vytváří hormon somatostatin. Somatostatin tlumí produkci inzulínu a glukagonu (Silbernagl, 2004, s. 246).

2 PŘÍČINY VZNIKU KARCINOMU PANKREATU

Jako u většiny zhoubných onemocnění, ani zde nelze přesně stanovit, co karcinom slinivky způsobuje. Lze pouze definovat možné rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku. Existuje mnoho různých onemocnění slinivky břišní, nedochází k nim spontánně, ale je ovlivněno mnoha faktory. Působením těchto faktorů dojde k narušení především funkce regulačních genů. Ty kontrolují buněčný cyklus (rozmnožování buněk a jejich následný zánik). Pokud jsou regulační geny porušeny, nastává nekontrolovatelné množení a buňky přestávají podléhat buněčné smrti. Ve většině případů, tyto buňky, bývají značně pozměněné a neplní již svoji původní funkci. Kterýkoliv patologický proces slinivky břišní, může vyvolat vznik karcinomu pankreatu.

Mezi typické rizikové faktory, které se dají ovlivnit, bylo zařazeno kouření, věk a alkohol. Jak je všeobecně známo, kouření je pro vznik karcinomu jakéhokoliv typu velmi silný rizikový faktor. U karcinomu pankreatu patří mezi nejsilnější faktor. V tabákovém kouři jsou obsaženy tzv. N-nitrosaminy, které se dostávají do žluči a refluxem pak do pankreatických vývodů (Mayo clinic, 2018, online). Právě to má za následek až 3x větší riziko pro vznik nádoru.

Druhým rizikovým faktorem je alkohol, především jeho nadměrná konzumace, která způsobuje řadu onemocnění slinivky břišní a bývá spojována s vyšším rizikem vzniku karcinomu slinivky břišní. Alkohol je rizikovým faktorem pro vznik akutní a chronické pankreatitidy, tato onemocnění však sama o sobě bývají spojována s rizikem vzniku karcinomu. Dalšími onemocněními, která přímo nesouvisí s abúzem alkoholu, ale jsou spojována s rizikem karcinomu, jsou diabetes mellitus a hereditární pankreatitida.

V poslední řade jsou do rizikových faktorů zařazeny mutační geny BRCA2, p53, p16, DPC4 a STK11. Přítomnost těchto genů značně zvyšuje riziko vzniku maligních onemocnění (Trna, 2016, s. 176).

2.1 Akutní pankreatitida

Akutní pankreatitida též také nazývaná hemoragická nekróza. Jedná se o akutní zánětlivé onemocnění, které je zapříčiněno nekontrolovatelnou aktivací proteolytických enzymů uvnitř pankreatu, následovanou autodigescí žlázy a zánětlivou lokální reakcí (Trna, 2016, s. 176-177). V závažných případech, může akutní pankreatitida, ohrozit život nemocného. I přes velké pokroky v terapii, zůstává mortalita akutní pankreatitidy vysoká (Heřman, 2014, s. 149). Pankreatitida je převážně biliární nebo vyvolána nadměrnou konzumací alkoholu. Základem pro diagnostiku tohoto onemocnění je ultrasonografie a pro detailnější zobrazení i počítačová

tomografie, eventuálně je možné použít i tzv. ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie). Dále se pak využívá laboratorní vyšetření.

Akutní pankreatitidu lze rozdělit na lehkou a těžkou formu. Rozdělení pochází z kritérií Atlantské konference (Dvořáčková, 2013, s. 60). Lehká forma je typická mírnějším průběhem a její charakteristikou je edém a zánětlivá celulární infiltrace pankreatu. V časné fázi může být doprovázena opakující se orgánovou dysfunkcí.

Těžká akutní pankreatitida nastává v případě, pokud pacient trpí jedním z následujících onemocnění:

a) orgánové selhání
b) nekróza, pseudocysta nebo absces pankreatu
c) skore 3 a více podle Ransonových kritérií
d) skore 8 a více podle systému APACHE II (acute physiology and chronic health evalucation II).

Těžká akutní pankreatitida je doprovázena místními komplikacemi. Nejzávažnější z nich je nekróza pankreatu. Je charakterizována lokální nebo rozšířenou přítomností neživé (nekrotické) tkáně pankreatu, často spojenou s nekrózou tkání v okolí. To je označováno jako pankreatická nebo peripankreatická nekróza. K rozvoje nekrózy u akutní pankreatitidy dochází během prvních čtyř dnů od projevů nemoci.

Jako druhá komplikace akutní pankreatitidy je uváděna pankreatická cysta. Jde o nahromadění sekretu v místech, kde se nachází stěna fibrózní nebo granulační tkáně. Ta vzniká důsledkem přetrvávajícího úniku sekretu pankreatickým vývodem. Při vzniku pseudocysty může dojít i k následné ruptuře a vylití jejího obsahu do dutiny břišní.

V poslední řadě se může objevit pankreatický absces. Jedná se o ohraničené zánětlivé ložisko vyplněné hnisem. Tento absces může infikovat i pseudocystu.

Jak může být z popisu zřejmé, těžká akutní pankreatitida jen zcela výjimečně přejde do chronické fáze. Aby samotná akutní pankreatitida přešla do chronické fáze, musí být spojená s poškozením pankreatických vývodů, která zapříčiní obstrukci a stenózu.

2.1.1 Léčba akutní pankreatitidy

Léčba akutní pankreatitidy je podmíněna závažností průběhu onemocnění. U lehké formy je pacient hospitalizován v nemocnici, kde jsou monitorovány životní funkce. Podávají

se analgetika proti bolestem a důležitý je dostatečný přísun tekutin a iontů pro rovnováhu vnitřního prostředí.

Zatímco u těžké akutní pankreatitidy je nutná hospitalizace na jednotce intenzivní péče. Nejdůležitější je silná hydratace a udržení normovolemie. Silnou hydratací se rozumí podání tekutin ve vysokém množství, a to klidně až 10 l/den. Je nutná monitorace nitrobřišního tlaku. Dále pak podpora selhávajících systémů a zajištění energetické rovnováhy. Musí být zavedena sonda a podávána enterální výživa. Pokud se rozvine nekróza či absces, je indikována chirurgická léčba (Zazula, Wohl, 2005, online). Jako alternativu chirurgické léčby je možno indikovat CT řízenou drenáž tekutinových kolekcí silnými dreny (Heřman, 2014, s. 150).

2.2 Chronická pankreatitida

V případě tohoto onemocnění se jedná o postupující nezvratné onemocnění slinivky břišní, kdy dochází k poruše vnitřní i vnější sekrece. Funkční tkáň nahradí tkáň fibrotická, vznikají kalcifikace v pankreatu a stenóza pankreatického vývodu kombinovaná s jeho dilatací (Heřman, 2014, s. 150). Nejrizikovějším faktorem pro rozvoj chronické pankreatitidy je alkohol. Nadměrná konzumace alkoholu vede k rozvoji tukové degenerace pankreatických acinů, destrukci těchto acinů a fibrotickým změnám na pankreatu. Dalšími rizikovými faktory jsou špatné výživové návyk. Nedostatečná výživa vedoucí k malnutrici může mít vliv na rozvoj chronické pankreatitidy.

Nejzásadnější roli pro vznik onemocnění mají genetické predispozice. Jsou jí například cystická fibróza, hereditární forma pankreatitidy nebo autoimunitní forma chronické pankreatitidy.

Charakteristickým průběhem chronické pankreatitidy je zvýšený tlak ve vývodech pankreatu. To zapříčiňuje přetrvávající bolesti. Diagnostika probíhá obdobně jako u akutní pankreatitidy. K diagnostice se mohou přidat testy. Jedním takovým testem je test hodnotící strukturu pankreatu. Mezi ně patří endosonografie, ERCP, transabdominální sonografie a CT. Druhým testem je test hodnotící funkci pankreatu. Provádí se přímé stimulační testy, koeficient absorpce tuku, dechové testy a měření tuku ve stolici za 24 hodin (Dvořáčková, 2013, s. 65-70).

2.2.1 Léčba chronické pankreatitidy

Léčba se rozděluje do 3 základních skupin:

1) konzervativní léčba
2) endoskopická léčba
3) chirurgická léčba.

Léčba se takto rozděluje podle průběhu a závažnosti chronické pankreatitidy.

1. Konzervativní léčba

Základem je přísná dieta, kdy je absolutní zákaz požívání alkoholu i v malé míře. Z jídelníčku musejí být vyloučeny živočišné tuky a snížený denní příjem bílkovin. Při těžkém průběhu chronické pankreatitidy je u pacientů zajištěna enterální výživa. Pacientovy je nutno podávat léky s obsahem pankreatických enzymů. Nutností je i podávat léky tlumící bolest nebo spasmolytika. Pokud pacient trpí autoimunitní formou chronické pankreatitidy, jsou podávány kortikoidy.

2. Endoskopická léčba

Indikuje se při obstrukci pankreatických vývodů. Spočívá v protnutí Vaterovy papily, aby došlo k uvolnění odtoku pankreatických šťáv. Další možností je přemostění pomocí stentu. Endoskopická léčba zajišťuje pouze drenážní výkony.

3. Chirurgická léčba

Při chirurgické léčbě se jedná o radikální invazivní zákroky. Jedná se o drenáže a odstranění postižené části pankreatu. Hlavní preferencí u chirurgického zákroku je zachování pyloru. Chirurgická léčba sama o sobě je efektivnější než léčba endoskopická (Dítě, Trna, Floreanová, 2001, online).

2.3 Diabetes mellitus

Jako další možný rizikový faktor, který zvyšuje pravděpodobnost vzniku karcinomu pankreatu, je diabetes mellitus II. typu. V posledních letech je mezi těmito dvěma onemocněními častější spojitost. Větší pozornost lékaři věnují objevení se diabetu těsně před stanovením diagnózy karcinomu pankreatu. V takovémto případě se může jednat o první příznak jinak bezpříznakově probíhající malignity. Je proto vhodné věnovat zvýšenou pozornost projevení se diabetu 2. typu jako možnému prvotnímu symptomu, k časnému záchytu asymptomaticky probíhající malignitě slinivky. Záchyt u rizikových pacientů by mohl zvýšit možnost užití radikálního chirurgického zákroku a prodloužit tak přežívání pacientů (Horáková, Kollárová, Pastucha, Skřejpková, Janout, 2010, online).

Diabetes mellitus II. typu je nejčastěji se vyskytující formou diabetu. Spočívá v inzulinorezistenci, spolu s funkční poruchou β-buněk slinivky břišní. Prvotním stanovením bývá přítomnost glukózy v moči a vyšší ztráty vody, s následnou dehydratací (Navrátil, 2008, s. 315).

2.3.1 Léčba diabetu 2. typu

Hlavní léčebnou složkou je režimové opatření, tedy přísná dieta, snížením hmotnosti nemocného a zvýšením fyzické aktivity. Řada pacientů proto zůstává jen na těchto režimových opatřeních. U pacientů, kde režimová opatření nezabírají, podáváme antidiabetika. Ta snižují inzulinorezistenci a některá zvyšují sekreci inzulinu (Haluzík, 2011, s. 26-29).

2.4 Hereditární pankreatitida

Podobně jako cystická onemocnění, lze zařadit i hereditární pankreatitidu mezi prekancerózy. Dnes představuje 1-2 % všech zánětlivých onemocnění slinivky břišní. V podstatě lze říci, že se jedná o autosomálně dominantně vázané onemocnění s 80 % penetrací, podmíněné defektem genu pro trypsinogen. Gen je přítomen na chromozomu 7q35. Pacienti disponující touto genovou lézí, mají 40 – 60x vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu. Mezi zajímavosti tohoto onemocnění patří vykazování epigenetických rysů dědičnosti. Pokud pochází mutovaná alela od otce, zvyšuje se riziko až na 70 % (Zavoral, 2005, s. 34-35).

3 RADIOTERAPIE

3.1 Historie radioterapie

Konec 19. století byl pro radioterapii velice přínosný, neboť byly učiněny hned 3 významné objevy. Prvním významným objevem byl objev RTG záření W. C. Röntgenem v roce 1895, následovaný objevem přirozené radioaktivity Henry Becquerelem v roce 1896. Na ně navazuje objev polonia a izolování rádia ze smolince manželským párem Pierrem Curie a Marii Curie Sklodowskou v roce 1898 (Klener, 2002, s. 123). Díky těmto objevům se již v první polovině 20. století mohla rozvíjet röntgenoterapie. V počátku se využívala k léčbě pouze nenádorových onemocnění, protože běžně dostupné přístroje neumožňovaly ozařovat hluboce uložená ložiska. Až s nástupem kobaltových ozařovačů v roce 1951 se začala radioterapie využívat k ozařování zhoubných nádorů. V roce 1952 byl poprvé instalován lineární urychlovač, který je v dnešní době součástí každého radioterapeutického pracoviště (Hynková, 2012, s. 9).

V průběhu jednoho století dosáhla radioterapie velkého rozmachu a bylo díky ní vyléčeno velké množství onkologicky nemocných pacientů, u kterých se nedal provést chirurgický zákrok (Klener, 2002, s. 123). Obecně je radioterapie léčebná metoda, která k léčbě nádorových i nenádorových onemocnění využívá ionizující záření. Samotná radioterapie může být rozdělena do dvou skupin, a to podle cíle léčby nebo umístění zdroje záření. Podle cíle léčby dělíme na kurativní a paliativní. V případě umístění zdroje záření na teleradioterapii a brachyterapii. Paliativní léčba se snaží pacientovy co nejvíce zmírnit bolesti u pokročilých nádorů, kdežto kurativní léčba si klade za cíl úplné vyléčení pacienta. V případě dělení podle umístění zdroje ionizujícího záření, se jako teleradioterapie označuje metoda, u které se nachází zdroj mimo tělo pacienta. Brachyterapie využívá zářiče, které se umisťují přímo do nádoru nebo lůžka nádoru (Klener, 2002, s. 134).

3.2 Přístroje užívané v radioterapii

Jak již bylo zmíněno, radioterapie využívá specifických účinků ionizujícího záření pro léčbu nádorových i nenádorových onemocnění. Tomu musí odpovídat i daný přístroj. Jako zdroj ionizujícího záření může být radioaktivní látka, nebo přístroj generující toto záření. Hlavním požadavkem na takovýto přístroj je reprodukovatelnost aplikované dávky, přesnost aplikace, a především ochrana personálu a pacientů (Dorotík, 2010, s. 6). Samotné přístroje se dají rozdělit na radioizotopové, využívající jako zdroj záření izotop, a na urychlovače nabitých částic (Klener, 2002, s. 134-135).

3.3 Radioizotopové ozařovače

Zdrojem záření je izotop, který emituje většinou smíšené beta a gama záření o energiích gama od 0,66 MeV až po 1,66 MeV. V případě radia (^{226}Ra) může být energie gama záření až 2,20 MeV, ale z důvodů velkých rizik se již nepoužívá. Mezi nejčastěji používané izotopy se řadí kobalt, cesium a iridium (^{60}Co, ^{137}Cs a ^{192}Ir) (Klener, 2002, s. 135).

3.3.1 Leksellův gama nůž

Izotopem je v tomto případě kobalt. V hlavici přístroje je uloženo 192 zdrojů ^{60}Co. Zdroje jsou hermeticky uzavřeny a rozmístěny v 5 řadách po obvodu jednotky. Každý takto rozmístěný zdroj obsahuje 12-20 válcových pelet ^{60}Co. Záření je usměrňováno pomocí třech různých kolimátorů. Dva jsou umístěny stacionárně a jeden ve výměnné kolimační helmici. Využívá se především k intrakraniálnímu ozáření, a to i v oblasti cervikální části páteře. Jeho uplatnění lze také nalézt ve stereotaktické radioterapii (Hynková, 2012, s. 105).

3.3.2 Kobaltový a cesiový ozařovač

V dnešní době již méně využívané ozařovače. Zdrojem může být opět ^{60}Co nebo ^{137}Cs. Zdroj ve tvaru válečku je uložen ve speciálním krytu, tvořeného wolframem a olovem, v ozařovací hlavici. Záření probíhá otočením a vysunutím zdroje z krytu hlavice nad výstupním otvorem. Svazek je kolimován dvěma páry clon. Kobaltové ozařovače jsou používány v určitých případech paliativního ozařování (Hynková, 2012, s. 105). Cesiové ozařovače se již v České republice nepoužívají.

3.4 Urychlovače nabitých částic

Urychlovače obecně slouží k urychlení nabitých částic po lineární nebo kruhové dráze. Podle typu urychlované částice získáváme i dané záření. Nejběžněji používaným urychlovačem je lineární urychlovač. Mezi urychlovače těžkých částic se řadí protonový urychlovač (Hynková, 2012, s. 103).

3.4.1 Vysokofrekvenční lineární urychlovač

Je nejvíce rozšířeným přístrojem určeným pro zevní radioterapii. Princip spočívá v urychlení nabitých částic, v tomto případě elektronů, po lineární dráze. K urychlení dochází pomocí elektrického a magnetického pole, kdy se kladně nabitá částice přiblíží k záporně nabité elektrodě a po projití částice elektrodou dojde k přepólování ostatních elektrod (Hynková, 2012, s. 103). Vzniká tak nosná vlna, ze které dále vzniká buď postupná nebo stojatá vlna. Postupná vlna vzniká ve speciálně tvarovaných rezonančních dutinách, které zabraňují, aby fázová rychlost vlny přesáhla rychlost světla. Stojatá vlna projde po urychlovací dráze a na

konci se odrazí zpět. Takto odražená vlna, nyní již stojatá vlna, má dvojnásobnou amplitudu, a tedy i vyšší energii (Dorotík, 2010, s. 35-42).

Takto urychlené elektrony jsou dopadem na terčík zabrzděny, za vzniku příslušného fotonového záření. Tvarování fotonového svazku probíhá v hlavici urychlovače za pomoci systému vykrývacích clon (kolimátorů).

Užití lineárního urychlovače je pro radioterapii velice přínosné, neboť dokáže produkovat svazek o vysoké energii fotonů od 6 MeV až po 20 MeV. Ten lépe proniká do cílového objemu uloženého ve větší hloubce (Hynková, 2012, s. 103-104).

3.4.2 Cyberknife

Robotický ozařovač zvaný cyberknife je lineární urychlovač s energií 6 MeV, umístěným v robotickém rameni. Svazek záření je tvarován kruhovými nebo lamelovými kolimátory. Systém musí obsahovat dva rentgenové snímače, umístěné u stropu a detektory zabudované v podlaze, pod robotickým lůžkem pacienta. Ozařování je řízeno průběžnými snímky, které kontrolují pozici nádoru. Pokud by došlo k vychýlení, vyhodnocovací počítačový systém, který řídí robotické rameno, přeruší ozařování a následně upraví lůžko pacienta a polohu ramene. Systém také dokáže snímat dýchací pohyby, to přispívá k větší přesnosti při ozařování. Cyberknife se používá při ozařování extrakraniální a intrakraniální radiochirurgie (Hynková, 2012, s. 104).

4 TECHNIKY UŽÍVANÉ V RADIOTERAPII

4.1 IGRT – obrazem řízená radioterapie

Využívá tří možností zobrazování ke kontrole polohy pacienta před ozařováním. Tato technika zajistí případné odchylky a poskytne aktuální anatomické informace. Mezi techniky IGRT se řadí portálové snímky (EPID), OBI systém nebo cone-beam CT (kilovoltážní CT).

1) Portálové snímky (elektronický portálový zobrazovací systém – EPID)
   K vytvoření snímku se využívají fotony o nižší energii, generované přímo z hlavice urychlovače. Naproti hlavici se vysune detektor, panel z amorfního křemíku nebo selenu, který zaznamená dopadající fotony. Ty jsou převedeny na elektrický signál a počítačem vyhodnoceny. K prostorovému zobrazení jsou vytvořeny dva na sebe kolmé snímky.
2) OBI systém (on-board imager)
   Princip je dosti podobný jako v případě EPIDu. Vytvoří se na sebe dva kolmé snímky. Rozdíl spočívá v tom, že na rameni urychlovače je nainstalované přídatné rentgenové zařízení a naproti němu výsuvný flat panel s amorfním křemíkem. Výhodou OBI systému je, že verifikační snímky mají vyšší kontrast a rozlišení.
3) Cone-beam CT
   Kilovoltážní CT s kuželovitým svazkem využívá přídatné rentgenové zařízení s flat panelem. Při jedné rotaci gantry jsou vytvořeny stovky projekcí. Z projekcí je zrekonstruován CT obraz. Výhodou je možnost zobrazení měkkých tkání a možnost přesnějšího nastavení pacienta, např. při ozařování ca prostaty.

Veškeré získané obrazy pomocí IGRT jsou porovnány se snímky při vyšetření, nebo nastavení pacienta na simulátoru. Díky tomu jsou zamezeny případné větší chyby v nastavení pacienta a je možno provést automatickou korekci (Šlampa, 2014, s. 27-28).

4.2 3D – konformní radioterapie

Dokáže přizpůsobit ozařovaný objem nepravidelnému 3D tvaru plánovaného cílového objemu. Tato ozařovací technika využívá zobrazování pomocí CT nebo MR, kde vznikají trojrozměrné snímky, a dokáže se spojit s 3D plánovacími systémy. Následně je pole vytvarováno pomocí bloků nebo vícelamelovými MLC kolimátory. To umožní zmenšení bezpečnostního lemu (PTV), a tím setří okolní tkáně. Zároveň umožňuje navýšení dávky v cílovém objemu.

3D – konformní radioterapii je možné nahradit 4D – konformní radioterapií. Ta spočívá v tom, že bere v úvahu změny cílového objemu v čase, tzn. bere v úvahu například dechové pohyby.

Dechové pohyby jsou synchronizovány se zářením pomocí systému respiratory gating. Údaje se získávají při vyšetření CT a jsou přeneseny do plánování. Při samotném ozařování pak dochází k záření jen v určitém dechovém úseku, mimo něj je záření přerušeno. Díky tomu je šetřena zdravá tkáň. Využívá se především při ozařování plic nebo karcinomu pravého prsu (Hynková, 2012, s. 39).

4.3 IMRT – ozařování s modulovanou intenzitou svazku záření

Jedná se o vyspělejší způsob ozařování, než je 3D – konformní radioterapie. Svazek záření se přizpůsobí tvaru ozařovaného objemu a zároveň je přizpůsobena i intenzita svazku záření. Svazek se moduluje nejčastěji pomocí MLC (multi-leaf) kolimátorů. Modulace svazku probíhá dvojím způsobem. První způsob (sliding window) je, že lamely průběžně mění svoji pozici během samotného ozařování. Ve druhém případě (step and shoot), lamely zaujímají požadovanou pozici, když je svazek záření vypnut. Až po dosažení daného tvaru se spustí samotné záření (Hynková, 2012, s. 40).

4.4 VMAT – objemově modulovaná pohybová terapie

Objemově modulovaná pohybová radioterapie (VMAT) je pokročilejší formou IMRT než metoda „sliding windows“. Objemově modulovaná pohybová radioterapie využívá také pohybu lamel během záření příslušného svazku a zároveň dochází k otáčení hlavice (odpovídá pohybové terapii), navíc současně mění dávkový příkon záření. Díky technice VMAT lze dosáhnout konformního ozáření nádoru potřebnou dávkou za současného zkrácení času. Tato technika má výhodu, že je při ní maximálně šetřena zdravá tkáň a díky její rychlosti se snižuje riziko pohybu pacienta, které zapříčiňují pohybové nepřesnosti v ozařování (Šlampa. 2016, online).

4.5 Tomoterapie

Tomoterapie je zvláštní formou IMRT. Provádí se na speciálním přístroji, který připomíná klasické spirální CT. Přístroj obsahuje nejen kilovoltážní zdroj záření, užívaný pro 3D zobrazení před vlastním zahájením záření, ale také zdroj megalovoltážní. Megavoltážním zdrojem je lineární urychlovač, který rotuje po spirále a umožňuje ozáření z příslušných poloh v jednotlivých řezech (Šlampa, 2007, s. 417).

4.6 Stereotaktické ozařování

Určuje se přesná prostorová lokalizace cílového objemu, za současného prudkého spádu dávky do cílového objemu, pomocí trojrozměrného zobrazovacího systému (MR nebo CT) bez další kontroly. Stereotaktické ozařování bylo inspirováno navigačním systémem používaným při neurochirurgických výkonech. Díky vysoké přesnosti je možné aplikovat vysoké dávky do cílového objemu, za současného prudkého spádu dávky za hranicí cílového objemu pro šetření okolních tkání. Stereotaktické ozařování se dá rozdělit na intrakraniální (především nádory CNS) a na extrakraniální stereotaktickou radioterapii, která se využívá v léčbě karcinomu pankreatu (Hynková, 2012, s. 41).

4.6.1 Extrakraniální stereotaktická radioterapie

Jak již bylo popsáno výše, využívá se k dodání vysoké dávky záření, s vysokou přesností a v menším počtu frakcí (1-5). Díky modernímu vybavení radioterapeutických pracovišť, se tato metoda dále rozvíjí. Je součástí již novějších lineárních urychlovačů. Podmínkou je obrazová navigace a výhodou je i možnost dechové synchronizace. Z popisu vyplývá, že extrakraniální stereotaktická radioterapie je vhodná pro ložiska nádorů v těsné blízkosti radiosenzitivních orgánů (např. jater, tenkého střeva), nebo nádorů ozářených již dříve. Do cílového ložiska je aplikována dávka až v řádech desítek grayů, např. 1x 10-30 Gy, 5x 11-12 Gy nebo 3x 18-20 Gy (Šlampa, 2016, online).

4.7 Frakcionační režimy

Aby se zamezilo repopulaci nádorových buněk, ale zároveň bylo umožněno se zdravým buňkám zregenerovat, jsou celkové dávky záření rozděleny na určitý počet frakcí. Dávka je tak rozložená v čase, a tím se šetří okolní zdravé tkáně a omezí se nežádoucí účinky. Existuje několik způsobů frakcionačních režimů. Základními režimy jsou normofrakcionace, hypofrakcionace a hyperfrakcionace.

4.7.1 Konvenční frakcionace (normofrakcionace)

Základem je ozařování 5 dnů v týdnu dávkou 1,8-2 Gy za den, maximálně 10 Gy za týden. Celková dávka tak činí 60-70 Gy.

4.7.2 Hypofrakcionace

Spočívá v aplikaci vyšší dávky na den, při současném snížení celkové dávky. Využívá se především při paliativním ozařování.

4.7.3 Hyperfrakcionace

Aplikuje se jednotlivě menší dávka záření vícekrát denně, většinou 2x za den. Významně se tím chrání zdravé tkáně ve smyslu pozdních změn, ale zvyšují se akutní změny. Časové rozmezí mezi jednotlivými dávkami je minimálně 6 hodin (Klener, 2002, s. 137).

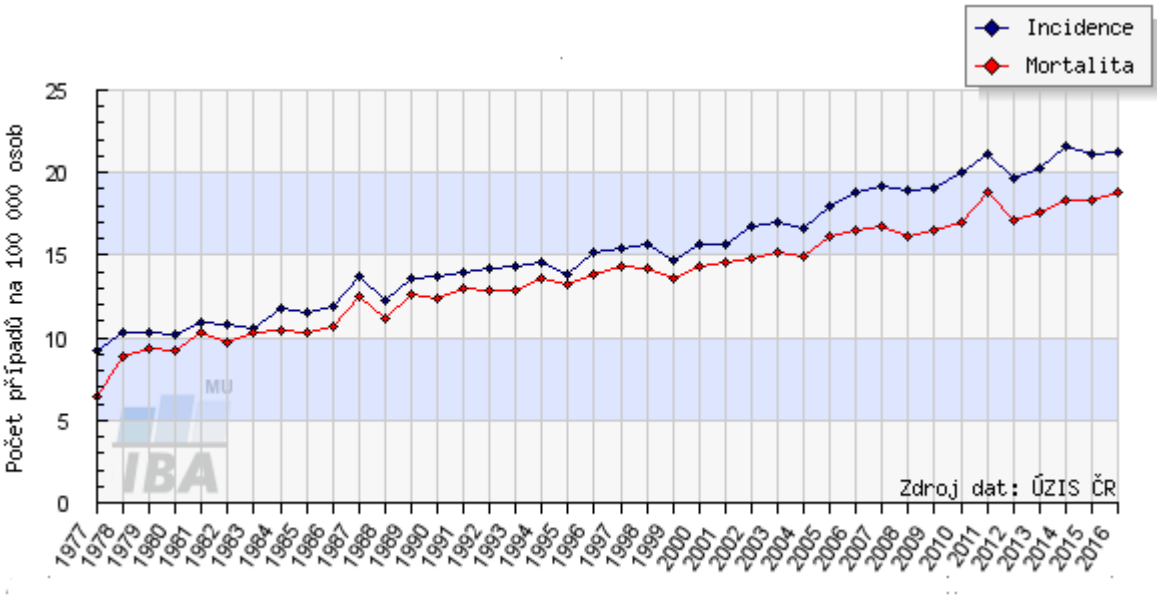
5 KARCINOM PANKREATU

Karcinom pankreatu, i přes veškerý pokrok, patří mezi nejzhoubnější onemocnění. Incidence onemocnění spíše vzrůstá a morbidita je takřka shodná s mortalitou (Rak, Pospíšil, 2016, online).

Pankreatické nádory se dělí podle toho, z jaké části pankreatu vycházejí. Dělí se na exokrinní a endokrinní nádory. Primární nádory vychází z exokrinní části, z endokrinní spíše vzácně (Klener, 2002, s. 429).

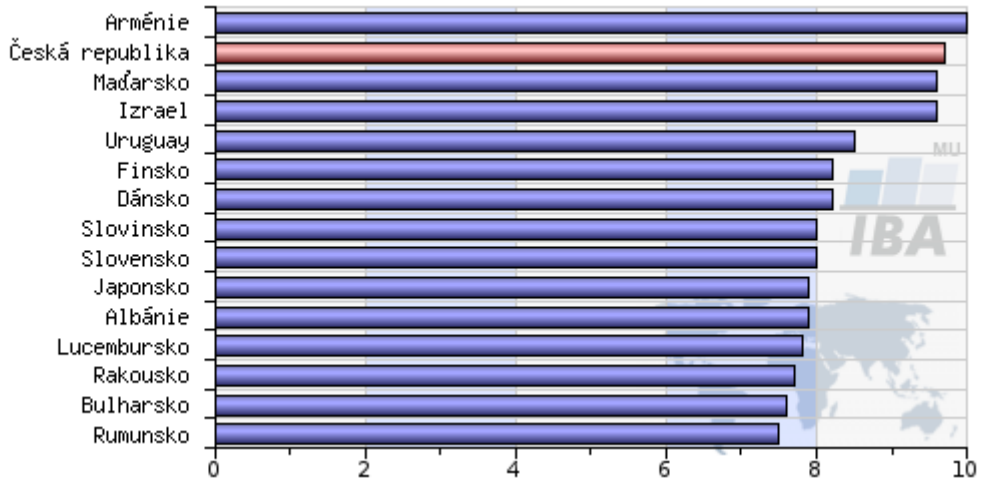
5.1 Epidemiologie

V posledních letech incidence karcinomu slinivky břišní stoupá. Jsou hlášeny nové případy zejména ve věkových kategoriích nad 50 let v mužské populaci (Novotný, 2016, s. 214). Nejvyšší incidence je hlášena v zemích střední Evropy, Českou republiku nevyjímaje, Arménii a Izrael. Celkový medián přežití, u primárních tumorů, se bohužel bohybuje v řádu měsíců než let (Büchler, 2017, s. 56).



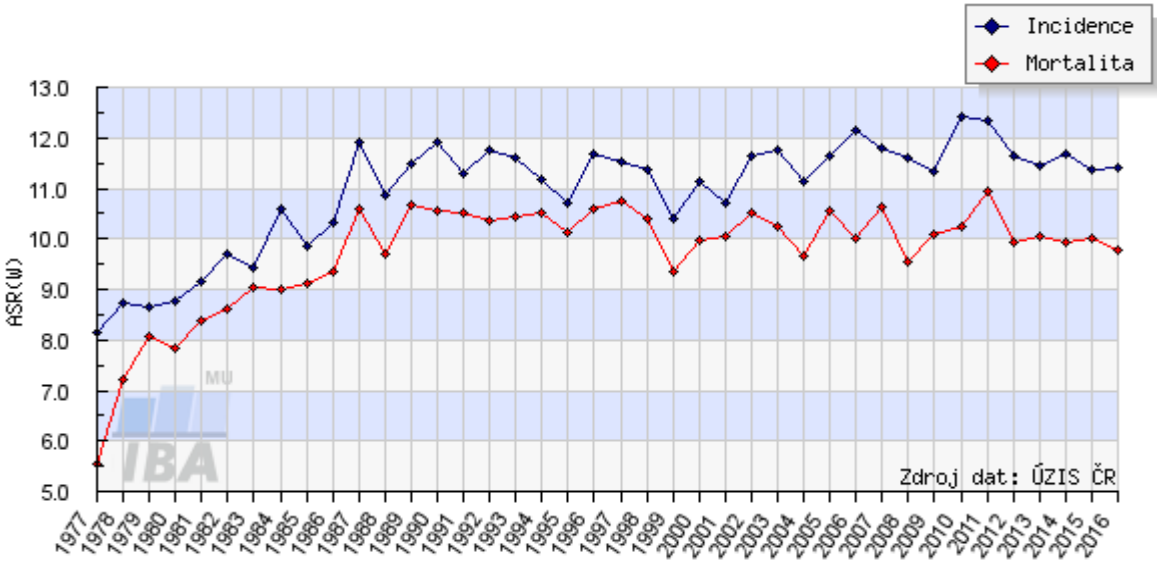
Obrázek 1 Vývoj prevalence karcinomu pankreatu v čase pro ČR (Dušek a kol., 2007, online)

Z grafu (obrázek 1) je patrné, že od roku 1977 incidence neustále stoupá. Mortalita je jen o něco málo nižší než incidence.



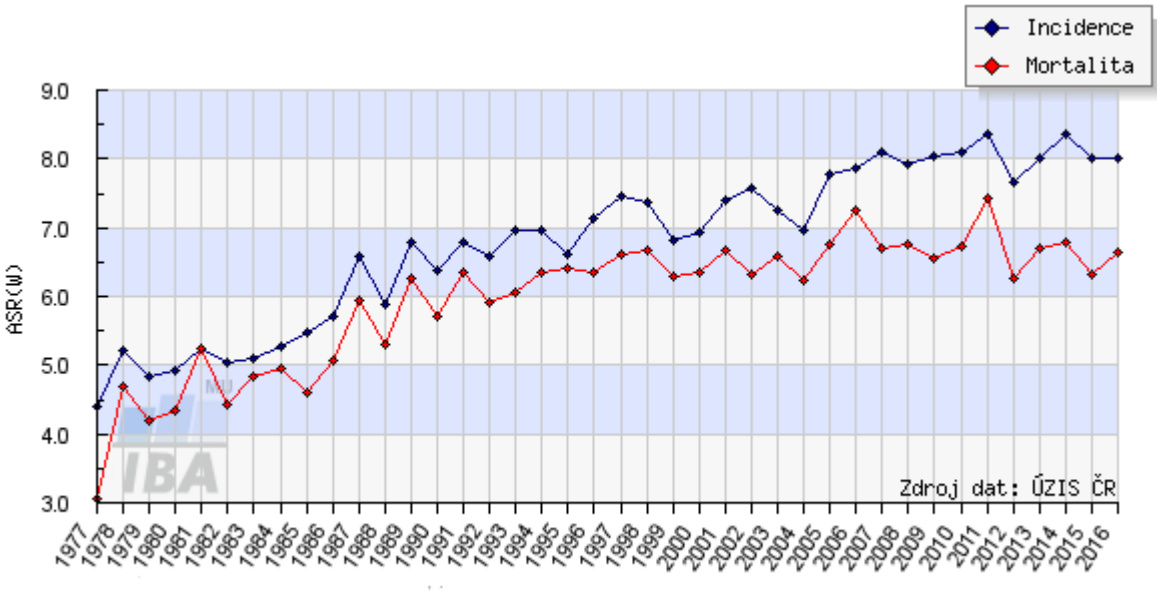
Obrázek 2 Srovnání incidence v ČR ve světě (Dušek a kol., 2007, online)

Ve srovnání incidence ve světě (obrázek 2), je Česká republika na 2. místě. První místo zaujímá Japonsko, dále na třetím místě se shodnou incidencí se umístilo Finsko a Maďarsko. Nejnižší výskyt karcinomu slinivky břišní je zaznamenán v Arménii a Švýcarsku.



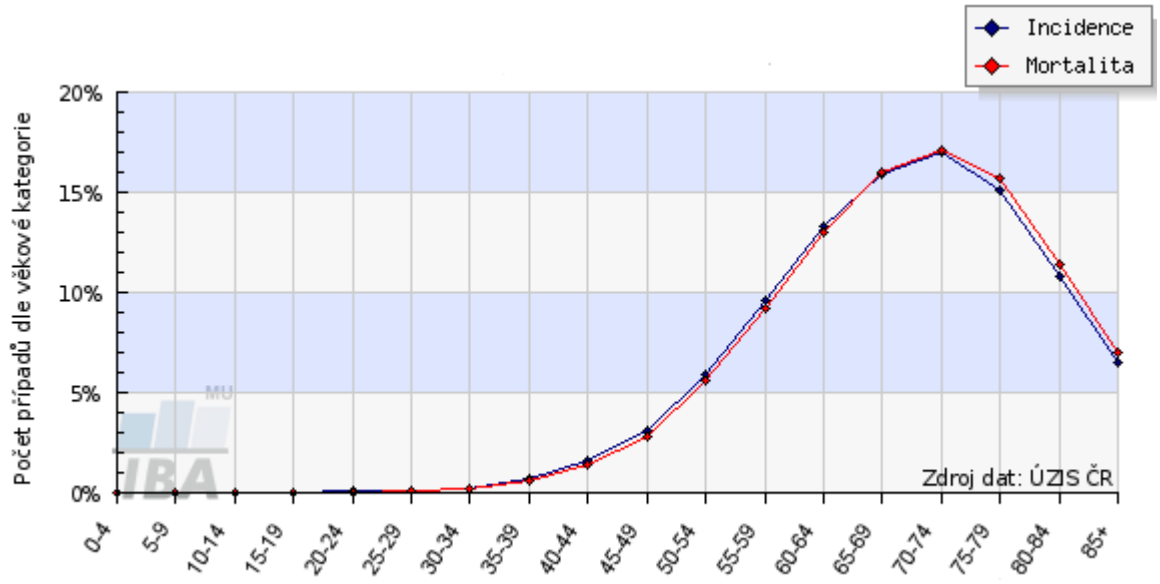
Obrázek 3 Vývoj prevalence karcinomu slinivky břišní u mužů v čase (Dušek a kol., 2007, online)

Graf (obrázek 3) ukazuje vysokou incidenci i mortalitu u můžu, která od roku 1977 neustále stoupá do roku 2011. Po roce 2012 byl zaznamenán menší pokles incidence.



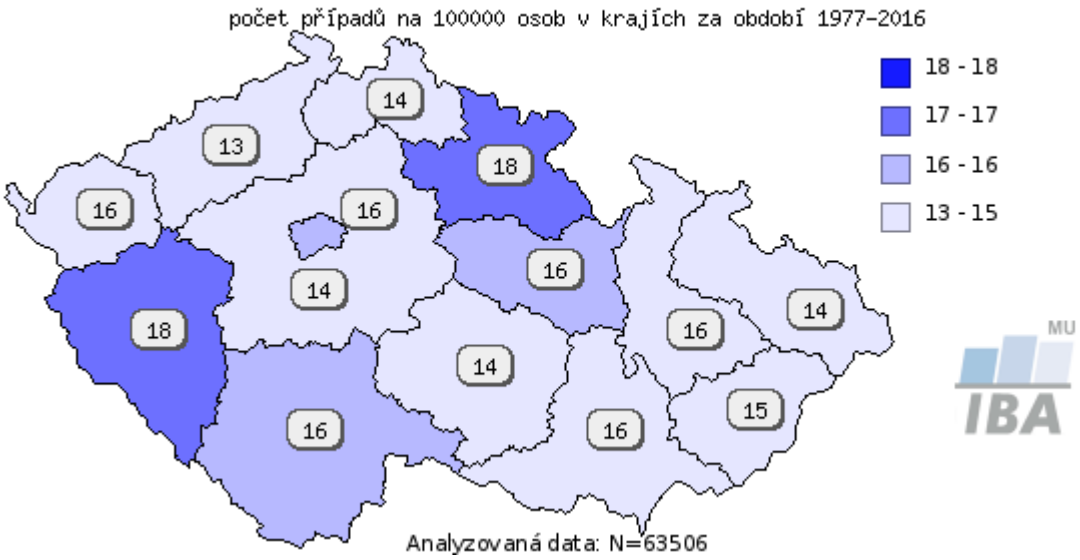
Obrázek 4 Vývoj prevalence karcinomu slinivky břišní u žen v čase (Dušek a kol, 2007, online)

Jak je patrné z grafu (obrázek 4) ukazuje nižší výskyt karcinomu slinivky břišní u žen, než je tomu u mužů. Nejvyšší incidence u žen je zaznamenána v roce 2012, stejně jako v roce 2015.



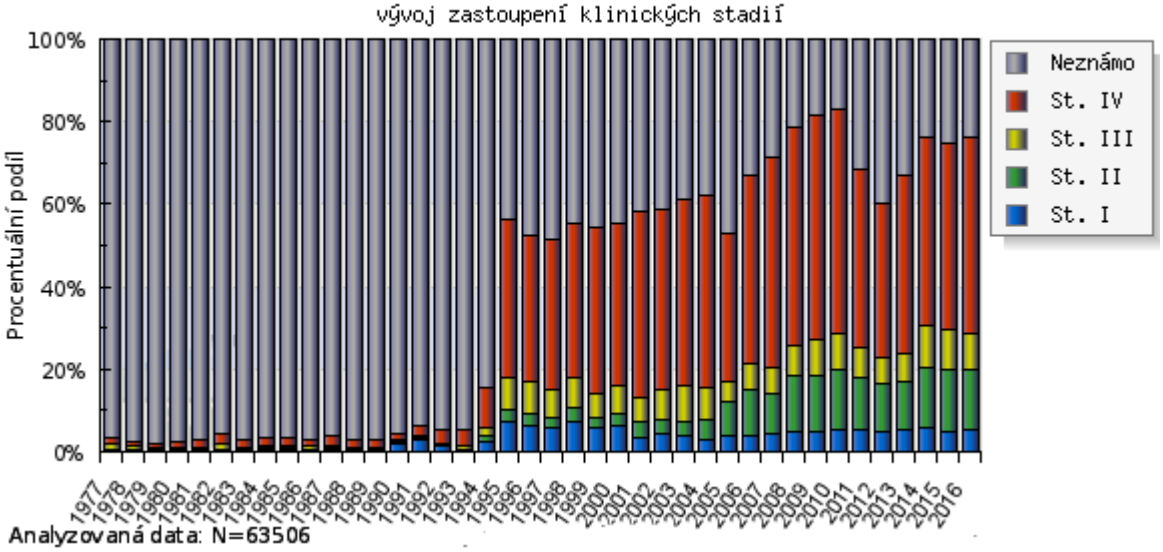
Obrázek 5 Věková struktura pacientů karcinomu slinivky břišní u žen v čase (Dušek a kol, 2007, online)

Graf (obrázek 5) znázorňuje nejvyšší výskyt karcinomu slinivky břišní u žen v rozmezí 70-75 let.



Obrázek 6 Incidence karcinomu slinivky břišní podle krajů v čase (Dušek a kol, 2007, online)

Z obrázku 6 vyplývá nejvyšší absolutní incidence v ČR v Plzeňském a Královéhradeckém kraji.



Obrázek 7 Vývoj zastoupení klinických stádií v ČR v čase (Dušek a kol, 2007, online)

Nejvyšší počet pacientů s karcinomy slinivky břišní je bohužel zachycen ve stádiu IV (obrázek 7).

5.2 Klinické příznaky

Karcinom pankreatu, pokud se nachází v hlavě nebo těle pankreatu, bývá velmi dlouhou dobu zcela bez příznaků. Až v případě, kdy se začnou projevovat příznaky, bývá velmi často většího rozměru a infiltruje okolní tkáně.

Příznaky jsou značně nespecifické, počínají nechutenstvím, únavou a hubnutím. Mohou se objevit bolesti v epigastriu, vedoucí až do zad. Pacienti jsou nuceni zaujmout úlevovou polohu v předklonu, aby uvolnili tlak, který působí tumor na okolní struktury, nejčastěji na plexus coeliacus a mesentericus. Zhruba v 70 % případů se objeví obstrukční ikterus (Novotný, 2016, s. 216).

Podle retrospektivní studie, která zkoumala výskyt diabetu II. typu, u pacientů s karcinomem pankreatu, je diabetes mellitus II. typu častěji diagnostikován před samotnou diagnózou karcinomu pankreatu. Diabetes tak může být prvním symptomem (Trna, 2012, online).

5.3 Diagnostika karcinomu pankreatu

Na prvním místě, kdy pacient přichází s obtížemi, je fyzikální vyšetření (Šlampa, 2014, s. 114). Malý význam má laboratorní vyšetření (Zavoral, 2005, s. 101). Jako prvním průkaznějším vyšetřením je ultrasonografie, kde se tumor zobrazí jako nehomogenní hypoechogenní masa. Na základě tohoto zjištění, je pacient odeslán na průkaznější laboratorní testy, zaměřené především na biochemické vyšetření pro stanovení markerů CEA (karcinoembryonální antigen) a CA 19-9 (Klener, 2002, s. 430).

Ze zobrazovacích metod patří mezi základní vyšetření počítačová tomografie, která může být doplněna i magnetickou rezonancí. Vyšetření pomocí CT se především využívá k posouzení operability nádoru, jeho lokalizace a možné metastatické postižení jater a rozsah infiltrace tumoru do okolí. Velmi důležitou roli pro stanovení povahy tumoru a lokalizaci metastáz je vyšetření pomocí PET nebo hybridního přístroje PET/CT, s aplikaci radiofarmaka ^{18}FDG intravenózně (Novotný, 2016, s. 217-218).

5.4 Hlavní zobrazovací metody

5.4.1 Ultrasonografie

Jedná se o jednu z nejčastějších metod zobrazování při onemocnění pankreatu. Při navádění pomocí ultrasonografie mohou být prováděny intervenční výkony. Provádí se především odběr materiálu aspirací či biopsií k cytologickému a histologickému vyšetření. Díky možnosti odebrání vzorku lze určit povahu patologického ložiska. Ultrasonografie má ovšem jednu hlavní nevýhodu, a to především omezení zobrazování u obézních pacientů (Seidl, 2012, s. 183-184). V některých případech je zobrazení pankreatu pomocí ultrasonografie zcela nemožné, kvůli překrytí střevními kličkami naplněnými vzduchem (Heřman, 2014, s. 149). Pro získání většího rozlišení a zamezení rušení plynem, lze využít endoskopickou ultrasonografii (EUS) (Kala, 2009, s. 39).

5.4.2 Počítačová tomografie

Zobrazování pomocí výpočetní tomografie patří mezi základní zobrazovací metody, většinou doplňuje ultrasonografické vyšetření. Na rozdíl od ultrasonografie má mnoho výhod, především lepší prostorovou orientaci a možnost určení charakteru tkáně pomocí denzního čísla, a tím odlišit nádorovou tkáň od cysty nebo abscesu apod. (Zavoral, 2005, s. 34).

Před vyšetřením, pro odlišení střevních kliček je možné podat per os kontrastní látku (Seidl, 2012, s. 183), nebo provedení nativně s podáním kontrastní látky intravenózně (Kala, 2009, s. 38).

5.4.3 Magnetická rezonance

Další významnou zobrazovací metodou je magnetická rezonance. Zobrazování pomocí MR bývá daleko přesnější než CT. Magnetická rezonance dokáže daleko přesněji zobrazit i drobná patologická ložiska. Jednou z výhod je i možnost provedení MRCP (magneticko rezonanční cholangiopankreatografie). MRCP je schopno zobrazit i zúžené části choledochu a nerozšířený pankreatický vývod. Na rozdíl od ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie) je MRCP neinvazivní metodou (Zavoral, 2005, s. 107-108).

5.4.4 Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie

Jak již bylo zmíněno, ERCP je invazivní metoda zobrazování slinivky břišní. Pacientovy je ústy zaveden endoskop až do duodena, kde je ústí žlučových cest a vývodu slinivky břišní. Vývod se pomocí endoskopu kanyluje a následně je podána kontrastní látka přímo do vývodu pankreatu. Vývod je následně pomocí skiaskopického přístroje zobrazen (Seidl, 2012, s. 178). Při ERCP je možné provést odběr vzorků i případné terapeutické výkony, např. zavedení stentu ke zprůchodnění žlučových cest (Zavoral, 2005, s. 112).

5.5 Prognostické faktory

Základními faktory pro stanovení prognózy jsou, operabilnost nádoru, v jakém stádiu onemocnění se pacient nachází, a především celkový stav nemocného. V případě mutace onkogenu KRAS je prognóza spojována s horším přežitím nemocného (Novotný, 2016, s. 216).

Vzhledem k častému výskytu neoperabilního nádoru, je značně obtížné použít klasickou TNM klasifikace, avšak byla stanovena určitá kritéria.

5.5.1 TNM klasifikace

K určení léčebné strategie, je nutností znát anatomický rozsah nádoru tzv. staging. Pokročilost nádoru značně ovlivňuje léčbu daného nádoru. TNM klasifikace pomáhá určit stádium onemocnění. Jedná se o mezinárodně uznávanou klasifikaci, jejímž principem je popis nádoru. TNM je zkratka, kde T značí velikost tumoru, N je noduli a označuje postižení uzlin, a nakonec M značí metastázy. Tato klasifikace má 2 základní formy, klinickou a patologickou. Klinická forma (předléčebná, cTNM), základem jsou data získaná z klinického vyšetření. Patologická (pooperační, pTNM), vychází z nálezů získaných při operaci. Dochází k hodnocení postižení regionálních uzlin, tudíž je tato klasifikace přesnější (Hynková, 2012, s. 13).

Tabulka 1 TNM klasifikace – karcinom pankreatu (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2017, online)

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis[1]	karcinom *in situ*
T1 T1a T1b T1c	nádor o velikosti do 2 cm včetně v největším rozměru nádor o velikosti do 0,5 cm včetně v největším rozměru nádor větší než 0,5 cm, do 1 cm včetně v největším rozměru nádor větší než 1 cm, do 2 cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 4 cm v největším rozměru
T4	nádor postihuje truncus coeliacus, a. mesenterica superior a/nebo společnou jaterní tepnu (a. hepatica communis)

N – Regionální mízní uzliny[2]

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny peripankreatické (horní – nad hlavou a tělem; dolní – pod hlavou a tělem; přední – přední pankreatikoduodenální, pylorické pro nádory hlavy pankreatu, horní mezenterické; zadní – zadní pankreatikoduodenální, kolem choledochu, horní

[1] Tis zahrnuje rovněž pankreatickou intraepiteální neoplazii st III (PanIN III)
[2] Standardně by mělo být v případě radikálního chirurgického výkonu vyšetřeno 10 a více mízních uzlin

mezenterické; lienální – v hilu sleziny, kolem kaudy pankreatu pro nádory těla a kaudy pankreatu; coeliacké pro nádory hlavy pankreatu) (Vošmik, 2019, s 3).

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve 4 a více regionálních mízních uzlinách

M – vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 12 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0 (Vošmik, 2019, s 3).

Tabulka 2 Rozdělení do stádií (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2017, online).

Staduim 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	jakékoli N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoli N	M1

6 TYPY NÁDORŮ PANKREATU

Nádory pankreatu nejčastěji vycházejí z jeho exokrinní části, především z vývodů nebo z acinózních buněk. V případě endokrinní části pankreatu se jedná především o neuroendokrinní nádory vycházející z Langerhansových ostrůvků (Hlavsa, Man, Kala, 2008, online).

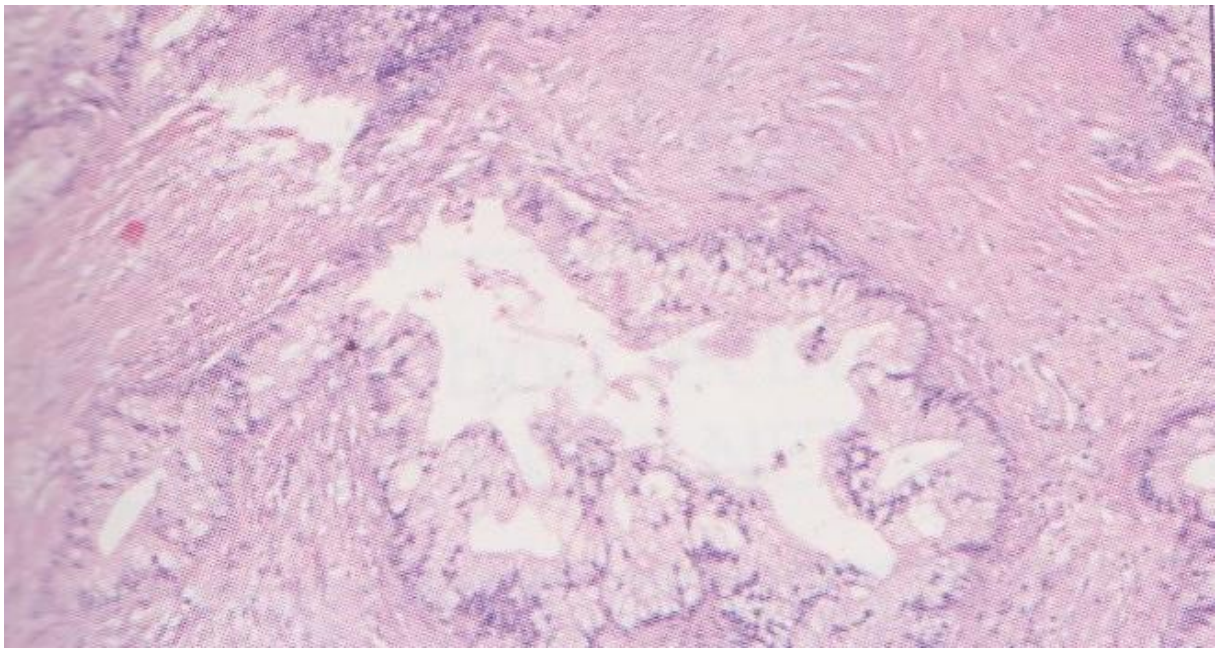
6.1 Histologie

Nádory pankreatu se rozdělují na exokrinní a endokrinní nádory. Nejčastěji se vyskytujícím tumorem z exokrinní části, je duktální adenokarcinom. Objevuje se až v 90 % případů (Zavoral, 2005, s. 39). Přibližně 5 % všech tumorů z endokrinní části je spojeno s autosomálně dominantním syndromem mnohočetné endokrinní neoplazie (Hynková, 2012, s. 148). Dalšími vyskytujícími se karcinomy jsou: karcinom z acinárních buněk, papilární karcinom, adenosquamosní karcinom, nediferencovaný karcinom, mucinosní karcinom, karcinom z velkých či malých buněk, smíšený typ, cystadenokarcinom, pancreatoblastom a papilárně-cystický karcinom (Kubáčková, 2015, s. 175-179).

6.2 Exokrinní tumory

6.2.1 Duktální adenokarcinom

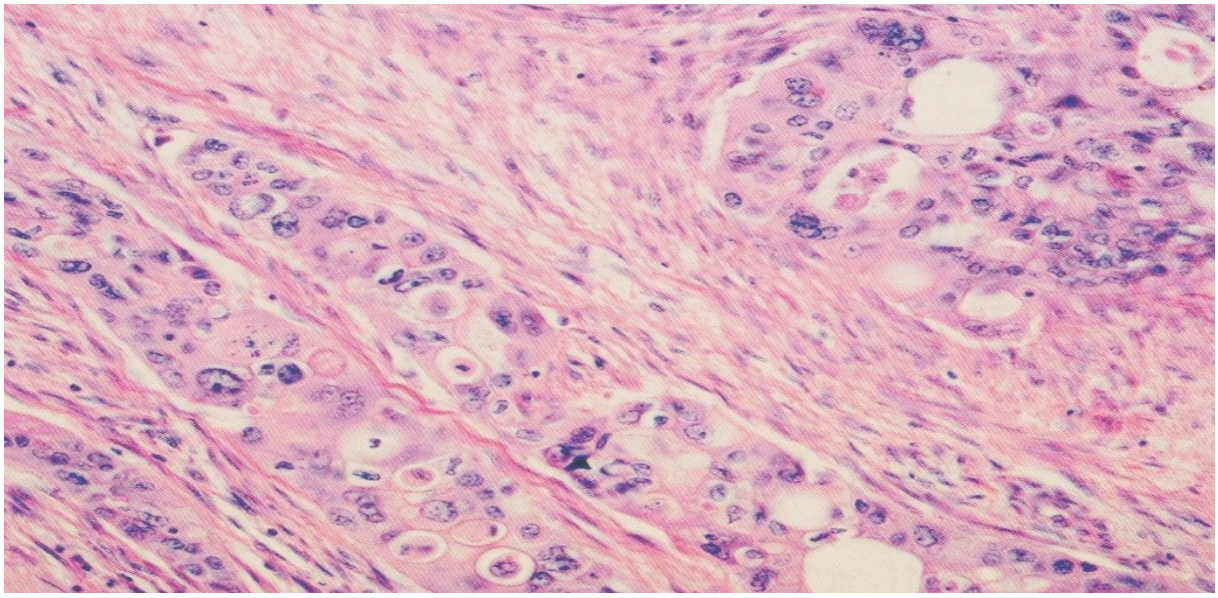
Duktální adenokarcinom značně často prorůstá do okolních tkání. Označuje se tedy jako infiltrativní nádor. Může ovšem také vznikat jako polypoidní intraduktální léze. Lokalizován je především v hlavě pankreatu, nebo se objevuje i v těle a kaudě pankreatu. Pokud je lokalizován v hlavě pankreatu, mívá značně špatnou prognózu, protože hlavou pankreatu prochází žlučovod. Při prorůstání tumoru dojde k utlačení žlučovodů a následné stagnaci žluči. U pacientů je pak projevem obstrukční ikterus. Až v 84 % případů metastazuje do regionálních mízních lymfatických uzlin. Dále metastazuje do jater, plic a nadledvin (Zavoral, 2005, s. 71-78).



Obrázek 8 Histologický preparát – dobře diferencovaný duktální adenokarcinom (Kala, 2009, s. 107)

6.2.2 Adenoskvamózní karcinom

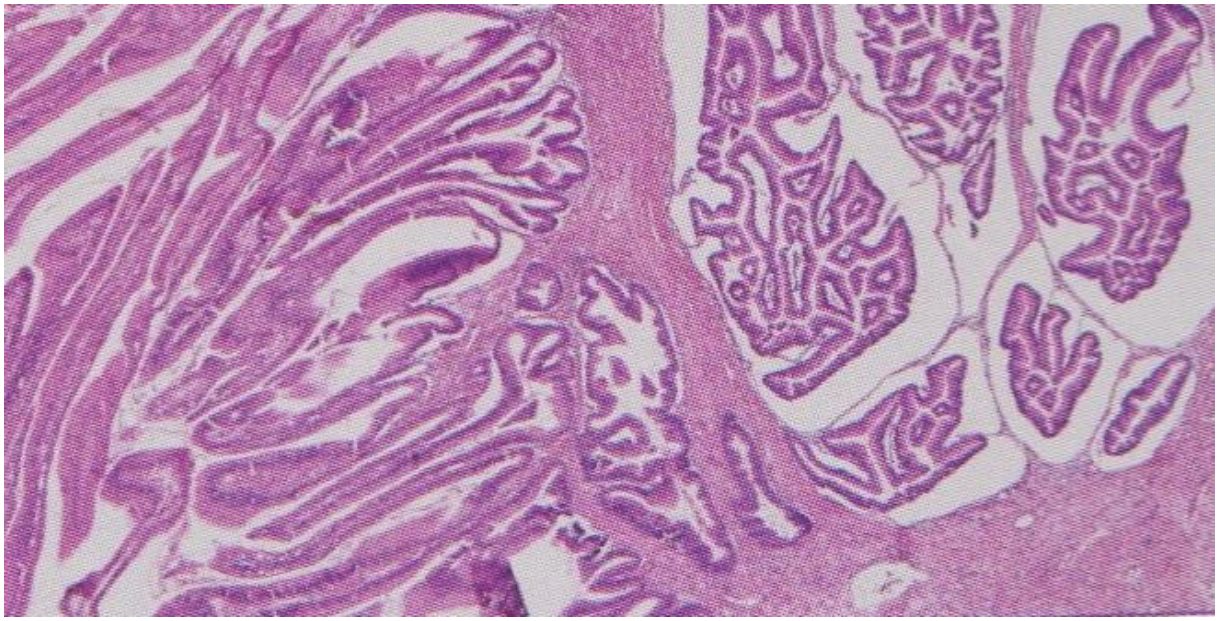
Jde především o variantu duktálního adenokarcinomu, s ložiskovým poškozením obsahující skvamózní složku, která je charakterizována dlaždicovými buňkami. Skvamózní složka může být dominantnější a představuje spíše dlaždicovou diferenciaci typického duktálního karcinomu (Zavoral, 2005, s. 79).



Obrázek 9 Histologický preparát – Adenoskvamózní karcinom (Zavoral, 2005, s. 79)

6.2.3 Mucinózní karcinom

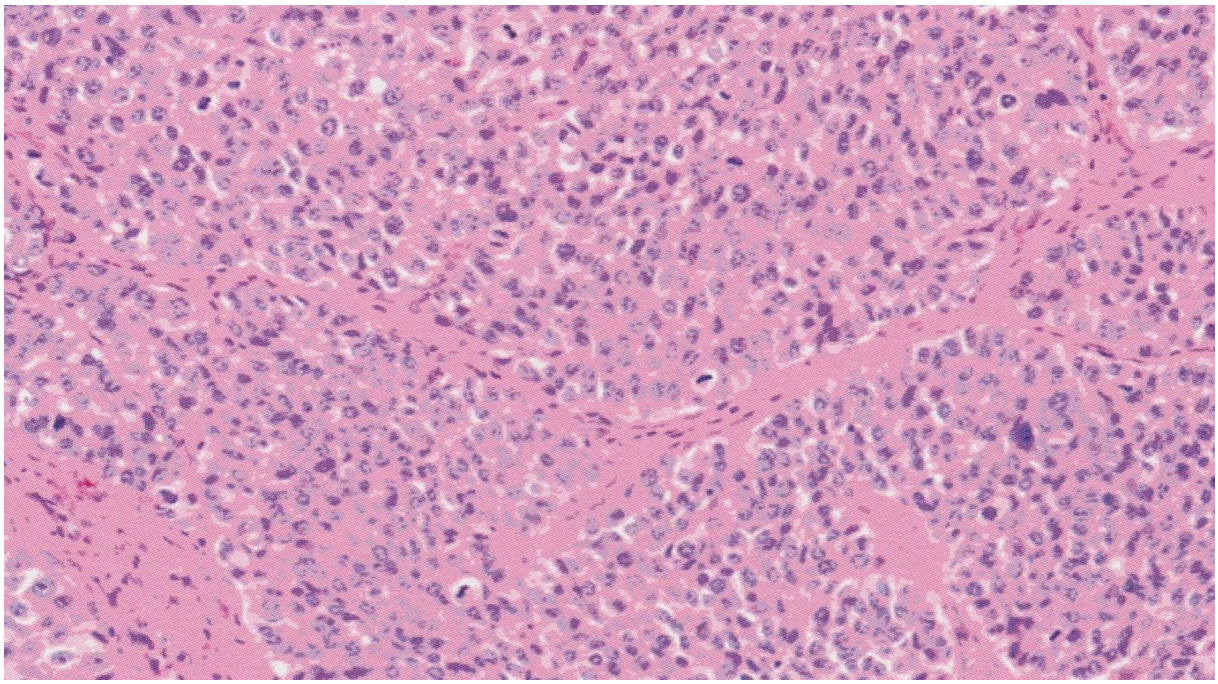
Karcinom v duktech může být složen z nahromaděného mucinu. Mucin obsahuje malé shluky nádorových buněk. Mimo nahromaděný mucin lze pozorovat značnou fibrotizaci tvořenou kolagenní vazivovou tkání. Mucinózní karcinomy mohou připomínat koloidní karcinomy prsu a trávicího ústrojí (Zavoral, 2005, s. 79).



Obrázek 10 Histologický preparát – Intraduktální papilární mucinózní karcinom pankreatu s invazivní komponentou (Kala, 2009, s. 112)

6.2.4 Karcinom z acinózních buněk

Představují asi 1 % výskytu všech nádorů pocházejících z exokrinní části pankreatu. Mohou být diagnostikovány u dětí a starších pacientů. Bývá diagnostikován až ve velice pozdním stádiu, kdy se již jedná o objemnou nádorovou masu s metastázami do jater, plic a lymfatických uzlin. Jsou to velké a ohraničené tumory s nekrotickou oblastí (Zavoral, 2005, s. 89).



Obrázek 11 Histologický preparát – charakteristické acinární uspořádání nádorových buněk (Zavoral, 2005, s. 88)

6.2.5 Pankreatoblastom

Jde o vzácně se vyskytující nádor, především dětského věku. Vzácné je i jeho metastatické šíření. Tumor bývá opouzdřen silným vazivem. Na řezu je viditelná žlutobílá lalůčkovitá tkáň s nekrotickými ložisky (Zavoral, 2005, s. 89).

6.3 Endokrinní tumory

Celková prognóza nádorů vycházejících z endokrinní části je lepší, než je tomu u exokrinních tumorů. Možnosti léčby jsou v tomto ohledu značně širší. Dají se rozdělit na nádory hormonálně funkční a nefunkční.

6.3.1 Inzulinom

Vychází z β-buněk Langerhansových ostrůvků produkujících inzulin. V případě, že se jedná o drobný solitární tumor, bývá chirurgický zákrok kurativní. K odstranění je možné využít radiofrekvenční ablaci. U inzulinomu je nařízena dieta, kdy jsou ze stravy vyloučeny jednoduché cukry (Sedláčková, 2016, s. 233-234).

6.3.2 Gastrinom (Zollingerův-Ellisonův syndorm)

Vzniká z G-buněk pankreatu a duodena. Gastrinom produkuje nadměrné množství gastrinu a je provázen extrémně kyselou žaludeční sekrecí. Typické jsou ulcerace hluboko v duodenu. Charakteristické jsou i metastázy do jater (Sedláčková, 2016, s. 235-236).

6.3.3 Glukagonom

Glukagonom už patří do řady velice vzácně se vyskytujících endokrinních nádorů pankreatu. Tumor pomalu vyrůstá z A-buněk pankreatu. Má charakteristické příznaky vyznačující se zvýšenou glykémií, zvýšeným katabolismem, nekroticky migrujícím erytémem a velice časnými metastázami do jater (Sedláčková, 2016, s. 236-237).

6.3.4 VIPom

Spočívá v nadprodukci vazoaktivního interstinálního peptidu. Způsobuje silné vodnaté průjmy, přezdívané pankreatická cholera. Léčba je komplikovanější z důvodu silné dehydratace a minerálového rozvratu organismu, způsobeného silnými průjmy (Sedláčková, 2016, s. 237).

7 PRINCIPY LÉČBY KARCINOMU PANKREATU

Základní potencionálně kurativní léčebnou metodou, zůstává i přes veškerý pokrok, chirurgická resekce pankreatu. Resekce je však možná u malého procenta nemocných, protože většina pacientů přichází s již inoperabilním tumorem. Léčbu karcinomu pankreatu lze rozdělit podle stádia onemocnění na časné stádium, lokálně pokročile a metastatické stádium (Novotný, 2016, s. 218-219).

7.1 Časné stádium karcinomu pankreatu

Časné stádium karcinomu pankreatu bývá odhaleno jen zřídka, neboť pacientům nepůsobí žádné potíže. Za časné stádium lze považovat nádor omezený pouze na žlázu, nebo se šíří mimo slinivku, ale nezasahuje do dalších orgánů či tepen. V tomto případě je indikována resekce tumoru a případné části pankreatu, ve které se tumor nachází. Pokud se tumor nachází v hlavě pankreatu v časném stádiu, provádí se hemipankreatoduodenektomie s resekcí žaludku. Tato technika se nazývá Whipplerova resekce. Základem operace je odstranění pravého oddílu slinivky břišní. K oddělení dojde v krčku pankreatu, tímto se zachová tělo i ocas slinivky. Dále se odstraní celý dvanáctník (duodenum), žlučník a jeho vývody a část žaludku. V případě, že se tumor nachází v levé části pankreatu, provádí se distální pankreatektomie (Novotný, 2016, s. 218-219).

Dále je indikována chemoterapie. Výsledky studie CONKO-001 uvádějí, že pacienti, kterým byl podáván adjuvantně gemcitabin mají vyšší míru přežití, a to až 22 měsíců. V případě radioterapie, uvádí Americká společnost pro klinickou onkologii (American society of clinical onkology), že využití radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) a stereotaktického ozařování, zlepšuje účinnost léčby a současně nezvyšuje toxicitu v organismu (Elarre, Kenneth, 2018, s 42-44).

7.2 Lokálně pokročilé stádium

Do této skupiny se řadí nádory, které jsou buď hraničně resekabilní, nebo inoperabilní, za podmínky, že se mohou stát operabilními při úspěšné neoadjuvantní léčbě (Novotný, 2016, s. 220). V tomto případě je pacientům indikována systémová paliativní chemoterapie, v některých případech je indikována radioterapie (Vyzula, Sláma a kol., 2016, online). Dále musí být u těchto pacientů zajištěna biliární derivace, pokud nádor utlačuje žlučové cesty. Biliární derivace spočívá v zavedení stentu, k rozšíření stenózní části, během ERCP nebo perkutánně, pomocí PTD (Novotný, 2016, s. 220).

Je-li pacientovi indikována samotná neoadjuvantní chemoterapie, často spočívá v podávání kombinace gemcitabinu a oxaliplatiny (známé jako GEMOX), nebo v podání kombinované chemoterapie označované jako FOLFIRINOX. Ta je kombinací oxaliplatiny, irinotekanu, leukovorinu a 5-fluorouracilu (Modrá kniha České onkologické společnosti, 2019, s. 48).

Další možnosti neoadjuvantní léčby, podle studie GERCOR, je podání gemcitabinu a následným podáním 5-fluorouracilu se zevní radioterapií (Novotný, 2016, s. 220-222).

7.3 Metastatické stádium

Léčba je značně podobná, jako u lokálně pokročilého stádia. Rozdíl spočívá především v zaměření se na paliativní léčbu a péči (Vyzula, Sláma, 2016, online).

Indikace chirurgické terapie a radioterapie se využívá jen v případě, že pacientovi uleví od příznaků nemoci. Kombinují se různé druhy chemoterapeutik. Podle klinické studie PRODIGE 4/ACCORD 11, přináší zásadnější prodloužení přežití užívání již zmíněného režimu FOLFIRINOX. Uvádí také, že při užití režimu FOLFIRINOX dojde k zachování dobré kvality života nemocných (Vočka, 2014, s. 436-440).

Gemcitabin + nab-paklitaxel (paklitaxel vázaný na albumin) se indikuje u pacientů v celkově dobrém stavu. Kombinace významně prodlužuje přežití oproti gemcitabinu v monoterapii. Do klinické studie byly zařazováni pacienti bez věkového omezení.

Gemcitabin v monoterapii se doporučuje u pacientů v horším celkovém stavu, anebo s limitujícími komorbiditami. Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) technika podání gemcitabinu rychlostí 10mg/m^2 /min., které maximalizuje intracelulární koncentraci fosforylované formy gemcitabinu.

Gemcitabin v kombinaci s cisplatinou je terapeutickou alternativou pro vybrané pacienty s hereditárním karcinomem pankreatu.

Nali-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan – přípravek ONIVYDE) v kombinaci s 5-FU a leukovorinem prokázal zlepšení v přežití oproti chemoterapii 5-FU/leukovorin samostatně bývá indikován ve druhé linii léčby, při které došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu10. Ve druhé linii léčby lze použít režim s kontinuálním 5-fluorouracilem (případně doplnit oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v první linii léčeni režimem s gemcitabinem a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v první linii režimem s 5-fluorouracilem (Modrá kniha České onkologické společnosti, 2019, s. 49-50).

Tabulka 3 Příklady léčebných schémat u paliativní chemoterapie (Modrá kniha České onkologické společnosti, 2019, s. 49-50)

režim	dávka (mg/m^2)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
mFOLFIRINOX oxaliplatina irinotekan leukovorin 5-fluorouraci	85 150 400 2400	i.v. inf. 120 min i.v. inf. 90 min. i.v. inf. 120 min. 46 hod. kont. inf	 1. 1. 1. 1.	 à 2 týdny
gemcitabin v monoterapii gemcitabin do progrese	1000	30 (100) min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progrese
FU/FA kontinuální Leukovorin 5-fluorouracil 5-fluorouracil	400 400 2400	i. v. inf. 120 min. i.v. bolus 46 hod. kont. inf	 1. 1. 1.	 à 2 týdny

Při paliativní léčbě nemocných v metastatickém stádiu, se doplňuje chemoterapie a případná radioterapie, značně o léky na zmírnění bolestí. Zejména se jedná o léky opioidního charakteru. Dále se indikuje užívání antidepresiv a psychologická podpora, neboť pacienti, v tomto stádiu nemoci, značně trpí depresemi (Onkomaják, 2015, online).

7.4 Prognóza

Celková prognóza u diagnózy karcinomu pankreatu není příliš přívětivá. Dá se konstatovat, že vždy po nějakém čase dochází k recidivě onemocnění. Tato recidiva bývá fatální. Průměrné přežívání po paliativních výkonech je 7 měsíců. Po Whippleově operaci je přežívání v průměru 18 měsíců. Potřebný je také dietní režim a enzymová substituce, v případě péče o diabetiky se řídí obvyklými pravidly. Výjimečně příznivou prognózu mají včas provedené resekční výkony pro karcinom Vaterské papily. V tomto případě se uvádí možnost až 5letého přežití pacientů (Modrá kniha České onkologické společnosti, 2019, s. 49-50).

8 INDIKACE RADIOTERAPIE

Při léčbě karcinomu pankreatu se využívají různé techniky od chirurgie, přes chemoterapii, biologickou léčbu, až k imunoterapii. Své místo tu zaujímá i radioterapie. Využívá se jak v neoadjuvantní léčbě, adjuvantní, tak i v paliativní léčbě. Samotná radioterapie nebývá indikována, většinou je kombinována s dalšími léčebnými postupy. Je to z důvodu, že mnoho nádorů slinivky břišní je radiorezistentní (Novotný, 2016, s. 225).

Aby se stal nádor více radiosenzitivním, využívá se interakce cytostatik spolu se zářením. V tom případě se jedná o konkomitantní chemoradioterapii (Šlampa, 2005, s. 43-44).

8.1 Neoadjuvantní radioterapie

Neoadjuvantní radioterapie znamená, že je radioterapie indikována před operací pankreatu. Důvodem bývá pokročilé onemocnění, kdy samotný nádor je příliš veliký pro jeho resekci. Z tohoto důvodu se aplikuje předoperační radioterapie spolu s chemoterapií. Důvodem je, že některá cytostatika interagují se zářením a zlepšují tak radiosenzibilitu nádoru.

U neresekovaného lokálně pokročilého karcinomu pankreatu se využívá technika stereotaktického ozařování, kdy je do cílového objemu dodána dávka v rozmezí 35-50 Gy v 5 frakcích (Roeder, 2016, online).

Vhodná je kombinace s cytostatiky 5-fluorouracilem, kdy je cytostatikum podáváno před zářením, protože 5-fluorouracil je více toxický pro hypoxické buňky nádoru. Podle studie GITSG je možná kombinace i s cytostatikem gemcitabinem.

Díky neoadjuvantní chemoradioterapii může dojít ke zmenšení tumoru a následnému umožnění resekce a zvýšením tak celkové doby přežití (Šlampa, 2005, s. 79-84).

8.2 Adjuvantní radioterapie

Indikována bývá u R0 a R1 resekce, kdy nejsou přítomny vzdálené metastázy. V tomto případě byl již nádor zresekován, ať už částečně či úplně, a dochází k ozařování lůžka tumoru a případných lymfatických uzlin.

Během resekce tumoru jsou do lůžka implantovány klipy, které slouží pro lepší zaměření během ozařování. Při radikální resekci je indikována dávka 50 Gy rozdělená do 25 frakci normofrakcionovaně. Pokud nebylo možné radikální resekci provést, je možné navýšit dávku až na 60 Gy po 30 frakcích. I v adjuvantní terapii je radioterapie kombinována s chemoterapií (Novotný, 2016, s. 226-227). Využívá se kombinace stejných cytostatik, jako u neoadjuvantní

léčby. Aplikována je tedy kombinace gemcitabinu nebo 5-fluorouracilu (Vyzula, Sláma a kol., 2018, s 203-204).

8.3 Paliativní léčba

Z důvodu pozdního odhalení karcinomu pankreatu však má stále velký význam pouze paliativní léčba. Jedná se pouze o zlepšení kvality života a alespoň částečně prodloužit celkové přežití. Nejvíce jsou využívané spojkové operace. Z nechirurgických metod sem patří derivace žluče, která se provádí duodenobiliární drenáží, zevní perkutánní drenáží nebo nasobiliární drenáží. Drenáž pouze uvolní odtok žluči, nejedná se o léčebnou metodu.

„Způsob drenáže se volí individuálně dle pacienta. Při endoskopické retrográdní cholangiopankreatografii (ERCP) lze zajistit duodenobiliární drenáž zavedením plastové endoprotézy, kterou je pak nutno v určitých intervalech měnit, případně implantovat metalický stent, který se nemění" (Halámková, 2010, online).

Pokud je užívána chemoradioterapie, i nadále se využívají jako cytostatika 5-fluorouracil nebo gemcitabin. Možné je i využití stereotaktické radioterapie. Při správné indikaci může nastat ústup algického syndromu, tj. menší spotřeba analgetik.

8.4 Intraoperační radioterapie (IORT)

Jednou z možností léčby je kombinace zevní a intraoperační způsob ozáření. Díky intraoperačnímu ozáření je snížena dávka do okolních tkání a umožní zvýšení dávky do cílového ložiska pankreatu. Tato metoda se může doplnit paliativní chemoterapií (Šlampa, 2007, s. 168).

„*Na vysoce specializovaných pracovištích je perspektivní metodou v terapii neresekabilních lokálně pokročilých onemocnění kombinace zevní radioterapie s intraoperační radioterapií (IORT). Tato technika umožňuje zvýšení dávky v nádorovém ložisku bez překročení tolerančních dávek okolních zdravých tkání*" (Šlampa, 2007, s. 168).

9 TECHNIKY PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE KARCINOMU PANKREATU

9.1 Stanovení cílových objemů pro plánování

Stanovení a zakreslení cílových objemů vychází z doporučení Mezinárodní komise pro jednotky a záření. Spočívá v zakreslení tumoru samotného, bezpečnostních lemů, a především zakreslení rizikových orgánů. K zakreslení slouží obrazová dokumentace z vyšetření na CT, MR nebo RTG snímků. Lékař na základě obrazové dokumentace zakreslí cílové objemy a rizikové orgány pro pánování radioterapie (Hynková, 2012, s. 51). Při plánování radioterapie může být využita technika 4D-CT (Vošmik, 2019, s. 8).

Cílové objemy jsou rozděleny následovně:

- Nádorový objem – GTV (gross tumor volume)
    - Jedná se o samotný objem a tvar tumoru. Nelze ho zakreslit po kompletní resekci tumoru.
- Klinický cílový objem – CTV (clinical target volume)
    - Tento objem zahrnuje GTV a zároveň zohledňuje možnou oblast mikroskopického šíření nádoru.
- Plánovací cílový objem – PTV (planning target volume)
    - PTV v sobě zahrnuje CTV společně s lemem kompenzujícím nepřesnosti, které mohou být zapříčiněny pohyby orgánů (dýchání, motilita střev) a nepřesnosti v nastavení pacienta (Hynková, 2012, s. 51).

9.1.1 Cílové objemy pro ca pankreatu

„*Plánovací cílový objem (PTV) zahrnuje tumor, popřípadě lůžko tumoru a regionální lymfatické uzliny* “(Šlampa, 2007, s. 165). Pokud se jedná o nádory hlavy pankreatu, jedná se o uzliny pankreatickoduodenální, uzliny porta hepatis a supra pankreatické uzliny. V případě nádoru těla a kaudy je hlavním cílem nádor a lůžko. Cílový objem a pooperační radioterapie bude stejná jako u neresekovaného tumoru. Samotná chemoradioterapie, neoadjuvantní radioterapie má stanoveny cílové objemy následovně:

GTV – na primární tumor (nebo recidivu) a případné postižení lymfatických uzlin

CTV – zahrnuje GTV a zároveň svodnou oblast lymfatických cest

PTV – obsahuje CTV a bezpečnostní lem, který činí 1 cm (Vošmik, 2019, s. 8).

U adjuvantní chemoradioterapie se stanovují cílové objemy:

GTV – se nestanovuje, z důvodů odstranění tumoru

CTV – zakresluje se na lůžko tumoru, oblast anastomóz a zahrnuje i svodnou lymfatickou oblast

PTV – je stejný jako u neoadjuvantní chemoradioterapie.

V případě paliativního ozařování se cílové objemy určují individuálně, většinou však bývají stejné jako u adjuvantní či neoadjuvantní chemoradioterapie. Mohou se tedy stanovovat následovně:

GTV – primární tumor včetně patologických uzlin

CTV – v tomto případě se nestanovuje

PTV – zakresluje se bezpečnostní lem 1-1,5 cm spolu s GTV (Šlampa, 2014, s. 115).

9.2 Frakcionace a dávka záření

Ozáření probíhá klasickou frakcionací 5x 1,8 Gy/týden. Celková dávka bývá 45 Gy. Při použití radioterapie řízené obrazem nebo konformní 4D radioterapii, může být užita dávka vyšší než 50 Gy. Nutnost je dodržení tolerančních dávek na kritické orgány (Vošmik, 2019, s. 8).

U neoadjuvantní radioterapie se užívá dávka 45-50 Gy, adjuvantně pak 45-54 Gy. Paliativní radioterapie může mít individuální dávku 25-36 Gy, kdy se užívá 2,5-4 Gy na frakci (Šlampa, 2014, s. 115).

9.3 Technika a plánování

Pacient leží na zádech s rukama za hlavou a nohy mohou být podloženy válcem pod kolena, či jinou fixační pomůckou pro lepší komfort pacienta.

V první řadě se při plánování používá CT simulátor a trojrozměrné plánování. Jako techniku ozařování je možné využít radioterapii s modulovanou intenzitou, radioterapii řízenou obrazem, případně respiratory gatingu (Vošmik 2019, s 9).

Pokud má pacient biliární obstrukci, je nutné zavést biliární drenáž ještě před zahájením radioterapie.

V průběhu ozařování jsou zhotovovány kontrolní snímky pro ověření nastavení pacienta.

Paliativní ozařování se provádí u rozsáhlých inoperabilních tumorů dávkou 30-40 Gy, a to z důvodu analgetického účinku. Používají se především jednoduché techniky ozařování pomocí dvou protilehlých polí (předozadní AP a zadopřední PA). Mohou být využity i hypofrakcionační režimy, kdy se doporučená dávka uvádí 2x týdně 4 Gy, počet frakcí je 8-10 (Šlampa, 2014, s. 115).

9.4 Kritické orgány a toleranční dávky

Slinivka břišní se nachází v blízkosti mnoha radiosenzitivních orgánů. To má za následek velmi obtížné ozařování a nemožnost použití vyšších dávek. Mezi nejvíce kritické orgány patří játra s toleranční dávkou do 28 Gy, ledviny mají maximální toleranční dávku do 20 Gy, při předpokladu alespoň 50% funkčního parenchymu. Dále mícha maximálně do 45 Gy a tenké střevo maximálně do 45 Gy (Vošmik, 2019, s. 8).

9.5 Sledování po léčbě

U karcinomu pankreatu i nadále zůstává neexistující kurativní léčba. Sledování pacientů po léčbě je velmi důležitou součástí terapie. Pravidelné kontroly umožňují sledování změn a následné recidivy onemocnění (Linkos, 2019, online).

PRAKTICKÁ ČÁST

10 VÝZKUMNÉ OTÁZKY

Jaké je využití moderních metod radioterapie u karcinomu slinivky břišní v praxi?

Jak je radioterapie u pacientů s karcinomem pankreatu tolerována?

11 METODIKA PRÁCE

Data byla sbírána formou kvantitativního výzkumu. Informace, pro praktickou část, byly získány za pomoci vedoucího bakalářské práce. Pacienti, jejichž případy byly použity ve výzkumu, prodělali léčbu karcinomu pankreatu v období 2018-2019. Získané informace byly zpracovány a prezentovány formou kazuistik. Veškeré získané údaje jsou zcela anonymní.

12 KAZUISTIKY

12.1 Kazuistika 1

V září 2018 byl na Kliniku onkologie a radioterapie doporučen 43letý muž s diagnózou adenokarcinomu břišní slinivky. S výjimkou poúrazové epilepsie v 10 letech se nikdy s žádným dalším onemocněním neléčil. Z rodinné anamnézy je třeba zdůraznit úmrtí na onkologická onemocnění, otec pacienta zemřel v 61 letech na karcinom slinivky břišní a matka v 63 letech na gynekologický nádor. Pacient uvedl, že od 25 let kouří 20 cigaret denně a pije tvrdý alkohol – obvykle za víkend vypije asi litr vodky.

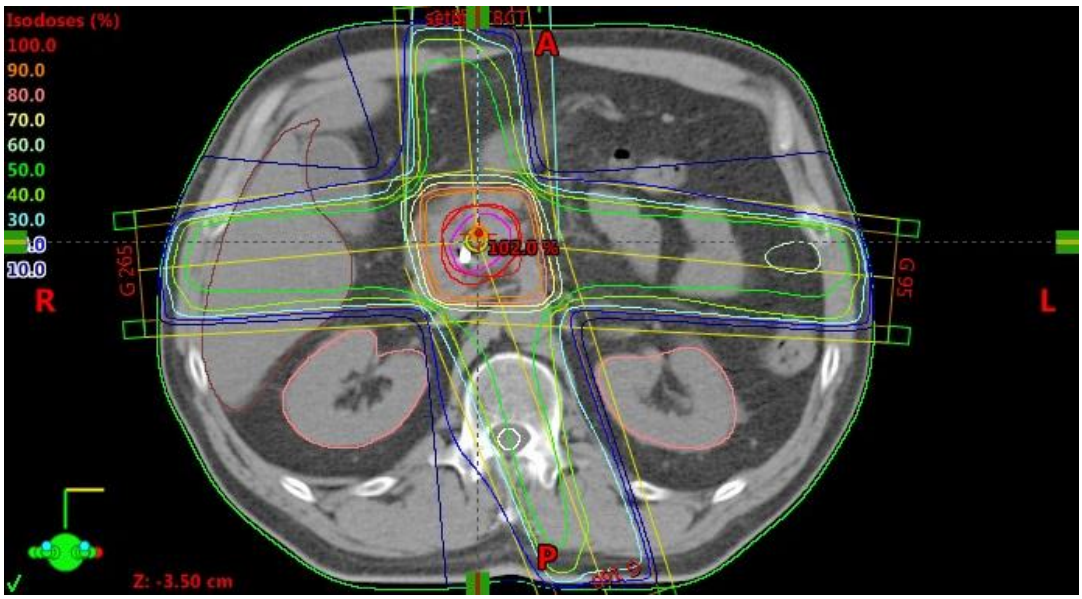
Onemocnění se projevilo žloutenkou a bolestmi v oblasti břicha. Pacient v srpnu 2018 absolvoval základní vyšetření. ERCP potvrdilo stenózu v oblasti ductus choledochus s prestenotickou dilatací. Byla provedena papilotomie a vnitřní biliární drenáž 10F plastovým stentem v délce 7 cm. CT břicha popisovalo prosáknutí tuku či infiltrát z oblasti hlavy pankreatu velikosti 42x38x47 mm, zasahující ke kmeni truncus coeliacus a arteria mesenterica superior. Endosonografie po zavedení přístroje do duodena popsala v oblasti hlavy slinivky k biliárnímu stentu naléhající nehomogenní hypoechogenní, neostře ohraničený, infiltrát velikost asi 32x23 mm, infiltrát sahal do oblasti coelikálního trunku a horní mesenterické tepny. Při hlavě slinivky zobrazena kulovitá, spíše homogenní uzlina velikost 20 mm, menší pak ventrálněji velikost 12 mm. Pod kontrolou endosonografu odebrána tenkojehlová cytologie, která potvrdila nepochybný obraz malignity – adenokarcinom vývodového typu. Na RTG plic byl normální nález. Z laboratorních hodnot byla vysoká hladina nádorového markeru CA 19-9 ve výši 1403 kU/l. Po převzetí pacienta na onkologii již přetrvávala jen mírná elevace bilirubinu 26 umol/l a gama glutamyl transferázy 6,09 ukat/l.

U pacienta tedy byla stanovena diagnóza adenokarcinomu slinivky břišní cT4N1M0. Nález byl hodnocen jako hraničně resekabilní až neresekabilní. Byla doporučena indukční chemoterapie režimem FOLFIRINOX, kterou zahájil od konce září 2018. Předem byl ještě zaveden vasografií žilní port pro podávání chemoterapie. Po 4 cyklech FOLFIRINOX byl na CT nález stacionární – rozsah infiltrátu byl prakticky beze změny, ale došlo k výraznému poklesu nádorového markeru CA 19-9 na 77 kU/l. Pacientovi byla nabídnuta možnost konzultace chirurga s cílem pokusit se nádor odstranit chirurgicky, ale pacient chirurgické řešení odmítnul, a to i při vědomí, že nedošlo ke změně velikosti infiltrátu. Jako alternativa proto byla nabídnuta chemoradioterapie, tedy ozařování nádoru a spádových lymfatických uzlin standardní frakcionací 45 Gy v 5 týdnech s kontinuálním podáním 5-fluorouracilu. Ani toto řešení pacient

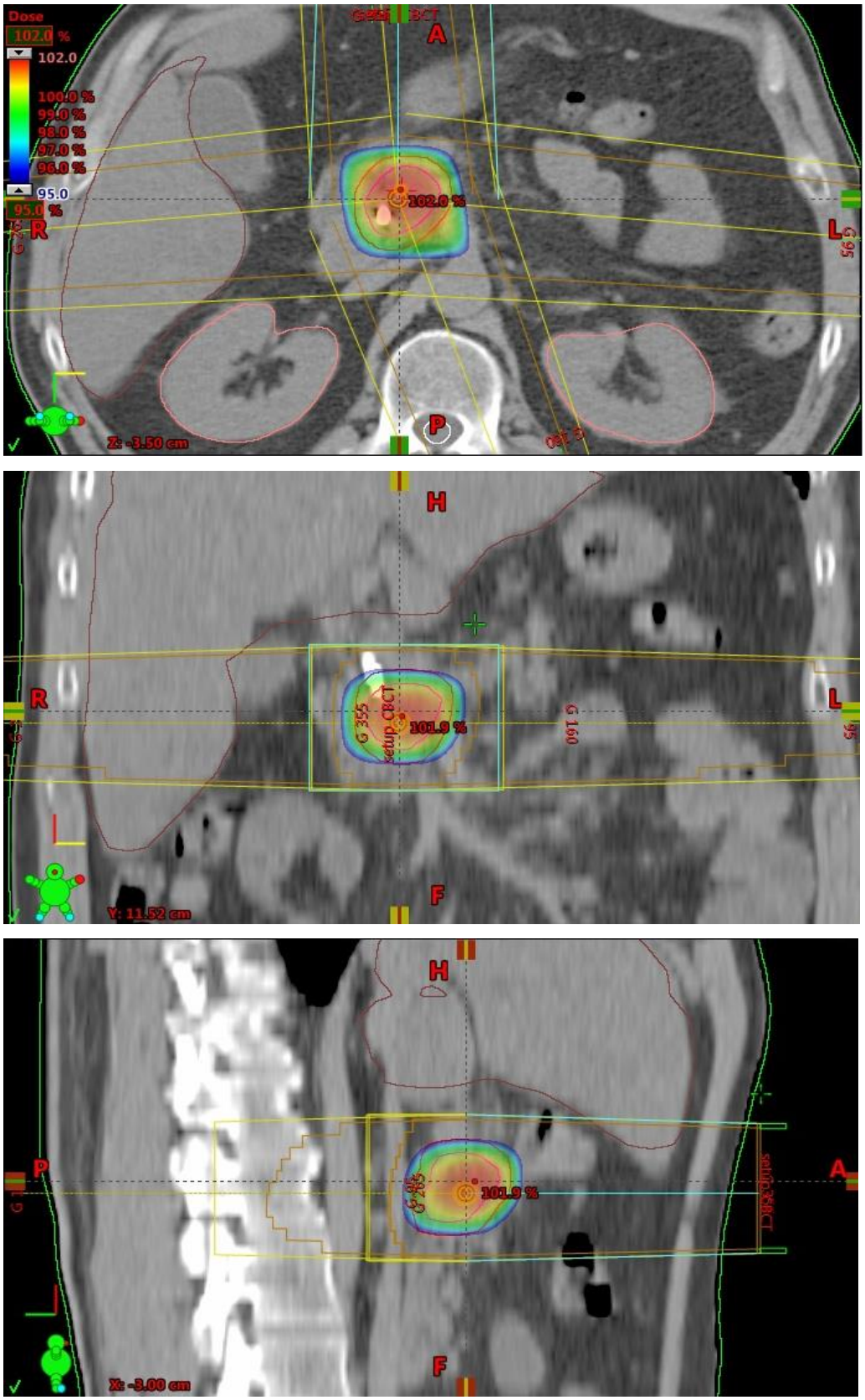
neakceptoval, neboť chtěl nadále docházet do zaměstnání a léčba by mu to neumožňovala. Nakonec pacient akceptoval stereotaktické ozáření nádoru ve slinivce v dávce 32 Gy ve 4 frakcích ve 4 týdnech, tj. jednou týdně 8 Gy. Ozáření pacient absolvoval až v únoru 2019. Před každou frakcí pacient užíval granisetron ve formě tablety jako antiemetikum.

Ozařování bylo aplikováno metodou IG-3DCRT. V rámci plánování bylo použito 4D-CT pro zhodnocení rozsahu pohybu nádoru vlivem dýchání, to bylo vyhodnoceno jako zanedbatelné, a magnetická rezonance pro upřesnění definice GTV. PTV bylo zakresleno jako GTV v oblasti slinivky s 3 mm lemem. Vlastní ozáření bylo aplikováno vždy po kontrolním cone-beam CT na lineárním urychlovači a dorovnání polohy pacienta na přístroji. Dozimetrický plán je prezentován na obrázcích.

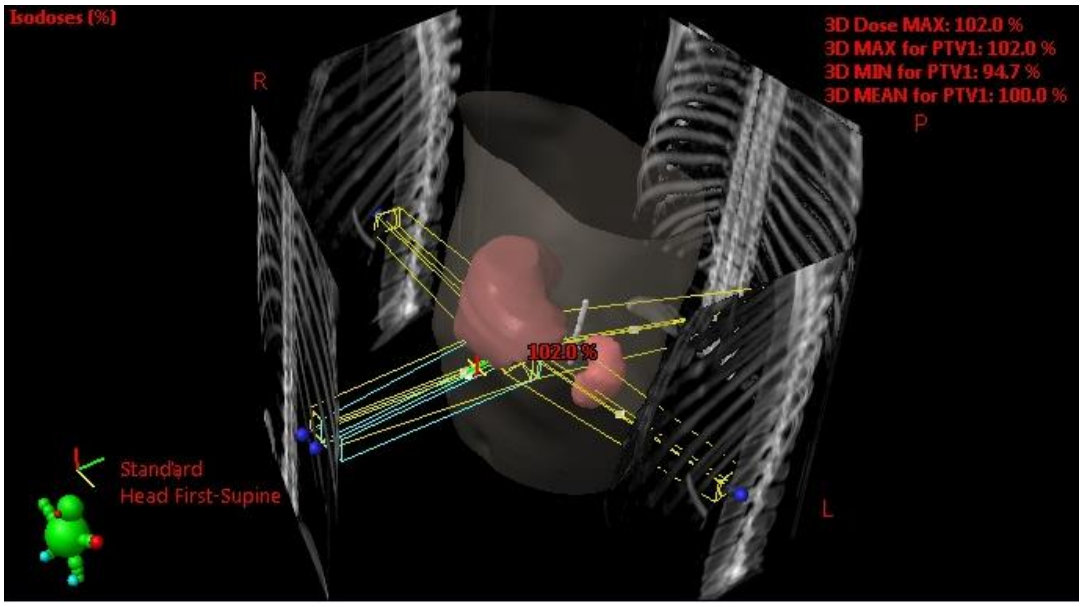
Léčbu zvládnul ambulantně a absolutně bez komplikací. I po léčbě byl následně bez obtíží. Kontrolní CT vyšetření v dubnu 2019 opět popisuje infiltrát stacionární rozsahu velikost asi 40x30 mm, nicméně laboratorně došlo k dalšímu poklesu nádorového markeru CA 19-9 na hladinu 28,6 kU/l. Na základě těchto nálezů a na žádost pacienta bylo rozhodnuto o odložení další chemoterapie a její podání při případné progresi onemocnění.



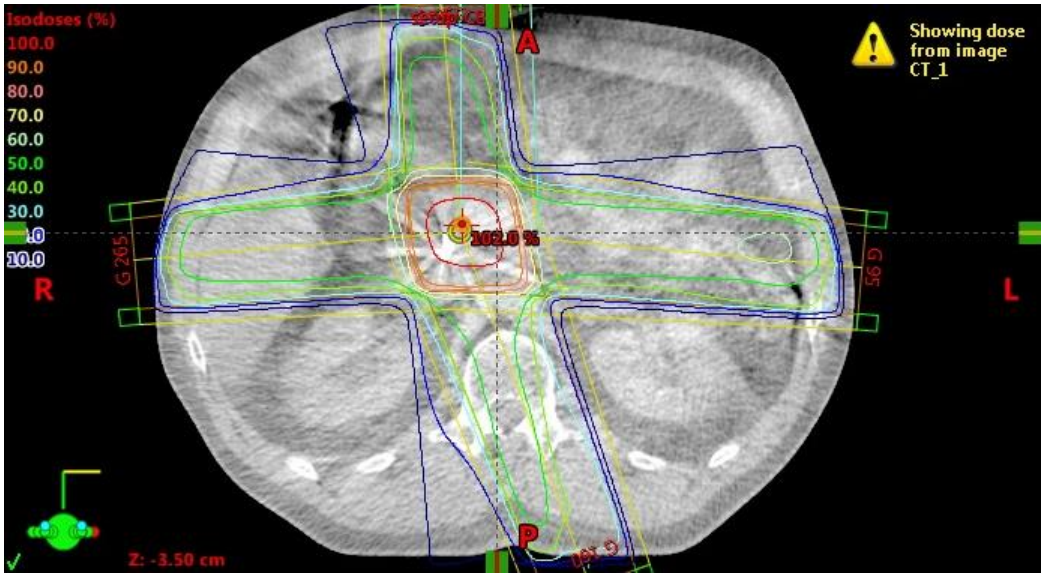
Obrázek 12 Dozimetrický plán s isodózami na transverzálním řezu (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie)



Obrázek 13 Transverzální, frontální a sagitální řez na plánovacím CT se znázorněním směrů jednotlivých polí. Barevně zobrazena dávka minimálně 95 % dávky předepsané (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie)



Obrázek 14 Rozložení polí v trojrozměrném znázornění (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie)



Obrázek 15 Zobrazení z cone-beam CT na lineárním urychlovači před nastavením 4. frakce radioterapie (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie)

12.2 Kazuistika 2

Na kliniku onkologie a radioterapie byl v říjnu 2018 doporučen 62letý pacient, který byl došetřován pro hubnutí (asi 8 kg za 3 měsíce ze 70 kg), dyspeptické obtíže a bolesti břicha.

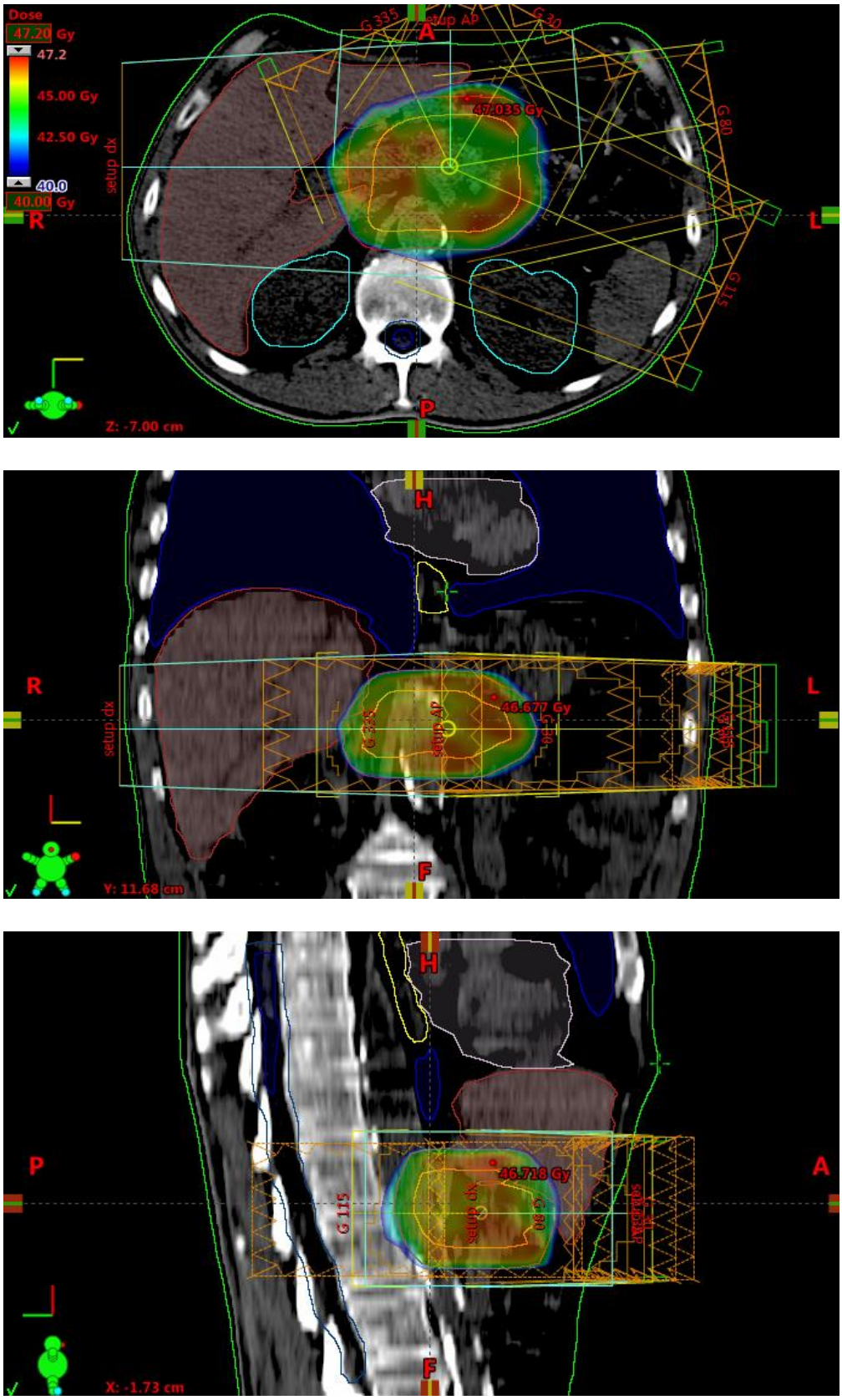
V jeho rodině se u přímých příbuzných nádorové onemocnění neobjevilo. Pacient sám se léčí s hypertenzní chorobou a byla zachycena porucha glukózové tolerance. Před 15 lety prodělal perikarditidu. Pacient uvedl kouření 40 let asi 10 cigaret denně, alkohol pil výjimečně.

Na CT břicha byl prokázán tumor těla pankreatu asi 4 cm velký s prorůstáním do veny a zavzetím arterie lieanalis, a dále k větvení truncus coeliacus. Cílený ultrazvuk popsal solidně cystický tumor o velikosti nádoru 45x30 mm. Endosonografie potvrzuje zavzetí arterie a veny lienalis, navíc uvádí patologickou lymfadenopatii v okolí nálezu. Provedená tenkojehlová cytologie zachycuje buňky s nepochybným obrazem malignity s možností vývodového adenokarcinomu s fokální skvamózní diferenciací či spíše karcinomu adenoskvamózního, histologie se pak kloní k závěru karcinomu adenoskvamózního. RTG plic byl s normálním nálezem. Z laboratorních hodnot hladina nádorového markeru CA 19-9 byla před léčbou 399 kU/l.

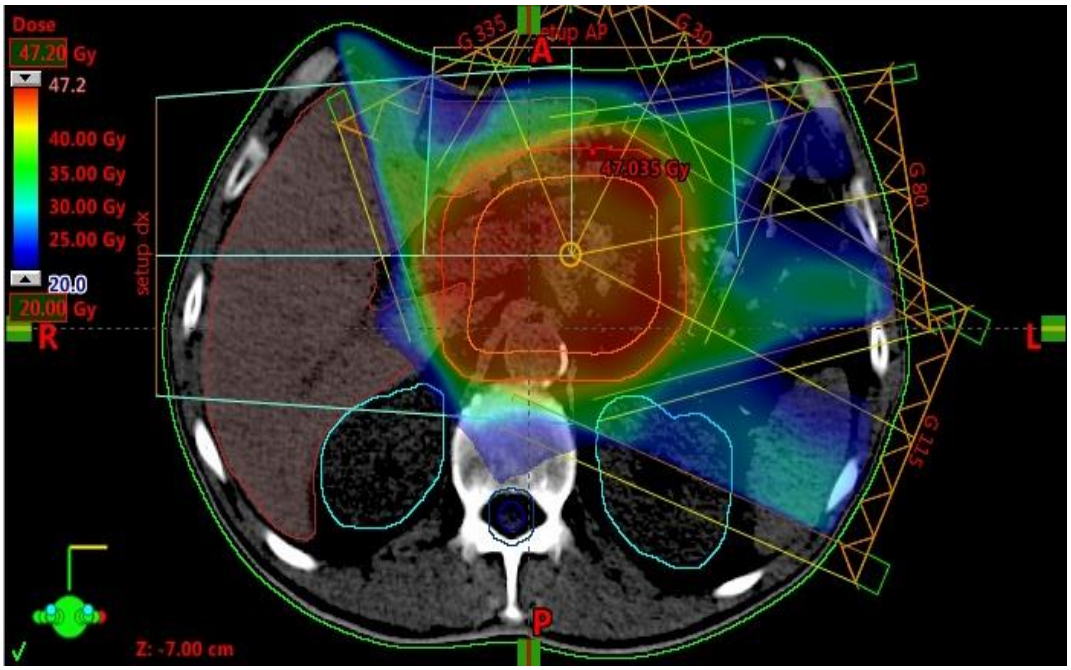
Pacientova diagnóza tedy zněla adenoskvamózní karcinom těla pankreatu, klinický staging T4N1M0, hraničně operabilní. Pacientovi byla proto nabídnuta chemoterapie režimem FOLFIRINOX, kterou zahájil od listopadu 2018. Do ledna 2019 absolvoval 4 cykly chemoterapie, po kterých kontrolní CT neprokazuje zmenšení, spíše stacionární nález. Od další chemoterapie ustoupeno, neboť pacient začal mít komplikace charakteru neuropatie dolních končetin v souvislosti s podávanou chemoterapií. Proto byla pacientovi nabídnuta kombinovaná chemoradioterapie, tj. ozáření nádoru slinivky a peripankreatických lymfatických uzlin s konkomitantním podáváním 5-fluorouracilu ve formě kontinuální infúze.

Cílové objemy byly zakresleny do plánovacího CT. GTV byl definován jako primární tumor a postižené lymfatické uzliny, CT zahrnoval možné mikroskopické šíření, včetně dalších regionálních lymfatických uzlin a na zakreslení PTV byl přidán ještě 1 cm lem. Předepsaná dávka 45 Gy v 25 frakcích v 5 týdnech byla aplikována technikou IG-IMRT.

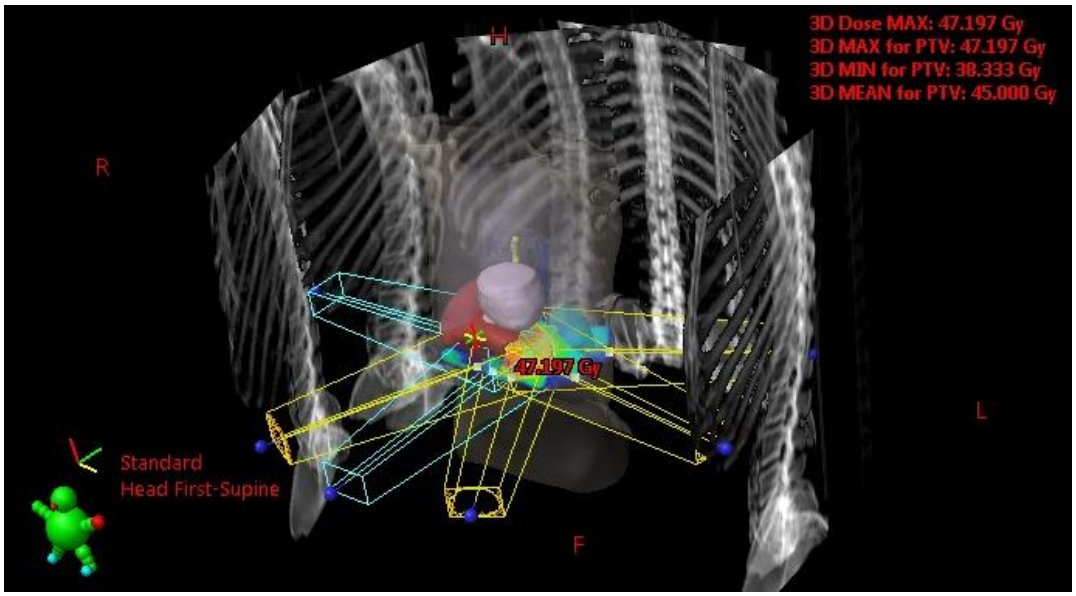
Pacient navrženou léčbu akceptoval a absolvoval ji bez komplikací při hospitalizaci od března do začátku dubna 2019.



Obrázek 16 Rozložení dávky při IMRT karcinomu slinivky břišní na transversálním, frontálním a sagitálním řezu. Zobrazena barevně dávka 40 Gy a vyšší (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie)



Obrázek 17 . Rozložení dávky při IMRT karcinomu slinivky břišní na transversálním řezu. Zobrazena barevně dávka 20 Gy a vyšší (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie)



Obrázek 18 Rozložení polí IMRT karcinomu slinivky břišní v trojrozměrném zobrazení (Zdroj: FNHK, poskytnuty a publikovány s povolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie)

13 DISKUZE

Karcinom pankreatu patří mezi nejčastěji se vyskytující zhoubná onemocnění a je pokládán za radiorezistentní tumor. Z tohoto důvodu nepatří radioterapie mezi standardní léčebné modality. Za hlavní léčebnou metodu u lokalizovaných onemocnění je pokládán operační výkon. V případě inoperabilních a metastatických onemocnění je základem léčby systémová cytostatická léčba. Přínos radioterapie dosud není jednoznačný. Radioterapie se indikuje ve výjimečných případech, nicméně v poslední době se začíná více uplatňovat u tzv. hraničně operabilních onemocnění, kde se aplikuje chemoterapie s případnou radioterapií a v případě dobré odpovědi nádoru na léčbu je proveden chirurgický výkon. Radioterapie se nyní více využívá i u lokalizovaných ovšem neoperabilních onemocnění.

Prognóza tohoto onemocnění je velice nepříznivá. Bohužel mnoho pacientů přichází k lékaři již s pokročilým onemocněním. Je to z velké části proto, že onemocnění nebývá odhaleno v raném stádiu, s výjimkou náhodnému odhalení při lékařském vyšetření, ale často až v pokročilém a metastatickém stádiu. Je to hlavně proto, že v časném stádiu nepociťuje pacient žádné zdravotní potíže, tudíž nepovažuje za nutnou návštěvu lékaře a vyhledá jej až při závažných zdravotních komplikacích.

Při indikaci radioterapie se v současnosti uplatňují moderní techniky ozařování. Patří sem především ozařování s modulovanou intenzitou svazku, stereotaktické ozařování a radioterapie řízená obrazem. Prezentované kasuistiky dokumentují využívání moderních technologií radioterapie. Např. pro plánování radioterapie u prvního pacienta bylo velice přínosné užití 4D-CT pro zjištění pohybových modalit vlivem dýchání, dále využití MR pro upřesnění GTV. Velkou výhodou je i nastavování pacienta před každou frakcí pomocí cone-beam CT na lineárním urychlovači. Díky těmto metodám dochází k přesnějšímu zaměření cílového objemu a zároveň šetření okolní zdravé tkáně. Moderní techniky radioterapie jsou velmi přínosné pro ozařování karcinomů slinivky břišní. Mají velmi významný podíl na snížení výskytu akutních i chronických komplikací a šetření kritických orgánů. Tento fakt se zřejmě podílí na nynějším trendu využívání radioterapie v léčbě karcinomu pankreatu.

V práci je uvedena možnost zvýšení rizika vzniku karcinomu u kuřáku. U obou pacientů bylo prokázáno velmi silné kuřáctví, které je u prvního pacienta doplněno i o nadměrné požívání tvrdého alkoholu.

Prezentovaní pacienti absolvovali RT pro lokálně pokročilý inoperabilní karcinom. Hlavním cílem této indikace byla lokální kontrola nádoru, a to především předejít progresi, která může

ovlivňovat kvalitu života (bolesti, riziko obstrukce trávicího traktu apod.), ale i oddálení další nutnosti podávání toxické systémové terapie.

U obou pacientů byla primárně indikována chemoterapie režimem FOLFIRINOX, který byl následně doplněn radioterapií. Indikovaná radioterapie byla u obou pacientů tolerována velmi dobře. Pacient z první kazuistiky odmítl chirurgické řešení, ale přijmul ozařování pomocí stereotaxe technikou IG-3D-CRT v dávce 8 Gy na frakci do dávky 32 Gy v 4 týdnech. Druhý pacient s inoperabilním nádorem absolvoval konkomitantní chemoradioterapii, přičemž radioterapie byla aplikována normofrakcinačním režimem (1,8 Gy na frakci 5x týdně do celkové dávky 45 Gy). PTV při normofrakcionované radioterapii zahrnoval větší cílový objem, včetně regionálních lymfatických uzlin. Stereotaktická radioterapie použila limitovaný PTV, neboť vysoká dávka na jednotlivou frakci by mohla při aplikaci na větší PTV způsobit vážné po léčebné komplikace. Oba pacienti zvládli předepsanou léčbu bez komplikací.

U pacientů s nádorem pankreatu je vyvíjen tlak na vývoj léčebných modalit. Lze tedy předpokládat, že postavení radioterapie v léčbě karcinomu pankreatu bude testováno v řadě dalších klinických studií, zvláště v kombinaci se systémovou léčbou. Díky znalosti molekulární patogeneze nádoru pankreatu se objevují nové léčebné strategie založené na využití imunologických mechanismů, které mají u těchto pacientů velmi slibné výsledky v léčbě jak časného, tak i pokročilého stádia.

14 ZÁVĚR

Karcinom slinivky břišní patří mezi nejzhoubnější nádorová onemocnění s velmi špatnou prognózou. Incidence tohoto onemocnění v České republice stoupá, bohužel ovšem stoupá i mortalita. U lokalizovaných nádorů je zvažována jako hlavní léčebná modalita operace. U metastatických a inoperabilních stádií je indikována systémová terapie. Indikace radioterapie nejsou dosud obecně jednoznačné, nicméně v poslední době se radioterapie uplatňuje více v rámci indukční léčby u hraničně resekabilních onemocnění nebo nádorů inoperabilních.

Z hlediska provedení radioterapie se provádí stereotaktické ozařování, využívající aplikaci vysokých dávek na jednotlivou frakci, nebo normofrakcionovaná radioterapie v kombinaci s chemoterapií (konkomitantní chemoradioterapi). Snahou moderních metod ozařování je především dodání dávky záření do cílového objemu co nejpřesněji z důvodu šetření okolní zdravé tkáně a snížením dávky v rizikových orgánech. V rámci plánování radioterapie jsou využívány 4D-CT fúze s dalšími diagnostickými metodami, pro zlepšením dávkové distribuce je využíváno í IMRT a zdokonalení zaměření svazku záření pomocí IGRT technik umožňuje zmenšit bezpečnostní lemy. To vše vede ke snížení nežádoucích účinků radioterapie a v rámci možností zlepšení kvality života. V dnešní době je kladen zvýšený důraz na vývoj nových léčebných modalit a postupů při léčbě karcinomu pankreatu. Ve světe probíhají další klinické studie zkoumající prodloužení celkové doby přežívání a zlepšení kvality života při užití systémové konkomitantní chemoradioterapie.

Kazuistiky v praktické části dokumentují využívání moderních technik léčby v oblasti radioterapie. Popisují celkovou anamnézu pacientů, kompletní postup léčby, především užití systémové chemoterapie a užití moderních technik radioterapie.

15 POUŽITÁ LITERATURA

BÜCHLER, Tomáš. 2017. *Speciální onkologie*. 1. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.

ČIHÁK, Radomír. 2012. *Anatomie. Třetí, upravené a doplněné vydání*. Ilustroval Ivan HELEKAL, ilustroval Jan KACVINSKÝ, ilustroval Stanislav MACHÁČEK. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4788-0.

DAUBER, Wolfgang. 2007. *Feneisův obrazový slovník anatomie: obsahuje na 8000 odborných anatomických pojmů a na 800 vyobrazení.* Vyd. 3. české. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1456-1.

DÍTĚ, P.M.P., TRNA, M.J., FLOREANOVÁ, M.K., & GERYK, M.E. (2011). *Chronická pankreatitida*. Solen, 8(11), 455-458. ISSN 1803-5310.

DOROTÍK, Jan. 2010. *Radioterapeutické přístroje*. 1. Ostrava: Ostravská univerzita, Zdravotně sociální fakulta. ISBN 978-80-7368-220-0.

DUŠEK, L., J. MUŢÍK, M. KUBÁSEK, J. KOPTÍKOVÁ, J. ŢALOUDÍK, R. VYZULA. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 20-03-2019]. Dostupné z: https://www.svod.cz/. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802–8861

DVOŘÁČKOVÁ, Jana. 2013. *Cytologie pankreatu: manuál EUS-FNA on site*. 1. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-320-6.

DYLEVSKÝ, Ivan. 2009. *Funkční anatomie*. 1. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3240-4.

HALUZÍK, Martin. 2011. *Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty*. 1. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2405-1.

HEŘMAN, Miroslav. 2014. *Základy radiologie. 1. vyd*. V Olomouci: Univerzita Palackého. ISBN 978-80-244-2901-4.

HLAVSA, J., MAN, M., KALA CSc, Z., & al, E. (2008). *Nádory pankreatu*. Med. praxi, 5(10), 388-392. ISSN 1803-5310.

HORÁKOVÁ, M.D., KOLLÁROVÁ, D.M.H., PASTUCHA, M.D., SKŘEJPKOVÁ, M.K., & JANOUT, P.M.V. (2010). *Diabetes jako rizikový faktor karcinomu pankreatu*. Interní Med., 12(12), 583-584. ISSN 1803-5256.

HUDÁK, Radovan a David KACHLÍK. 2015. *Memorix anatomie. 3. vydání*. Ilustroval Jan BALKO, ilustroval Simona FELŠŐOVÁ, ilustroval Šárka ZAVÁZALOVÁ. Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-959-4.

HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. 2012. *Základy radiační onkologie*. 1. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 978-80-210-6061-6.

KALA, Zdeněk, Igor KISS a Vlastimil VÁLEK. 2009. *Nádory podjaterní oblasti: diagnostika a léčba.* 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2867-4.

KENNETH, ELARRE *Weighing the Risks and Benefits of Neoadjuvant Therapy in Resectable Pancreatic Cancer*. Oncology (Williston Park). 32 (1): 39, 42-44. ISSN 0890-9091. [cit. 20-12-2018] Dostupné z https://www.cancernetwork.com/pancreatic-cancer/counterpoint-weighing-risks-and-benefits-neoadjuvant-therapy-resectable-pancreatic-cancer

KLENER, Pavel. 2002. *Klinická onkologie*. 1. Praha: Galén. ISBN 80-7262-151-3.

KUBÁČKOVÁ, Kateřina. 2015. *Vzácné nádory v onkologii*. 1. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3658-0.

MUDr. HALÁMKOVÁ. Jana, Ph.D. a kol., *Současné možnosti léčby karcinomu slinivky břišní* [online] 20.6.2010, poslední aktualizace 20.6.2010 [cit. 03-12-2018] Dostupný z www: http://www.remedia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Soucasne-moznosti-lecby%20karcinomuslinivky-brisni/6-L-Zt.magarticle.aspx

NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ. 2015. *Přehled anatomie. Třetí, doplněné a přepracované vydání*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-206-0.

NAVRÁTIL, Leoš. 2008. *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory*. 1. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-2319-8.

Nové techniky radioterapie. [online]. Masarykův onkologický ústav, MOÚ. Onkologie, Prevence a léčba rakoviny – Nemocnice Brno. Copyright © 2009–2019 [cit. 30.01.2019]. Dostupné z: https://www.mou.cz/nove-techniky-radioterapie/t4762.

NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL. 2016. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů.* 2. vydání. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3944-4.

O nádorech slinivky břišní [online]. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Copyright © 2019 ČOS ČLS JEP [cit. 02.02.2018]. Dostupné z: https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-slinivky-brisni-c25/o-nadorech-slinivky-brisni/

Pancreatic cancer – Symptoms and causes [online]. Mayo Clinic. © 1998. Poslední změna 08.12.2018. [cit. 2019-12-31] Dostupné z: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pancreatic-cancer/symptoms-causes/syc-20355421?fbclid=IwAR1PlAOE09_QBkbSCE-mE1dL3M55t0kBpKW5yWpJafGMw6296jqR_N3aufA

RAK, V., & POSPÍŠIL, P. (2016). *Využití radioterapie v léčbě adenokarcinomu pankreatu*. Onkologie, 10(4), 185-188. ISSN 1803-5345.

Rakovina slinivky [online]. Onkomaják. Pomoc onkologickým pacientům. Copyright © 2015 Onkomajak o.s. [cit. 04.02.2019]. Dostupné z: http://www.onkomajak.cz/rakovina-slinivky.

ROEDER F. *Neoadjuvant radiotherapeutic strategies in pancreatic cancer*. World J Gastrointest Oncol. 2016;8(2):186–97. ISSN 1948-5204.

SEDLÁČKOVÁ, Eva a Viera BAJČIOVÁ. 2016. *Neuroendokrinní nádory*. 1. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-468-5.

SEIDL, Zdeněk. 2012. *Radiologie pro studium i praxi*. 1. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4108-6.

SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. 2004. *Atlas fyziologie člověka. 6. vyd., zcela přeprac. a rozš.*, Vyd. 3. české. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-0630-6.

STANĚK, Libor, Petra TESAŘOVÁ a Robert GÜRLICH. 2018. *Molekulární onkologie v kasuistikách.* 1. Praha: Current Media. Medicus. ISBN 978-80-881-2927-1.

ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. 2007. *Radiační onkologie*. 1. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-469-0.

ŠLAMPA, Pavel, Renata SOUMAROVÁ a Ilona KOCÁKOVÁ. 2005. *Konkomitantní chemoradiotarapie solidních nádorů.* 1. Praha: Galén. ISBN 80-7262-276-5.

ŠLAMPA, Pavel. 2014. *Radiační onkologie v praxi.* 4. Brno: MOÚ. ISBN 978-80-86793-34-4.

ŠLAMPA, Pavel. *Nové techniky radioterapie* [online]. Medical Tribune. Copyright © 2000-2019 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o. 2016, [cit. 20-04-2019]. Dostupné z: https://www.tribune.cz/clanek/40328-nove-techniky-radioterapie

TNM Klasifikace zhoubných novotvarů [online]. ÚZIS ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Copyright © ÚZIS ČR 2010 [cit. 20-04-2019]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/katalog/klasifikace/tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru

TRNA, Jan a Zdeněk KALA. 2016. *Klinická pankreatologie*. 1. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3902-4.

TRNA, Jan, Petr DÍTĚ, Arona ADAMCOVÁ, Brianna CRAWFORD a Markéta HERMANOVÁ. 2012. *Diabetes Mellitus in Pancreatic Cancer Patients in the Czech Republic: Sex Differences.* Experimental Diabetes Research [online]. 2012(62269-73): 1-5 [cit. dne 31.1.2019]. DOI: 10.1155/2012/414893. ISSN 1687-5214. Dostupné z: https://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/414893/

VOČKA, Michal a Luboš PETRUŽELKA. 2014. *Inclusion of the FOLFIRINOX regimen in the treatment algorithm for metastatic pancreatic cancer – first experience*. Gastroenterologie a hepatologie [online]. 68(5): 436-440 [cit. 04-02-2019]. DOI: 10.14735/amgh2014436. ISSN 18047874. Dostupné z: http://www.csgh.info/en/article/inclusion-of-the-folfirinox-regimen-in-the-treatment-algorithm-for-metastatic-pancreatic-cancer-first-experience-912

VOŠMIK, Milan. *Protokol pro léčbu karcinomu slinivky břišní*. Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové, 2019. Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové, 2019. Dostupné také z: https://www.fnhk.cz/onko/standardy

VYZULA, SLÁMA a kol.: *Klinická onkologie pro mediky: solidní nádory a nádory dětského věku*. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: Portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity [online] 19.9.2016, poslední aktualizace 29.6.2018 [cit. 21-01-2019] Dostupný z www: < http://portal.med.muni.cz/clanek-661-klinicka-onkologie-pro-mediky-solidni-nadory-a-nadory-detskeho-veku.html >. ISSN 1801-6103.

ZAVORAL, Miroslav. 2005. *Karcinom pankreatu*. 1. Praha: Galén. ISBN 8072623486.

ZAZULA Ph.D, R., & Wohl, P. (2005). *Akutní pankreatitida*. Med. praxi, 2(4), 147-151. ISSN 1803-5310.