

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

Štěpán Masařík

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Radioterapie podjaterní krajiny - využití moderních technologií

Štěpán Masařík

Bakalářská práce

2019

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl 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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 5. 8. 2019

Štěpán Masařík

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych touto cestou poděkoval všem, kteří mi byli nápomocni při tvorbě bakalářské práce. Děkuji zejména svému vedoucímu, panu MUDr. Miroslavu Hodkovi, Ph.D. za odborný dohled a cenné rady. Dále pak svým kolegům za poskytnutí odborné literatury a důvěru při zpracování. Děkuji i své rodině za pochopení, podporu a motivaci pro úspěšné zvládnutí studia.

ANOTACE

Práce obsahuje obecný přehled o nádorech slinivky břišní, žlučníku, žlučových cest a Vaterské papili. Zabývá se jejich epidemiologií, příčinou vzniku, symptomy, diagnostikou, klasifikací i principy léčby. Část práce se zabývá principy moderních technologií, které lze na nádory oblasti podjaterní krajiny aplikovat. Výstupem práce je aplikace moderních technologií v klinické praxi radioterapie a informace pro pacienty.

KLÍČOVÁ SLOVA

radioterapie, nádor, pankreas, žlučník, žlučové cesty, Vaterská papila, moderní technologie

TITLE

Radiotherapy of treat tumours of the subhepatic region - the use of modern technology.

ANNOTATION

This thesis contains general overview of tumours of the pancreas, gallbladder, bile ducts and the major duodenal papila. It discusses the epidemiology, causes of onset, symptoms, diagnostics, classification and principles of treatment of the tumours. To some extent, the thesis covers the principles of modern technologies that can be applied to tumours of the underlying region. The output of this work is the application of technologies in the clinical practise of radiotherapy and patient information.

KEYWORDS

radiotherapy, tumour, pancreas, gallbladder, bile ducts, major duodenal papila, modern technology

OBSAH

ÚVOD	13
CÍLE PRÁCE.....	14
TEORETICKÁ ČÁST	15
1 Zhoubné nádory slinivky břišní	15
1.1 Epidemiologie	15
1.2 Rizikové faktory	16
1.3 Prognóza.....	17
1.4 Histologie	17
1.5 Symptomatologie	17
1.6 Stanovení diagnózy	18
1.7 Staging.....	18
1.8 Léčba dle klinického stádia.....	21
1.9 Aplikace radioterapie	22
1.9.1 Cílové objemy	22
1.9.2 Frakcionace a dávka.....	22
1.9.3 Kritické orgány	22
1.9.4 Poloha nemocného	23
1.9.5 Technika.....	23
1.10 Sledování po léčbě.....	23
2 Zhoubné nádory žlučníku a žlučových cest.....	24
2.1 Epidemiologie	24
2.2 Etiologie	25
2.2.1 Příčina vzniku nádorového onemocnění žlučníku	25
2.2.2 Příčina vzniku nádorového onemocnění žlučových cest	26
2.3 Prognóza.....	27
2.4 Histologie	27

2.5	Symptomatologie	27
2.6	Stanovení diagnózy	28
2.7	Staging.....	28
2.8	Léčba dle klinického stádia	34
2.9	Aplikace radioterapie	34
2.9.1	Zevní radioterapie	34
2.9.2	Brachyterapie	35
2.10	Sledování po léčbě.....	36
3	Ozařovací techniky	37
3.1	Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)	37
3.2	Stereotaktická radioterapie	38
3.2.1	Lineární urychlovač ve stereotaktickém ozařování	39
3.2.2	Leksellův gama nůž	39
3.2.3	CyberKnife.....	41
3.2.4	Tomoterapie	42
3.3	Radioterapie řízená obrazem (IGRT).....	42
3.4	IG-IMRT	43
3.4.1	4D-CT	44
3.5	Protonová léčba	46
	PRAKTICKÁ ČÁST	48
4	Metodika praktické části	48
5	Výzkumné otázky	48
6	Kazuistiky	48
6.1	Kazuistika 1.....	48
6.2	Kazuistika 2.....	49
6.3	Kazuistika 3.....	49
6.4	Kazuistika 4.....	50

6.5	Kazuistika 5.....	50
7	Informace pro pacienty	52
7.1	Co dělat před ozářením?.....	52
7.2	Prevence vzniku akutních reakcí na pokožce.....	52
7.2.1	Akutní reakce 1. stupně.....	52
7.2.2	Akutní reakce 2. stupně.....	53
7.3	Prevence vzniku akutních reakcí v zažívacím traktu	53
7.3.1	Co dělat při nechutenství?.....	53
7.3.2	Co dělat při zvracení?	53
7.3.3	Co dělat při průjmech?.....	54
7.4	Prevence vzniku akutních reakcí v močopohlavním traktu	54
	DISKUZE	55
	ZÁVĚR	58
	Použitá literatura	59
	Přílohy.....	63

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Časový vývoj incidence a mortality ZN slinivky břišní v ČR	15
Obrázek 2 Věková struktura populace pacientů se ZN slinivky břišní.....	16
Obrázek 3 Časový vývoj incidence a mortality ZN žlučníku a žlučových cest v ČR	24
Obrázek 4 Věková struktura populace pacientů se ZN žlučníku a žlučových cest	25
Obrázek 5 Elektagammaknife, názorný obrázek ozařovací soustavy uvnitř přístroje.....	40
Obrázek 6 CyberKnife s jednotlivými komponenty.	41
Obrázek 7 Přehled stereotaktických metod.....	42
Obrázek 8 OBI snímek.....	44
Obrázek 9 Respiratorygating	45
Obrázek 10 Závislost absorbované dávky na doletu protonu (a, b) a demonstrace urychlovače (c).	46
Obrázek 11 Demonstrace posunu Braggova peaku v závislosti na energii částic.	47
Tabulka 1 Incidence a mortalita ZN slinivky břišní v ČR (2014)	16
Tabulka 2 Rozdělení do stádií - Pankreas - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání 2009, česká verze 2011, ÚZIS, Praha, 2011	19
Tabulka 3 T - primární tumor	19
Tabulka 4 N - regionální mízní uzliny	20
Tabulka 5 M - vzdálené metastázy	20
Tabulka 6 Rozdělení do stádií - Pankreas - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018.....	20
Tabulka 7 T - primární tumor	20
Tabulka 8 N - regionální mízní uzliny	21
Tabulka 9 T - primární tumor (C22.1)	28
Tabulka 10 N - regionální mízní uzliny (C22.1).....	29
Tabulka 11 M - vzdálené metastázy (C22.1)	29
Tabulka 12 T - primární tumor (C23).....	29
Tabulka 13 N - regionální uzliny (C23).....	30
Tabulka 14 M - vzdálené metastázy (C23).....	30
Tabulka 15 T - primární tumor (C24.0) - perihilární	30
Tabulka 16 N - regionální uzliny (C24.0) - perihilární.....	31
Tabulka 17 M - vzdálené metastázy (C24.0) - perihilární	31

Tabulka 18 T - primární tumor (C24.0) - distální.....	31
Tabulka 19 N - regionální mízní uzliny (C24.0) - distální	32
Tabulka 20 M - vzdálené metastázy (C24.0) - distální.....	32
Tabulka 21 T - primární nádor (C24.1)	32
Tabulka 22 N - regionální mízní uzliny (C24.1).....	33
Tabulka 23 M - vzdálené metastázy (C24.1).....	33
Tabulka 24 Klasifikace dle Bismuth-Corlette - Klatskinův tumor - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání 2009, česká verze 2011, ÚZIS, Praha, 2011	33
Tabulka 25 Rozdělení do stádií - Mimojaterní žlučové cesty - perihilární - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018	63
Tabulka 26 T - primární tumor (C24.0) - perihilární.....	63
Tabulka 27 N - regionální mízní uzliny (C24.0) - distální	63
Tabulka 28 Rozdělení do stádií - Vaterská papila - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018	64
Tabulka 29 T - primární tumor (C24.1).....	64
Tabulka 30 N - regionální mízní uzliny (C24.1).....	64

SEZNAM ZKRATEK

CT	Computed Tomography
CTV	clinical target volume
ČSÚ	Český statistický úřad
D	dávka
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
FN	fakultní nemocnice
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray
IG-IMRT	image guided - intensity modulated radiation therapy
IGRT	image guided radiation therapy
IMRT	intensity modulated radiation therapy
MeV	mega elektron volt
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography
PTV	planning target volume
RTG	rentgen
TD	toleranční dávka
TNM	tumor nodus metastasis
UZ	ultrazvuk
ÚZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
ZN	zhoubný novotvar
4D-CT	four dimensional computed tomography
5-FU	5-fluorouracil

ÚVOD

Radioterapie podjaterní krajiny, tj. léčba tumorů pankreatu, žlučníku a žlučových cest stále zůstává jedním z obtížných problémů péče o nemocné s nádorovým onemocněním. Zvyšující se výskyt nádorových onemocnění v této oblasti i zavedení nových léčebných postupů i u těch nemocných, jejichž prognóza je nepříznivá, přináší změny do dosavadních postupů léčby zářením.

Moderní terapie těchto tumorů bývá založena na kombinaci chirurgického výkonu, radioterapie a chemoterapie. Právě radioterapie se díky rozvoji moderních technologií dostává v této onkologické oblasti do popředí. Vzhledem k přesnějším metodám ozařování a kontroly nastavení polohy pacientů, je možno do oblasti podjaterní krajiny bezpečně dopravit relativně vysoké dávky záření, dávky které byly ještě před deseti lety nemyslitelné a zatížené vysokým rizikem komplikací.

Dopravení dostatečně vysoké dávky záření do oblasti podjaterní krajiny při radioterapii je však limitováno přítomností okolních rizikových orgánů, zkomplikováno je respiračními pohyby, stejně tak jej ovlivňují i fyziologické pohyby tkání v oblasti zájmu.

CÍLE PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je zjistit jaké jsou a popsat současné trendy v rámci problematiky ozařování v oblasti podjaterní krajiny, tj. nádory pankreatu a žlučníku a žlučových cest.

Cílem teoretické části práce je seznámit se s nádorovými onemocněními slinivky břišní, žlučníku a žlučových cest, jejich léčbou a prognózou pacientů. Dále charakterizovat multimodální terapii nádorů v oblasti podjaterní krajiny a možnosti využití moderních technologií radioterapie v rámci komplexní léčby pacienta, které přicházejí s nároky na možnosti radioterapie a neustále se vyvíjí.

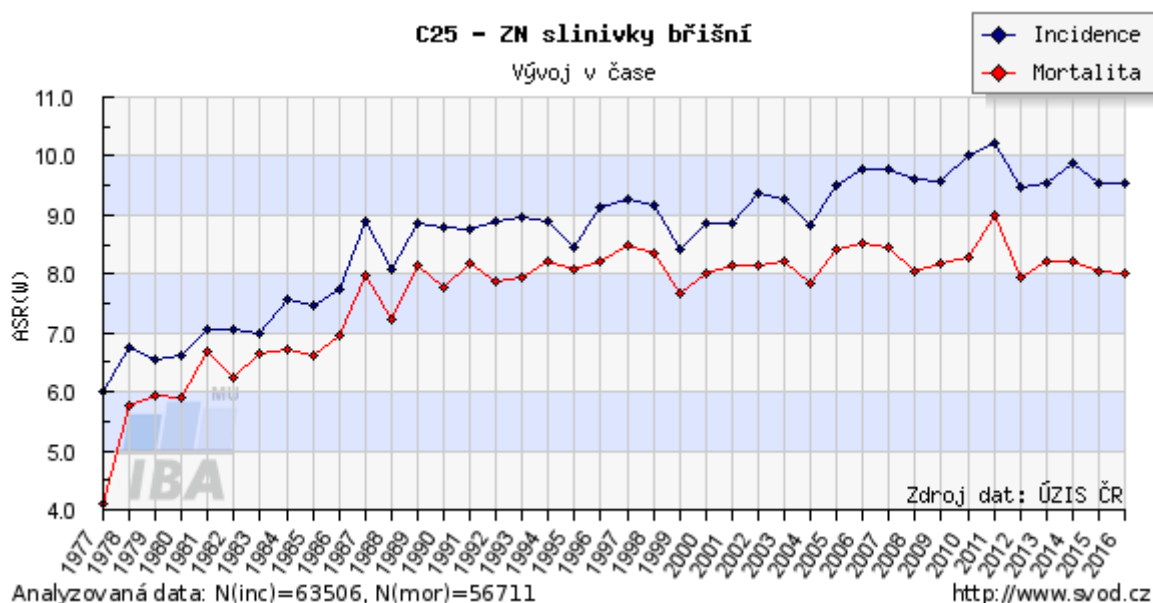
Cílem praktické části práce je demonstrovat využití moderních technologií pomocí kazuistik a zpracovat informace pro pacienty k posílení léčebné spolupráce a zlepšení povědomí o probíhající terapii.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ZHOUBNÉ NÁDORY SLINIVKY BŘIŠNÍ

1.1 Epidemiologie

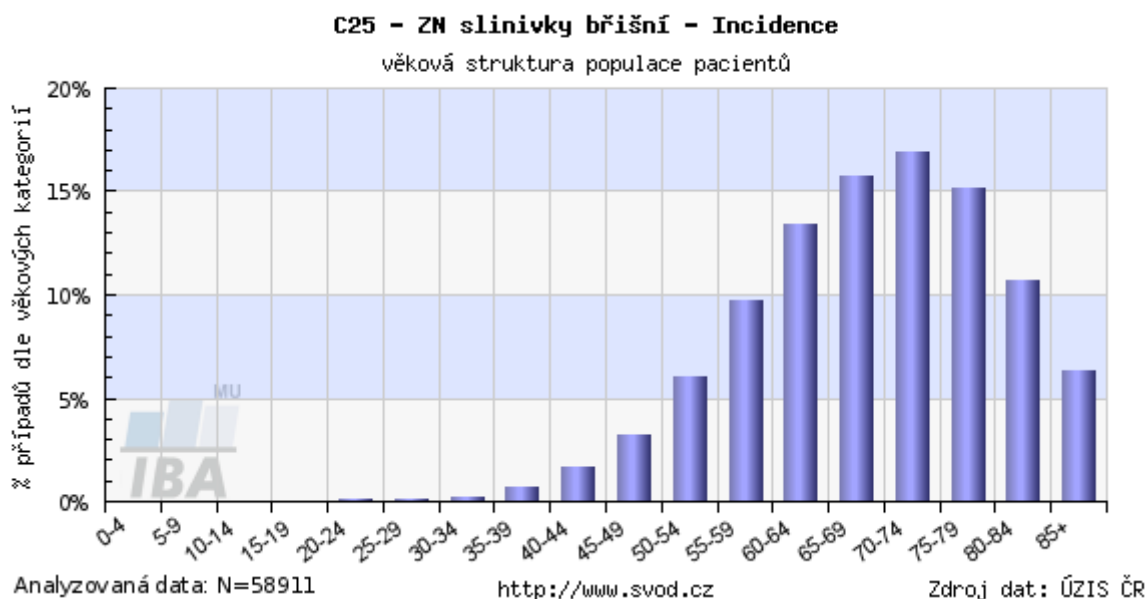
V důsledku onemocnění karcinomem slinivky břišní v České republice za rok 2014 s diagnózou C25 zemřelo 1955 lidí, karcinom pankreatu je čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění celosvětově. Česká republika obsadila druhou příčku v pořadí zemí s nejvyšší incidencí tohoto onemocnění, bylo zaznamenáno 2191 nově diagnostikovaných případů. Křivka incidence ZN slinivky břišní za posledních 30 let kontinuálně vzrůstá, jde téměř ruku v ruce s křivkou mortality (viz Obrázek 1). Ze statistik vedených ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR vyplývá, že onemocněním jsou častěji postiženi muži, ovšem za rok 2014 je rozdíl v přírůstku pouze nepatrný a to o 19 zaznamenaných případů vzhledem k celkové incidenci karcinomu pankreatu (viz Tabulka 1). Analýzy ÚZIS ČR také ukazují vyšší nárůst incidence po 60. roce života. Nejvyšší incidence tohoto onemocnění byla zaznamenána mezi 70 – 74 lety věku. (viz Obrázek 2). Rizikovou skupinou je tedy starší populace. (ÚZIS ČR, 2014)



Obrázek 1 Časový vývoj incidence a mortality ZN slinivky břišní v ČR

Tabulka 1 Incidence a mortalita ZN slinivky břišní v ČR (2014)

ZN slinivky břišní		MUŽI		ŽENY		CELKEM	
		abs.	na 100 000	abs.	na 100 000	abs.	na 100 000
C25	Incidence	1105	21,38	1086	20,28	2191	20,82
	Mortalita	1007	19,48	948	17,7	1955	18,58



Obrázek 2 Věková struktura populace pacientů se ZN slinivky břišní

1.2 Rizikové faktory

Výskyt onemocnění v mladším věku provází genetický předpoklad, avšak pro populaci s vyšší incidencí po 60. roce života je obecně známým rizikovým faktorem především nikotinismus, který dvojnásobně zvyšuje potenciální riziko vzniku onemocnění. Abúzus alkoholu, dále konzumace černé kávy, obezita a stravovací návyky rovněž přispívají k negativnímu vlivu a potenciální hrozbě. Zvýšený příjem tuků a masa opět souvisí s větším rizikem. Zvýšená aktivita, příjem ovoce a zeleniny naopak vede k pozitivnímu vlivu a prevenci. (Kubecová a kol., 2011, s. 110) Typickým rizikovým faktorem je udáván vliv chronické pankreatitidy. Zvýšené riziko přinášejí hereditární syndromy, tedy genetické mutace. Dosud je předmětem diskuse vliv diabetu mellitu, poruchy glukózové tolerance či abúzus aspirinu. Onemocnění provází i spekulace příspěvku nízké hladiny vitamínu D v organizmu. (Novotný, 2016, s. 215-216)

1.3 Prognóza

Pozitivním faktorem znatelně ovlivňujícím prognózu pacienta postiženého ZN pankreatu je časná detekce. Ovšem karcinom slinivky břišní je v časném stádiu šíření asymptomatický. Projeví se zejména po narušení pouzdra pankreatu, prorůstáním do okolních struktur. I při časném záchytu karcinomu slinivky břišní, kdy je nádor omezen jen na prostor pankreatu a nenarušuje pouzdro (cca 20 % případů), nemá vzdálené metastázy a byl kompletně resekován, je pětileté přežití dosaženo pouze u 5 % pacientů. Převážná část pacientů umírá během jednoho roku. Aplikace radioterapie slouží převážně jako léčba paliativní. Umožňuje zlepšení kvality života, zmírňuje bolest provázející pacienta. Avšak délku přežití pacienta téměř nelze ovlivnit. (Kubecová a kol., 2011, s. 112)

1.4 Histologie

Z 95% postihují slinivku břišní nádory vytvořeny z exokrinního parenchymu, tzv. duktální karcinom zastupuje zhruba 80% případů, dále pak karcinom z acinárních buněk, papilární, adenosquamózní, nediferencované, mucinózní karcinomy a karcinom z velkých buněk, smíšený typ, karcinom z malých buněk, cystadenokarcinom, neklasifikovaný karcinom, pancreatoblastom, papilárně-cystický karcinom (nižší maligní potenciál tumoru, možnost chirurgické resekce bez doplňující léčby). Zhruba 5% všech případů zastupují tumory z endokrinního parenchymu. (Šlampa a kol., 2011, s. 91)

1.5 Symptomatologie

Určit diagnózu karcinomu slinivky břišní může být značně obtížné. U 75% pacientů lokalizujeme karcinom v hlavě pankreatu, kde je patrný úbytek na váze průměrně 10 kg, ikterus a bolest v epigastriu, při níž nemocní nacházejí úlevovou polohu na boku či na všech čtyřech končetinách současně. Bolest vystřelující do zad provází zhruba 30% pacientů v pokročilém stádiu s nepříliš přívětivou prognózou. Hmatnou rezistenci nádoru lze nalézt zhruba u 20% nemocných. Pacienty s tumorem omezeným pouze na žlázu provázejí bolesti menší. Intenzita ikteru je trvalá, kolísající sytost ovšem nádor nevyklučuje. U takového pacienta lze nahmatat žlučník, který je ovšem nebolestivý, ale vždy budí podezření na tumorózní obstrukci žlučovodu, jedná se o tzv. Courvoisierův příznak. Asi 10% pacientů postihuje cholangioitida. Obstrukční žloutence obvykle podléhá zvláště kůže končetin. Ikterus u karcinomu těla a ocasu slinivky břišní bývá až známkou metastáz v játrech či v regionálních uzlinách. Tromboflebitida postihuje zhruba 10% nemocných. Zdůrazněné typické příznaky vedou k podezření, avšak jsou podceňovány buď lékařem či samotným pacientem a důkladné

vyšetření, které je pro diagnózu nezbytné, bývá často indikováno až příliš pozdě. Bolesti v zádech bývají často milně spojeny s původem vzniku v páteři, k podezření by měl dovést náhle se vyskytující diabetes mellitus. Zhruba třetina nádorů pankreatu bývá totiž cukrovkou doprovázena. (Novotný a kol., 2016, s. 216-217)

1.6 Stanovení diagnózy

Nádorové onemocnění pankreatu značí známky anémie v krevním obrazu při laboratorním vyšetření. Provádí se základní biochemické vyšetření - urea, kreatinin, jaterní testy, mineralogram, celková bílkovina, albumin. Neuspokojivé hodnoty vedou k indikaci dalšího vyšetření. Zvýšená hladina alkalické fosfatázy a bilirubinu v séru mohou naznačovat obstrukci žlučovodu, popř. jaterní metastázy. U převážné části pacientů bývá zvýšená hladina nádorových markerů, která ovšem není specifickým rysem onemocnění a může být i znakem pro výskyt jiných nádorů gastrointestinálního traktu. Ze zobrazovacích metod radiodiagnostiky se při podezření na karcinom pankreatu na prvním místě indikuje neinvazivní ultrasonografické vyšetření, dále pak CT vyšetření počítačovou tomografií. Deformace či uzávěr hlavního vývodu, stenózu žlučovodu, zobrazení papili, popř. biopsii slouží vyšetření endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografií (ERCP). Pomocí této vyšetřovací metody můžeme zavést i endosonografickou sondu (EUS) nebo provést papilotomii či zavést dočasně i trvale stent do žlučovodu při ikteru. Vyšetření magnetickou rezonancí má srovnatelný přínos s CT vyšetřením, ovšem bez zatížení RTG zářením pro pacienta. Z 80-90% je upřednostňováno vyšetření ERCP. Aspirační biopsie se provádí perkutánně pod ultrasonografickou kontrolou, výpočetní tomografií či endosonografickým vyšetřením. Mnohdy není ani z 85% úspěšná. Vyšetření při rozlišení chronického zánětu od maligního onemocnění provázejí zřetelné diagnostické obtíže diferenciace. Tumor distálního choledochu, Vaterské papili, či duodena se mnohdy projevují podobnými příznaky. (Novotný, 2016, s. 217-218)

1.7 Staging

K určení klinického stadia onemocnění slouží tzv. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, dle 7. vydání, verze dostupné v České republice od 1. 1. 2011 jsou atomickými sublokalizacemi hlava pankreatu (C25.0), tělo pankreatu (C25.1), kauda pankreatu (C25.2), pankreatický vývod (C25.3), Langerhansovy ostrůvky (endokrinní pankreas) (C25.4). Klasifikace rozděluje nádory slinivky břišní do stadií (viz Tabulka 2).

Tabulka 2 Rozdělení do stádií - Pankreas - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání 2009, česká verze 2011, ÚZIS, Praha, 2011

Stadium 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	jakékoliv N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Nádory, které vycházejí napravo od levého okraje vena mesenterica superior spadají pod hlavu pankreatu. Za část hlavy se považuje stejně tak processus uscinatus. Nádory vycházející mezi levým okrajem vena mesenterica superior a levým okrajem aorty náleží tělu pankreatu. Nádory spadající do kaudy slinivky břišní jsou ty, jež vycházejí mezi levým okrajem aorty a hilem sleziny. Při klasifikaci hodnotíme nejen primární nádor (T) (viz Tabulka 3), ale také regionální mízní uzliny (N) (viz Tabulka 4) a vzdálené metastázy (M) (viz Tabulka 5) (Priester, 2016).

Tabulka 3 T - primární tumor

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1	nádor omezen na pankreas, do 2cm v největším rozměru
T2	nádor omezen na pancreas, větší než 2cm v největším rozměru
T3	nádor se šíří mimo pankreas, nepostihuje však truncus coeliacus nebo a. mesenterica superior
T4	nádor postihuje truncus coeliacus nebo a. mesenterica superior

Regionální mízní uzliny dělíme na horní, procházející nad hlavou a tělem slinivky břišní, dolní, vyskytující se pod hlavou a tělem pankreatu. Předními regionálními mízními uzlinami jsou pankreatikoduodenální, pylorické u nádorů hlavy slinivky břišní a horní mezenterické regionální uzliny. Zadními regionálními mízními uzlinami označujeme zadní pankreatikoduodenální, mízní uzliny kolem choledochu a horní mezenterické mízní uzliny. Dále rozlišujeme mízní uzliny lienální, vedoucí v hilu sleziny a kolem kaudy slinivky břišní, vyskytující se opět pouze u nádorů hlavy pankreatu. Posledními regionálními mízními uzlinami jsou uzliny coeliacké, které se rovněž vyskytují pouze u nádorů hlavy pankreatu. (Priester, 2016)

Tabulka 4 N - regionální mízní uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

Vzorky histologického vyšetření regionální lymfadenektomie musí standardně obsahovat více jak 10 mízních uzlin. Vezmeme-li v úvahu mízní uzliny s negativní odpovědí, ale nebude obsah vzorku mízních uzlin dostatečný, nedosáhneme-li klasicky vyšetřovaného počtu, budeme pak klasifikovat jako pN0. Malému p (pTNM) rozumíme jako patologické klasifikaci odpovídající klasifikacím TNM. (Priester, 2016)

Tabulka 5 M - vzdálené metastázy

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

Změny přináší 8. vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů, uvedené v platnost od 1. ledna 2018 sdělením ČSÚ č. 465 ze dne 15. prosince 2017. Doplněna kapitola "Pankreas" dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu. Nově klasifikováno je rozdělení do stádií (viz Tabulka 6), kategorie T (viz Tabulka 7) a N (viz Tabulka 8). Kategorie M beze změn. (Priester, 2016)

Tabulka 6 Rozdělení do stádií - Pankreas - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018

Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	jakékoliv N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Tabulka 7 T - primární tumor

T1	nádor o velikosti do 2cm včetně v největším rozměru
T1a	nádor o velikosti do 0,5cm včetně v největším rozměru
T1b	nádor větší než 0,5cm, do 1cm včetně v největším rozměru

T1c	nádor větší než 1cm, do 2cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2cm, do 4cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 4cm v největším rozměru
T4	nádor postihuje truncus coeliacus nebo a. mesenterica superior a/nebo společnou jaterní tepnu (a. hepatica communis)

Tabulka 8 N - regionální mízní uzliny

N1	metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve 4 a více regionálních mízních uzlinách

1.8 Léčba dle klinického stádia

Karcinom pankreatu je jedním z nejzhoubnějších nádorů vůbec s velice špatnou prognózou a to nanejvýše pětiletým přežitím. Zejména z tohoto důvodu je přístupováno jak k podpůrné, tak symptomatické léčbě. Naději na zlepšení prognózy pacientů přinášejí radikální chirurgické výkony. Operaci může ovšem podstoupit méně jak 20% pacientů, ani tak pětiletého přežití nedosahuje 20% nemocných s odoperovaným karcinomem pankreatu. V důsledku těchto faktorů jsou doporučeny postupy adjuvantní léčby chemoterapií. Přínos adjuvantní chemoradioterapie dle posledních analýz neměl významný účinek. K paliativní systémové léčbě přistupujeme u inoperabilních nádorů a metastatickém postižení s ohledem na výkonnostní stav pacienta s cílem navýšit úroveň kvality života. U pacienta v dobrém fyzickém stavu s lokalizovaným onemocněním karcinomu slinivky břišní se zvažuje i přínos chemoradioterapie.

Radikální resekci pankreatu, lze do léčby zahrnout pouze tehdy, je-li nádor lokalizován jen na pouzdro pankreatu (stadium 0, IA, IB, IIA, IIB), tudíž je karcinom resekabilní. Operace s resekcí či bez resekce je označována jako tzv. Whippleova metoda, hemipankreatoduodenektomie. U nádorů zasahujících do těla pankreatu se přistupuje k totální pankreatektomii. Distální pankreatektomií se značí resekce levé poloviny pankreatu. Radikální resekci následuje adjuvantní chemoterapie v období 6 měsíců. Primárně se užívá gemcitabin, obdobnou užívanou látkou je 5-fluoruracil v kombinaci s leukovorinem. Aplikace adjuvantní chemoradioterapie nepřispívala dle analýzy k celkovému přežití pacientů ve srovnání se samotným chirurgickým zákrokem, ani pozitivně neovlivňovala dobu relapsu onemocnění, tudíž její postavení v adjuvantní léčbě není příliš jasné. Podání neoadjuvantní chemoterapie jako náhrady primární resekce zvažujeme u hraničně resekabilních karcinomů.

Paliativní chemoterapii aplikujeme u lokálně pokročilého neresekabilního karcinomu pankreatu (stadium III). Otázka aplikace chemoradioterapie a studie srovnávající metodu léčby se samotnou chemoterapií je stále předmětem velkých diskuzí díky rozporuplným výsledkům. Aplikace chemoradioterapie pro pacienty bez progresu nádoru po počáteční chemoterapii se zvažuje.

U metastatického karcinomu slinivky břišní (stadium IV) je zvolena paliativní systémová léčba doporučena dle výkonnostního stavu samotného nemocného. Některé režimy až zdvojnásobují přežití pacientů. (Novotný, 2016, s. 218-223)

1.9 Aplikace radioterapie

1.9.1 Cílové objemy

Samostatná chemoradioterapie:

- GTV - primární tumor a postižené lymfatické uzliny
- CTV - GTV a svodná lymfatická drenáž
- PTV - CTV a zpravidla lem 1-2 cm, vhodné stanovit s ohledem na dýchací pohyby (Priester, 2016)

Paliativní radioterapie:

- cílové objemy se určují individuálně, obvykle jen objem symptomatického nádorového postižení bez oblastí subklinického šíření s lemem pro nepřesnost nastavení (Priester, 2016)

1.9.2 Frakcionace a dávka

- samostatná chemoradioterapie: 45-54 Gy v 25-30 frakcích (45 Gy + boost)
- paliativní radioterapie: individuální dávka a frakcionace (Priester, 2016)

1.9.3 Kritické orgány

- játra - D mean < 25 Gy
- ledviny - D18 < 30 % funkčního parenchymu ledviny
- mícha - Dmax < 45 Gy
- žaludek, duodenum, tenké střevo - Dmax 55 Gy, < 10% každého orgánu může obdržet mezi 50-54 Gy, < 15 % každého orgánu může obdržet mezi 45-50 Gy (Priester, 2016)

1.9.4 Poloha nemocného

- supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou
- v rámci plánování vhodné využití 4D-CT (Priester, 2016)

1.9.5 Technika

- radioterapie s modulovanou intenzitou s využitím on-board imaging systému
- při nižších předepsaných dávkách možno využít jednoduchých technik konvenční/konformní RT 2-4 polí (Priester, 2016)

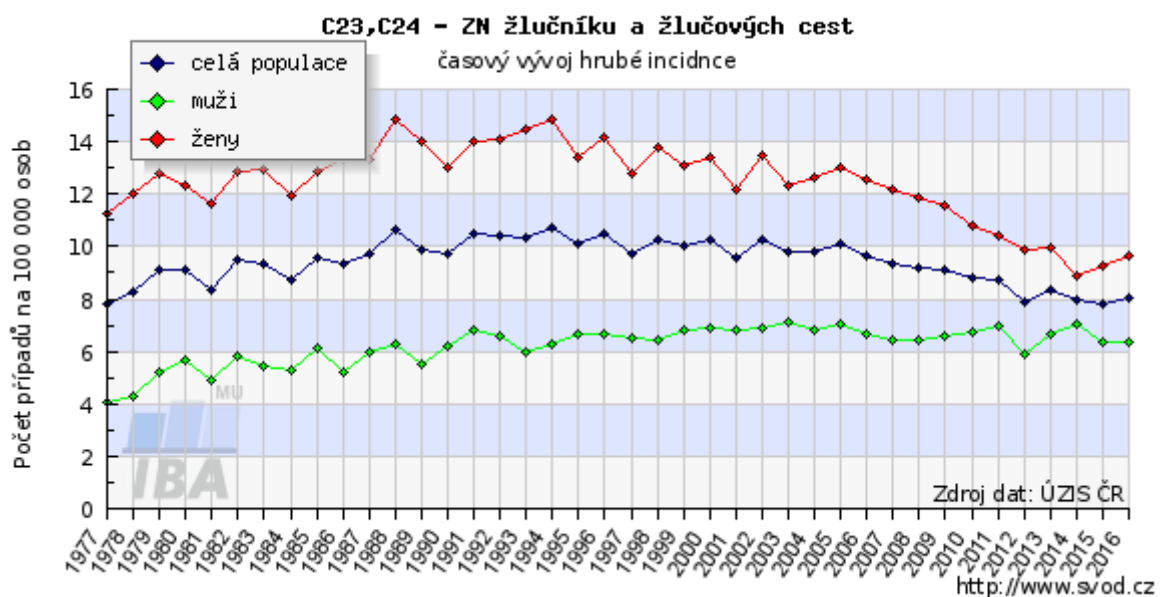
1.10 Sledování po léčbě

Základem sledování po kurativní léčbě jsou ambulantní návštěvy po dobu 2 let každé 3 měsíce, každých 6 měsíců od 3. až po 5. rok po léčbě, dále pak jednou ročně. Z laboratorního vyšetření sledujeme při každé ambulantní návštěvě přítomnost nádorového markeru CA 19-9. Diagnostické zobrazující vyšetření výpočetní tomografií CT se provádí jednou za půl roku po dobu 5 let. Po dobu 5 let od léčby je indikováno každoročně vyšetření RTG plic. (Priester, 2016)

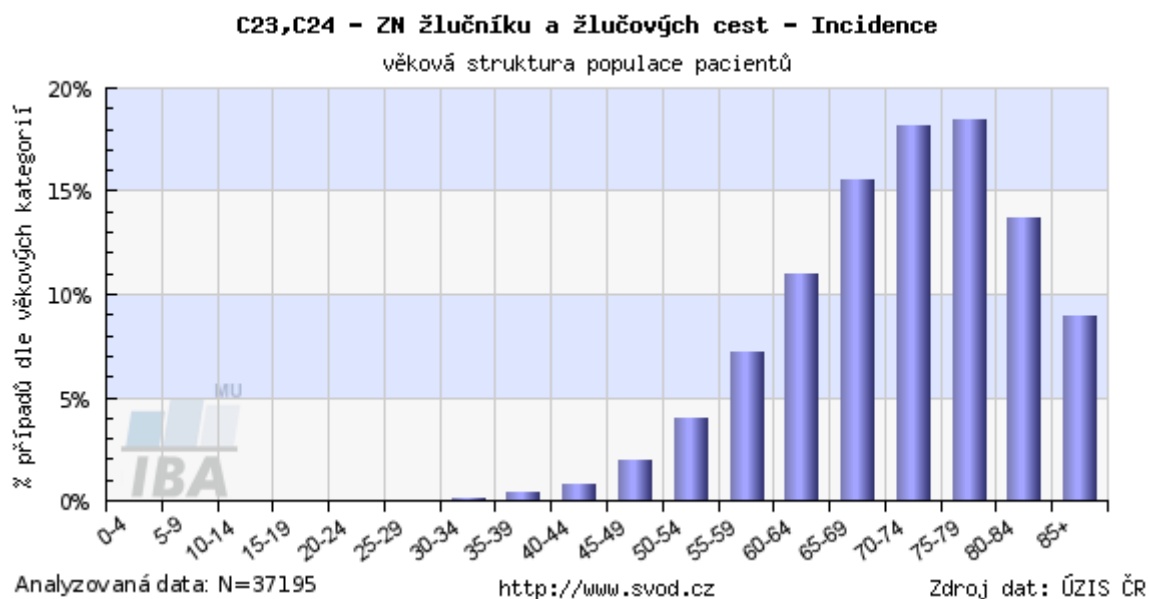
2 ZHOUBNÉ NÁDORY ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST

2.1 Epidemiologie

Zhoubné nádory žlučníku a žlučových cest jsou relativně vzácně se vyskytující nádorová onemocnění. V roce 2014 onemocnělo nádory žlučníku a žlučových cest v České republice celkem 802 lidí a zemřelo 710 lidí. Ženy bývají zhoubnými nádory žlučníku a žlučových cest postiženy více než muži. Rozdíl incidence v pohlaví však s postupem let klesá (viz. Obrázek 3). V Evropě byla největší incidence zhoubných nádorů žlučníku a žlučových cest nalezena v zemích východní Evropy, konkrétně Polsku, České republice a Slovensku. V evropském měřítku je tedy Česká republika jednou ze zemí s častějším výskytem. Celosvětově se Česká republika umístila v roce 2008 v incidenci zhoubných nádorů žlučníku a žlučových cest na osmém místě, hned za Slovenskem. Zhoubné nádory žlučníku a žlučových cest jsou onemocněními spíše staršího věku, jejich největší incidence je mezi 65. a 80. rokem života (viz. Obrázek 4). (ÚZIS ČR, 2014)



Obrázek 3 Časový vývoj incidence a mortality ZN žlučníku a žlučových cest v ČR



Obrázek 4 Věková struktura populace pacientů se ZN žlučníku a žlučových cest

2.2 Etiologie

2.2.1 Příčina vzniku nádorového onemocnění žlučníku

Příčina vzniku onemocnění nebyla doposud zcela vyjasněna. Existují však genetické a environmentální faktory, které by mohli odpovídat za vznik rakoviny žlučníku. Rodinná anamnéza rakoviny žlučníku je zjevným rizikovým faktorem. (Goldgar, 1994)

Naprostá většina (69% až 100%) pacientů trpících rakovinou žlučníku mají anamnézu cholelitiázy. Předchozí výskyt žlučových kamenů u pacientů nese vysoké riziko rakoviny žlučníku, s relativním rizikem 4.9. (Randi, 2006) Zdá se, že cholesterolové kameny se u pacientů trpících karcinomem žlučníku vyskytují častěji než pigmentové kameny. (Kimura, 1989)

Chronické bakteriální infekce způsobují dráždění a záněty žlučníku. Konkrétně chronické onemocnění bakterií *Salmonellatyphi* je spojeno s až 12ti-násobným zvýšením rizika výskytu rakoviny žlučníku. (Kumar, 2006)

Chronický zánět jakéhokoli původu může vést k usazování vápníku ve stěně žlučníku. Toto onemocnění se pak nazývá „porcelánový žlučník“ kvůli modravé barvě postiženého orgánu a křehké konzistenci. (Berk, 1973) Je rozporuplné, zda je porcelánový žlučník skutečně spojen se zvýšeným rizikem rakoviny. Některé studie toto spojení potvrzují, jiné ho odmítají. Zdá se však, že pouze částečné kalcifikace ve žlázových prostorách sliznice jsou

prekancerózou nádorů žlučníku a kalcifikace ostatních míst žlučníku vliv na vznik rakoviny nemají. (Laura, 2012)

Polypy žlučníku postihují zhruba 5 % dospělých a mohou být diagnosticky milně zaměňovány s rakovinou žlučníku. Mezi znaky, které předpovídají maligní onemocnění, patří polypy o velikosti 10mm a více, spojený výskyt polypů s onemocněním cholelitiázy, věk pacienta přes 50 let a nejvýznamněji rychlý růst polypů. (Myers, 2002)

Anomální spojení žlučového a pankreatického vývodu je vzácnou vrozenou anomálií žlučového traktu, v níž se pankreatické a žlučové kanály spojují mimo stěnu duodena a vytvářejí abnormálně dlouhý kanál, který leží za Oddiho svěračem. (Nomura, 2002) Tato anomálie bývá někdy spojena s refluxem pankreatických sekretů do žlučového systému a žlučníku, což vede k dráždění a maligním změnám sliznice žlučníku. (Babbitt, 1973) Anomální spojení žlučového a pankreatického vývodu má za následek zvýšení rizika rakoviny žlučníku o 3% až 18%. (Kang, 2007)

2.2.2 Příčina vzniku nádorového onemocnění žlučových cest

Cysty žlučového vývodu jsou vzácné vrozené poruchy charakterizované cystickou dilatací žlučových cest. Předpokládá se, že cysty žlučových cest se vyvíjejí z abnormálního pankreatického a biliárního spoje, ve kterém se pankreatické a žlučové kanály spojují mimo dvanáctník. (Kamisawa, 2005) To vede k refluxu pankreatických enzymů do žlučového systému s následným zvýšením intraduktálního tlaku a zánětem, což vede k dilataci duktů. Předpokládá se, že reflux pacientů s pankreatickými enzymy, stagnace žluče a zvýšená koncentrace intraduktálních žlučových kyselin přispívají k tvorbě maligních buněk u pacientů s cystami žlučových cest. (Soreide, 2004)

Rovněž anomální spojení žlučového a pankreatického vývodu je, stejně tak jako u rakoviny žlučníku, spojeno se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny žlučových cest.

Roukounakis a kol. ve své studii uvedli, že výskyt anomálního spojení žlučového a pankreatického vývodu byl o 38,6% vyšší ve srovnání s běžnou populací. (Roukounakis, 2007)

Hepatitis jsou kameny nebo konkrémenty, které se nacházejí v blízkosti soutoku pravého a levého hepatického kanálu. Infestace parazity jako *Clonorchis sinensis* a *Ascaris lumbricoides* byla nalezena až u 30 % případů pacientů trpících hepatitis.

(Huang, 2005) Předpokládá se, že dlouhodobé dráždění a záněty biliárního epitelu konkrementy, stázou žluči a bakteriálními infekcemi předurčují k malignitě. (Kubo, 1995)

Primární sklerotizující cholangitida (PSC), autoimunitní onemocnění, které způsobuje difúzní záněty a fibrózu žlučových cest je dalším rizikovým faktorem pro vznik rakoviny žlučových cest. Chronický zánět, proliferace biliárního epitelu, tvorba endogenních mutagenů žluči a žlučové stáze jsou postulovanými mechanismy karcinogeneze. (Patel, 2006) Předpokládá se, že primární sklerotizující cholangitida by mohla být zároveň také zároveň možnou prekancerózou rakoviny žlučníku. (Lewis, 2007)

2.3 Prognóza

Základními prognostickými faktory jsou stádium onemocnění rozsah radikálního, parciálního či explorativního chirurgického zákroku. Za negativní prognostické faktory považujeme mutaci onkogenu K-RAS, zvýšenou exkreci proliferačních markerů, přítomnost angioinvaze, zvýšenou expresi onkoproteinů či aneuploidii nádorových buněk. Průměrná doba přežití pacientů s nádorovým onemocněním žlučníku a žlučových cest se pohybuje kolem 6 měsíců. Časný záchyt lokalizovaných stádií nádorů žlučníku prodlužuje dobu přežití u nemocných pacientů až na 5 let. (Novotný, 2016, s. 207)

2.4 Histologie

Intrahepatální cholangiogení karcinom (cholangiocelulární karcinom), kombinovaný hepatocelulární karcinom a cholangiogení karcinom (smíšený hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom). Karcinom žlučníku a ductus cystikus. Klastkinův tumor, karcinom perihilárních žlučových cest. Karcinomy distálních žlučových cest, karcinom Vaterské papili. (Adam, 2004, s. 131-133)

2.5 Symptomatologie

Časná stádia karcinomu žlučníku jsou povětšinou asymptomatická, v pokročilém stádiu se vyznačuje obstrukčním ikterem, acholickou stolicí, svrběním pokožky, močí tmavého zbarvení, hypertermií, popř. třesavkou. Onemocnění je doprovázeno bolestmi v pravém podžebří, nechutenstvím, ztrátou na váze, nevolností, břišním dyskomfortem, intolerancí stravy s vyšším obsahem tuku a hepatomegálií. Příznakem nádorového onemocnění žlučových cest je především bezbolestný ikterus. (Novotný, 2016, s. 207)

2.6 Stanovení diagnózy

Karcinom žlučníku nebo žlučového stromu bývá v časném stádiu nezdědka zachycen náhodně při indikacích vyšetření z jiného důvodu, např. prosté cholecystektomii. Provedení vyšetření CT břicha je první volbou při diagnostice klinicky manifestních nádorů. Pro posouzení radikality chirurgického zákroku a odhalení případných jaterních metastáz slouží vyšetření CT nebo UZ břicha. Pro odhalení možného plicního postižení je nezbytný RTG snímek plic. Obligatorní vyšetření CEA slouží ke zjištění přítomnosti nádorových markerů v organizmu. Stav vývodných žlučových cest je posuzován pomocí vyšetření ERCP, je možné odebrat vzorek k histologickému rozboru, popř. provést zavedení biliárního stentu. Nezbytné je provedení krevních testů (krevní obraz, biochemické a koagulační vyšetření) ordinovaných z důvodu plánování případného chirurgického výkonu či bezpečného provedení onkologické terapie. (Novotný, 2016, s. 207-208)

2.7 Staging

Klinické stádium nádorového onemocnění je stanoveno zásadami TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání 2009, česká verze 2011, ÚZIS, Praha, 2011. Odpovídá jednotlivým sublokality, pro každou sublokality platí rozdílná TNM klasifikace. V oblasti intrahepatálních žlučových cest (C22.1) se klasifikační systém používá pro intrahepatální cholangiogenní karcinom, respektive cholangiocelulární karcinom, kombinovaný hepatocelulární karcinom a cholangiogenní karcinom, tedy smíšený hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom (viz Tabulka 9-11). U lokalizace nádorů žlučníku (C23) klasifikujeme karcinomy žlučníku a ductus cysticus, které jsou histologicky ověřeny (viz Tabulka 12-14). U perihilárních (mimojaterních) žlučových cest (C24.0) se klasifikace aplikuje na karcinomy mimojaterních žlučových cest perihilární lokalizace, např. Klatskinův tumor (viz Tabulka 15-17). Jedná se o oblast pravého, levého a společného ductus hepaticus. Pro distální mimojaterní žlučové cesty (C24.0) uplatňujeme klasifikaci karcinomů mimojaterních žlučových cest distálně od vyústění ductus cysticus (viz Tabulka 18-20). Karcinomy ductus cysticus spadají pod nádorové onemocnění žlučníku. Klasifikace zhoubných novotvarů Vaterské papili (C24.1) platí pouze pro karcinomy histologicky ověřené (viz Tabulka 21-23). (Priester, 2016)

Tabulka 9 T - primární tumor (C22.1)

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru

Tis	karcinom in situ (intraduktální karcinom)
T1	solitární nádor bez cévní invaze
T2a	solitární nádor s invazí do cév
T2b	vícečetné nádory, s nebo bez cévní invaze
T3	nádor prorůstá na viscerální peritoneum nebo přímo postihuje přilehlé mimojaterní struktury
T4	nádor s periduktálním šířením (periduktální způsob růstu)

Klasifikované regionální mízní uzliny (N) pravostranného jaterního intrahepatálního cholangiogenního karcinomu jsou hilové mízní uzliny vedoucí podélně od ductus choledochus, aa. hepaticae, v. portae a ductus cysticus. Dále pak periduodenální a peripankreatické hilové uzliny. Pod levostranný jaterní intrahepatální cholangiogenní karcinom spadají regionální mízní uzliny hepatogastrické (viz Tabulka 10). (Priester, 2016)

Tabulka 10 N - regionální mízní uzliny (C22.1)

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

Šíření do uzlin podélně od truncus coeliacus nebo paraaortálních či parakaválních mízních uzlin z intrahepatálního cholangiogenního karcinomu se označuje za vzdálené metastázy (M1) (viz Tabulka 11). (Priester, 2016)

Tabulka 11 M - vzdálené metastázy (C22.1)

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

Kategorie patologické klasifikace (pT, pN, pM) odpovídají kategoriím TNM. Regionální lymfadenektomie vzorků histologického vyšetření by měla obsahovat 3 a více mízních uzlin. Má-li histologické vyšetření negativní výsledek, ale nebyl splněn standardní počet mízních uzlin ve vzorku, klasifikují se jako pN0. (Priester, 2016)

Tabulka 12 T - primární tumor (C23)

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru

Tis	karcinom in situ
T1a	nádor postihuje lamina propria mucosae
T1b	nádor postihuje tunica muscularis
T2	nádor postihuje perimuskulární pojivovou tkáň, bez šíření na serózu nebo do jater
T3	nádor prorůstá na serózu (viscerální peritoneum) a/nebo přímo postihuje játra a/nebo kterýkoliv jiný orgán či strukturu, např. žaludek, duodenum, tlusté střevo, pankreas, omentum, mimojaterní žlučové cesty
T4	nádor postihuje kmen v. portae či a. hepatica nebo dva a více mimojaterních orgánů či struktur

Klasifikované mízní uzliny pro karcinom žlučníku jsou uzliny probíhající v hilu jater, včetně uzlin podél a. hepatica communis, v. portae, ductus choledochus, ductus cysticus (viz Tabulka 13). (Priester, 2016)

Tabulka 13 N - regionální uzliny (C23)

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

Za vzdálené metastázy považujeme postihnutí uzlin coeliackých, periduodenálních, peripankreatických a uzlin podél a. mesenterica superior (viz Tabulka 14). (Priester, 2016)

Tabulka 14 M - vzdálené metastázy (C23)

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

Patologické klasifikace žlučníku (kategorie pT, pN, pM) kopírují klasifikace TNM. Vzorky z regionální lymfadenektomie histologického vyšetření klasicky zahrnují 3 a více mízních uzlin. Má-li histologické vyšetření negativní výsledek, ale nebyl splněn standardní počet mízních uzlin ve vzorku, opět se klasifikují jako pN0. (Priester, 2016)

Tabulka 15 T - primární tumor (C24.0) - perihilární

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ

T1	nádor je omezen na žlučovod, se šířením až do svalové vrstvy nebo vaziva
T2a	nádor prostupuje stěnu žlučovodu do okolní tukové tkáně
T2b	nádor postihuje přilehlý jaterní parenchym
T3	nádor postihuje jednostranné větve v. portae nebo a. hepatica
T4	nádor postihuje kmen v. portae nebo její větve oboustranně; nebo a. hepatica communis; nebo žlučovody druhého řádu (segmentální) oboustranně, nebo žlučovody druhého řádu (segmentální) jednostranně s druhostranným postižením v portae či a. hepatica

Klasifikované regionální mízní uzliny spadající pod lokalizaci perihilárních (mimojaterních) žlučových cest jsou uzliny hilové a okolo choledochu v ligamentum hepatoduodenale (viz Tabulka 16). (Priester, 2016)

Tabulka 16 N - regionální uzliny (C24.0) - perihilární

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

Tabulka 17 M - vzdálené metastázy (C24.0) - perihilární

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

Patologické klasifikace karcinomů perihilárních (mimojaterních) žlučových cest (kategorie pT, pN, pM) odpovídají kategoriím T, N, M. Vzorky z regionální lymfadenektomie histologického vyšetření standardně zahrnují 15 a více mízních uzlin. Má-li histologické vyšetření negativní výsledek, ale nebyl splněn standardně vyšetřovaný počet, klasifikují se jako pN0. (Priester, 2016)

Tabulka 18 T - primární tumor (C24.0) - distální

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ (intraduktální nádor)
T1	nádor omezen na žlučové cesty
T2	nádor se šíří mimo stěnu žlučových cest
T3	nádor postihuje žlučník, játra, pankreas. duodenum, nebo jiné přilehlé orgány
T4	nádor postihuje truncus coeliacus nebo a. mesenterica superior

Klasifikované regionální mízní uzliny distálních (mimožaterních) žlučových cest jsou uzliny podél ductus choledochus, a. hepatica communis, dorzálně k ttuncus coeliacus, uzliny přední a zadní pankreatikoduodenální a uzliny podélně od v. mesenterica superior a laterárně napravo od stěny a. mesenterica superior (viz Tabulka 19). (Priester, 2016)

Tabulka 19 N - regionální mízní uzliny (C24.0) - distální

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

Tabulka 20 M - vzdálené metastázy (C24.0) - distální

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

Patologické klasifikace karcinomů distálních (mimožaterních) žlučových cest (kategorie pT, pN, pM) odpovídají kategoriím T, N, M. Vzorky z regionální lymfadenektomie histologického vyšetření standardně zahrnují 12 a více mízních uzlin. Má-li histologické vyšetření negativní výsledek, ale nebyl splněn standardně vyšetřovaný počet, klasifikují se jako pN0. (Priester, 2016)

Tabulka 21 T - primární nádor (C24.1)

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ (intraduktální nádor)
T1	nádor omezen na Vaterskou papilu nebo Oddiho svěrač
T2	nádor postihuje stěnu duodena
T3	nádor postihuje pankreas
T4	nádor postihuje měkké tkáně kolem pankreatu nebo jiné přilehlé orgány či struktury

Klasifikované regionální mízní uzliny přiřazené Vaterské papile rozdělujeme na horní, nad hlavou a tělem pankreatu a dolní pod hlavou a tělem pankreatu. Přední (přední

pankreatoduodenální, pylorické a horní mezenterické) a zadní (zadní pankreatikoduodenální, uzliny kolem choledochu a horní mesenterické) (viz Tabulka 22). (Priester, 2016)

Tabulka 22 N - regionální mízní uzliny (C24.1)

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

Metastázy v lymfatických uzlinách a uzlinách kaudy pankreatu jsou klasifikovány jako M1, nejsou brány jako regionální (viz Tabulka 23). (Priester, 2016)

Tabulka 23 M - vzdálené metastázy (C24.1)

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

Patologické klasifikace karcinomu Vaterské papili (kategorie pT, pN, pM) odpovídají kategoriím T, N, M. Vzorky z regionální lymfadenektomie histologického vyšetření standardně zahrnují 10 a více mízních uzlin. Má-li histologické vyšetření negativní výsledek, ale nebyl splněn standardně vyšetřovaný počet, klasifikují se jako pN0. (Priester, 2016)

K posouzení nádorů v oblasti perihilárních (mimožatrných) žlučových cest slouží klasifikace dle Bismuth Corlette, pro Klatskinův tumor (viz. Tabulka 24). Je omezena pouze na primární tumor, uzlinové postižení ani vzdálené metastázy nezahrnuje. (Priester, 2016)

Tabulka 24 Klasifikace dle Bismuth-Corlette - Klatskinův tumor - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání 2009, česká verze 2011, ÚZIS, Praha, 2011

Typ I	Tumor postihuje ductus hepaticus communis
Typ II	Tumor postihuje bifurkaci ductus hepaticus communis
Typ IIIA	Tumor postihuje pravý ductus hepaticus
Typ IIIB	Tumor postihuje levý ductus hepaticus
Typ IV	Tumor postihuje pravý i levý ductus hepaticus

Změny přináší 8. vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů, uvedená v platnost od 1. ledna 2018 sdělením ČSÚ č. 465 ze dne 15. prosince 2017. V oblasti podžatrní krajiny změny proběhly v klasifikaci kapitol: Intrahepatální žlučové cesty ("Rozdělení do stádií",

definice kategorií T1 a T2), Žlučník ("Rozdělení do stádií", definice kategorií T2 a N), Mimojaterní žlučové cesty - perihilární ("Rozdělení do stádií", definice kategorií T1, T2, T3 a N), "Vaterská papila" ("Rozdělení do stádií", definice kategorií T1, T2, T3 a N). Uvedeno v příloze.

2.8 Léčba dle klinického stádia

Přístup léčby je multimodální, základního kurativního přístupu léčby je radikální chirurgický výkon. Při odstraňování nádoru žlučníku by měli být odstraněny i spádové mízní uzliny a část jaterního parenchymu. Větší rozsah operace oddaluje vznik recidivy a prodlužuje přežití. Po odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest u stádia IA (T1N0M0) není další léčba indikována, u stadia IB (T2N0M0) následuje adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-Fluoruracil. Stádium II doprovází po radikálním chirurgickém zákroku na žlučníku nebo žlučových cestách adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-Fluoruracil. Pokud operace není možná, zajistí se derivace žluči a je indikována paliativní chemoterapie na bázi 5-Fluoruracil či paliativní chemoradioterapie opět s použitím 5-FU. Léčba stadia III je založena na indikaci paliativní chemoterapie nebo paliativní chemoradioterapie, za podání 5-Fluoruracilu. Pacientům ve IV stadiu nádorového onemocnění je indikována paliativní chemoterapie založena na podání 5-Fluoruracilu. Další linii individuálně nastavené paliativní chemoterapie lze podat v kombinaci s 5-FU a leukovorinem. Léčba inoperabilních karcinomů žlučníku nebo žlučových cest je prováděna také za podání kapecitabinu a gemcitabinu. Vyšší efektivitu prokázalo podání gemcitabinu za kombinace s cisplatinou v monoterapii. Tento proces je doporučen jako léčebný standard pro pacienty a je nastaven na 1. linii léčby v celkově dobrém stavu pacientů. (Šlampa, 2011, s. 87-88)

2.9 Aplikace radioterapie

Plánování zevní radioterapie je uskutečněno za pomoci techniky 4D- CT.

2.9.1 Zevní radioterapie

Cílové objemy adjuvantní radioterapie:

- GTV - neurčuje se
- CTV - oblast lůžka tumoru + oblast spádových lymfatických uzlin, 1 cm lem
- PTV - lem individuálně dle rozsahu respiračního pohybu (Priester, 2016)

Cílové objemy paliativní radioterapie:

- GTV - oblast primárního tumoru (případně recidivy) a postižených lymfatických uzlin
- CTV - oblast GTV+ oblast spádových lymfatických uzlin, 1 cm lem
- PTV - lem individuální dle rozsahu respiračního pohybu (Priester, 2016)

Frakcionace a dávka:

- 45 Gy při frakcionaci a 1,8 Gy na frakci při použití moderních technik (IMRT, IGRT) je možná eskalace dávky nad 50 Gy při dodržení tolerančních dávek na kritické orgány (Priester, 2016)

Kritické orgány a toleranční dávky:

- Játra - D mean < 28 Gy
- Ledviny - alespoň 50 % funkčního parenchymu ledvin < 20 Gy
- Mícha - Dmax < 45 Gy
- Tenké střevo - V45 <195 cm³ (Priester, 2016)

Poloha nemocného:

- supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou (Priester, 2016)

Technika:

- radioterapie s modulovanou intenzitou, využití radioterapie řízené obrazem, případně respiratory gatingu (Priester, 2016)

2.9.2 Brachyterapie

Cestou transhepatální či nazobiliární drenáže použijeme intraluminární brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem. Pokud dojde ke stenóze žlučových cest vlivem prorůstání nádoru, aplikují se dávky ve čtyřech frakcích většinou po 20 Gy v kombinaci se zevním ozářením. Při samostatném vnitřním ozářením se aplikuje dávka 42 Gy po šesti frakcích. Individuálně se dávka volí při paliativním ozářením a to většinou ve dvou frakcích po 7 Gy. Intraluminární brachyterapii žlučových cest provedeme za pomoci vodícího katetru velikosti průměru 6G (1,63 mm). Aplikace brachyterapie žlučových cest vede k navýšení kvality životní úrovně, popř. prodloužení života pacientů. Pacientovi je po skončení brachyterapie za pomoci drenáže zaveden do místa zúžení stent, indikací k další aplikaci vnitřního ozařování je

prevence zarůstání stentu nádorovou masou, ihned po jeho zavedení. Paliativní brachyterapie slouží především ke zmírnění obstrukčních příznaků, sekundárním důvodem je oddálení ikteru. Maligní stenóza s 10 mm lemem proximálním i distálním objemem je brána jako cílový objem, předepsaná dávka bývá vzdálena 10 mm od osy zdroje. Nutné je pro brachyterapii zajistit drenáž alespoň o průměru 8F, při vnitřním průměru 1,8 mm a větším. Pak je možné provést brachyterapii žlučových cest, která samozřejmě probíhá za sterilních podmínek. Po ukončení brachyterapie se biliární drenáž proplachuje 50 ml fyziologického roztoku, provádění pravidelných proplachů drenáže je nutné po celou dobu jejího zavedení. Důležitou profylaxi je podávání ATB po celou dobu průběhu brachyterapie. (Peters, 2001, s. 70-75)

2.10 Sledování po léčbě

Sledování po léčbě pacienta s nádorovým onemocněním obnáší ambulantní návštěvy do 2 let každé 3 měsíce. Každých 6 měsíců 3. až 5. rok od léčby a dále jednou ročně. Při ambulantním vyšetření se provede jak laboratorní vyšetření, tak vyšetření zobrazovací technikou. Laboratorní vyšetření obsahuje rozbor CEA nádorového markeru CA 19-9 jednou za 6 měsíců po dobu 5 let. Jednou za 6 měsíců pacienta také čeká vyšetření UZ břicha nebo CT břicha, také je po dobu 5 let třeba provést RTG snímek plic. (Priester, 2016)

3 OZAŘOVACÍ TECHNIKY

Terapeutické ozařování si klade vysoké nároky na ozáření s maximem dávky do patologické nádorové tkáně a minimem dávky do okolních struktur, přičemž právě okolní zdravé tkáně jsou limitem, proč nelze dávku mnohdy navýšit do požadovaných mezí. V průběhu času se vyvíjely metody, které se zdokonalovaly. Snaha byla především o vyclonění svazku záření jen na objem nádoru spolu s ochranným lemem. Začaly se pro tyto účely využívat stínící pomůcky, kde se na kritické orgány a okolí zdravých tkání odlíval v technické dílně do polystyrenové formy Woodův kov. Woodův kov je sloučenina bizmutu (50 %), olova (25 %), cínu (12,5 %) a kadmia (12,5 %), tento kov má bod tání v rozmezí mezi 60 – 70 stupňů celsia. Rozsah tání je stanoven, kvůli různé čistotě tohoto kovu, tedy při opakovaném tavení a zanášením nečistot jeho teplota stoupá a kov se znehodnocuje, nicméně lze ho znovu použít. Tento kov se taví v tavící peci a vylévá se s ním předem vyřezaný tvar do polystyrenu. Tento tvar je vyřezáván i automaticky na řezačce, která je schopná přesně vypálit laserem potřebný tvar. Odlitek se poté umístí do svazku záření, kde absorbuje záření dopadající na nežádoucí tkáně. Tímto již historickým postupem se dalo eskalovat dávku na tumor a zlepšit tak efektivitu léčby. Absorbovaná dávka se počítá - tento poznatek je důležitý, neboť je to klíčová vlastnost pro rozvoj dalších ozařovacích technik - zvláště technik více polí, kdy cílový ozařovaný objem je ozářen z více úhlů (stran).

3.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Intensity modulated radiotherapy (IMRT) neboli radioterapie s modulovanou intenzitou svazku dává radioterapii zcela nový obraz. Nové technologie v ozařovacích metodách přináší multileaf kolimátor (MLC) umístěný v ozařovací hlavici lineárního urychlovače, který je schopen sloužit jako dynamický klín. Tento MLC kolimátor je složen většinou z 60 kovových lamel, které dobře absorbují svazek RTG záření. Lamely tvoří dvě protilehlé řady, které se svými lamelami zasouvají proti sobě. Každá lamela má svůj elektromotor, který mechanicky pohání lamelu v pohybu. Software pracuje s každou lamelou zvlášť, a tedy může každou lamelu zasunout libovolně daleko, díky tomu dokáže multileaf kolimátor vytvarovat ozařované pole do různých tvarů, různě zakřivené, přesně podle zamalovaných ozařovacích objemů v plánovacím softwaru. Celý MLC kolimátor se může navíc otáčet v jedné rovině. Ozařování tedy může probíhat z mnoha polí bez problému, dochází tedy k vykrytí zdravých tkání v plném rozsahu pomocí dynamického multileaf kolimátoru. Ozářením z více polí dochází k optimálnějšímu rozložení dávky a lze tedy dávku do patologické tkáně významně

navýšit. Lze ozařovat i nepravidelné nádory s maximálním šetřením zdravých tkání. Stíněním pomocí lamel lze tedy upravovat intenzitu záření - proto tedy radioterapie s modulovanou intenzitou svazku IMRT.

IMRT radioterapie může probíhat v režimu přerušovaném nebo kontinuálním. V přerušovaném režimu lamely kolimátoru vytvářejí ozařované pole před ozáření, po ozáření jednoho pole se přemístí hlavička lineárního urychlovače do jiné pozice a lamely opět vytvářejí ozařované pole pro danou pozici, tedy při samotném ozařování se lamely kolimátoru nepohybují. Této technice se říká step and shoot.

V kontinuálním režimu neboli slidingwindows se lamely MLC kolimátoru pohybují i při samotném ozařování. Tato metoda dává šanci eskalovat dávky v oblasti kritických orgánů, kdy při ozáření přes kritický orgán jsou lamely v pohybu rychlejší, tedy v tomto místě bude i menší dávka do patologické tkáně, která bude kompenzována jiným polem z jiného úhlu díky sčítání absorbovaných dávek. Dokáže se totiž v průběhu ozařování pohybovat gantry postupně po ose o 360 stupňů, tato metoda se nazývá intenzitně modulovaná úhlová radioterapie IMAT.

Metoda IMRT je zdokonalena v systému AMCBT neboli úhlově modulovaná radioterapie kuželovými svazky. Jiné zdokonalení je objemově modulovaná oblouková radioterapie VMAT, kde svazek je modulován MLC kolimátorem přičemž gantry rotuje kolem pacienta s kontinuálním ozařováním. Některé lineární urychlovače mohou modulovat i primární intenzitu svazku, přičemž omezují tok elektronů. U některých systémů je průběžně modulována intenzita svazku i pohybem stolu, kolimátoru, natáčením gantry, všechny tyto pohyby zajišťují rozložení dávky s ohniskem v nádorovém lůžku, tedy je možno absorbovanou dávku do lůžka nádoru navýšit.

3.2 Stereotaktická radioterapie

Stereotaktická radioterapie využívá úzké ostře kolimované svazky záření směřující do lůžka nádoru, jedná se o statické ozařování. Pro stereotaktickou radioterapii je charakteristický ostrý přechod absorbované dávky mezi nádorovou a zdravou tkání a velké množství plánovacích polí s geometrickým středem svazku záření v místě lůžka nádoru. To vše umožňuje využívat vysokých dávek do místa nádoru a tedy zkrátit dobu léčby do několika (například 5) frakcí po 5 Gy. V některých případech lze provést jediné ozáření s cílem radikálního vyléčení, takovými postupy se zabývá radiochirurgie, kdy aplikovaná dávka je jednorázová, tumorcidní s přijatelnými postradiačními komplikacemi. Lineární urychlovač je schopen ozařovat

stereotakticky a rovněž provádět jednorázovou radiochirurgii včetně extrakraniálního ozáření. Leksellův gama nůž lze použít jen pro jednorázovou radiochirurgii intrakraniálních nádorů, které jsou o maximálním průměru 3-3,5 mm.

Stereotakticky jsou ozařovány intrakraniální i extrakraniální nádory. Mezi intrakraniální nádory se ozařují metastázy centrálního nervového systému, adenom hypofýzy, neurinom, vaskulární transformace a u extrakraniální stereotaktické radioterapie nejčastěji ozařován nemalobuněčný plicní karcinom, nádor prostaty, páteře či jaterní metastázy.

3.2.1 Lineární urychlovač ve stereotaktickém ozařování

Stereotaktickou radioterapii je možno provádět pomocí lineárního urychlovače s mikro-multileaf kolimátorem (mMLC). Vedle již zmíněného multileaf kolimátoru jsou i jeho vylepšené modifikace mikro-MLC kolimátor, který má mnohem více a mnohem tenčích lamel, jde tedy o jakési detailnější vytvarování pole. Mikro-MLC kolimátor se nasazuje na lineární urychlovač na ozařovací hlavici, kombinací obou kolimátorů (MLC a mMLC) se softwarem lze vytvořit velmi přesné úzké svazky záření. Pro stereotaktickou radioterapii pomocí lineárního urychlovače jsou charakteristické stereotaktické masky, které jsou v podobě mřížky ze speciálního plastu, která se nahřeje a poté se vytvaruje přesně podle kontur hlavy na plánovací místnosti. Masky zajišťují co nejpřesnější uložení pacienta, jsou na ní namalovány značky pro nastavení pomocí laserů. Absorbované dávky při stereotaktickém ozařování zkracují ozařovací dobu a zlepšují účinnost léčby. Běžně se ozařuje například 25 Gy (5x5 Gy). Výhoda oproti radiochirurgii (viz. níže) je možnost ozařovat větší nádorová ložiska.

3.2.2 Leksellův gama nůž

Leksellův gama nůž pro radiochirurgii využívá vícečetný zdroj záření, jehož paprsky se geometricky střetnou v místě nádoru, kde dojde k součtu jednotlivých dávek z každého zdroje. Gama nůž je u nás v České republice rozšířen a je například v Praze v nemocnici Na Homolce. Obsahuje 200 zdrojů radioizotopu kobaltu ^{60}Co umístěných v polokruhové kopuli. Leksellův gama nůž je sice druhem stereotaktického ozařování, ale na rozdíl od stereotaktického lineárního urychlovače používá jednorázové ozáření, jedná se tedy o jednorázovou radiochirurgii. Oproti stereotaktickému ozařování pomocí lineárního urychlovače nelze s gama nožem hýbat, tedy zářič je fixován v jedné pozici (viz. Obrázek 5). Velká výhoda gama nože je jednodenní radiochirurgie, kdy pacient není zatížen dlouhodobým dojížděním a nádor dostane tumorcidní dávku, tedy se jedná o radikální léčbu ozáření. Pro

zajištění úspěšné léčby je nutné provést plánování softwarem Leksellův GammaPlan, který spočítá velikost kolimátoru, počet izocenter, ozařovací čas, stereotaktické souřadnice, po naplánování a připravení stereotaktického rámu, který se upevní čtyřmi hroty k hlavě, jde pacient na CT nebo na magnetickou rezonanci, kde se lůžko nádoru zaměří. Samotné ozáření trvá několik minut a může se opakovat.

Indikací pro Leksellův gama nůž jsou intrakraniální nádory, lze ozářit i metastázy v mozku centrací na každou zvlášť a tedy lze zničit tyto metastázy již v jednom sezení.

Komplikace po ozáření se dělí na akutní (do 90 dnů) a chronické, které vznikly 90 dní až několik let po ozáření. Mezi akutní komplikace patří nauzea a bolest hlavy, které do druhého dne obvykle odezní.

Výhody léčby gamma nožem spočívají hlavně v její úspěšnosti léčby, která je kolem 90 %. Další výhody jsou časové, minimální invazivita, dávky do zdravé tkáně jsou velmi malé v porovnání s absorbovanými dávkami do lůžka nádoru, provedení radiochirurgického výkonu bez nutnosti celkové anestezie a kratší doba rekonvalescence pacienta. Vysoká přesnost tenkého svazku na 0,3 mm.



Obrázek 5 Elektagammaknife, názorný obrázek ozařovací soustavy uvnitř přístroje.

(Ullmann, 2017)

3.2.3 CyberKnife

CyberKnife je v postatě mobilní lineární urychlovač malých rozměrů a hmotnosti usazený na robotické paži. Pohyb je možný v šesti osách. Při stereotaktické radioterapii dochází u CyberKnifu k průběžnému kontrolování polohy pacienta ležícího na stole verifikačním systémem, který je založen na RTG snímcích v průběhu ozařování. Při každé výchylce cílového ozařovaného objemu dojde k přenastavení hodnot na Cyberknifu, který ozáří lůžko nádoru postupně z různých naplánovaných směrů. Jeden Cyberknife je v České republice ve fakultní nemocnici v Ostravě. Ozařování CyberKnifem trvá přibližně 30 – 60 minut v 5 nebo méně frakcích závisících na velikosti nádoru a jeho uložení v lidském těle. RTG kontrola polohy probíhá v jednotlivých intervalech. Na obrázku níže je robotická paže CyberKnife s ozařovacím stolem, nahoře jsou rentgenky a dole na podlaze flat panely pro RTG kontrolu nastavení pacienta (viz. Obrázek 6).

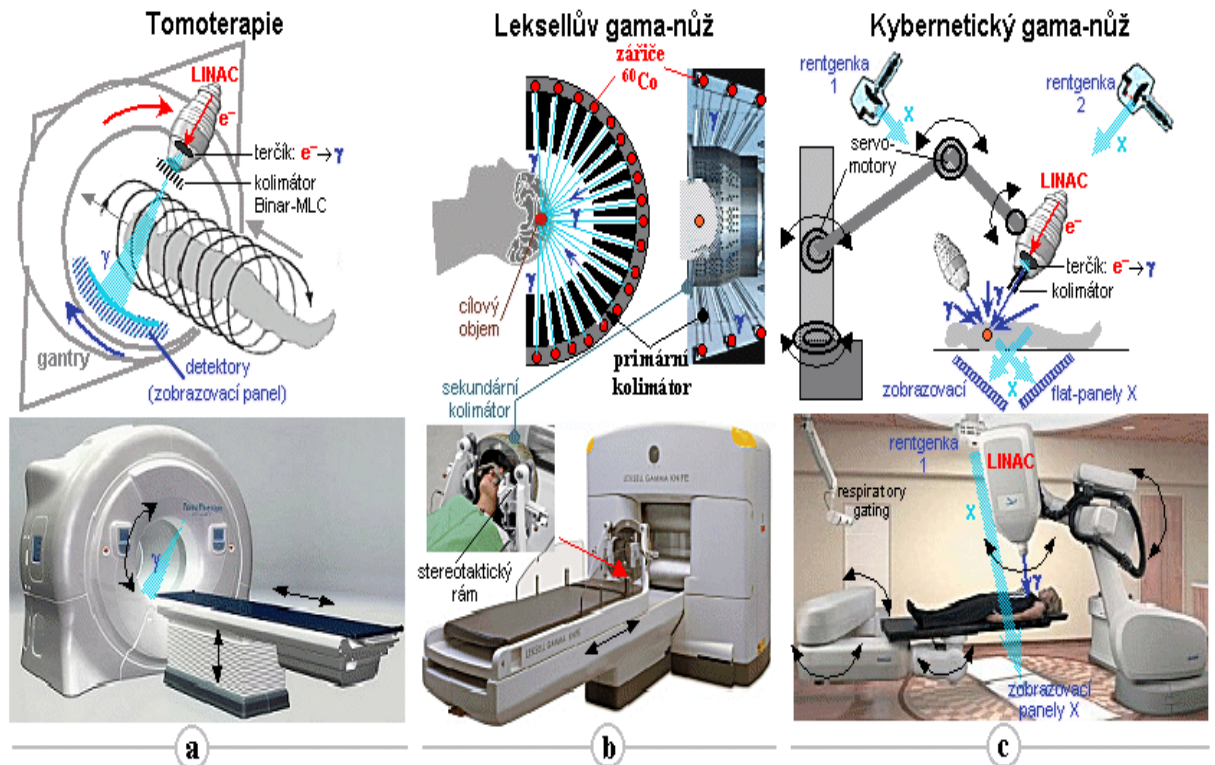


Obrázek 6 CyberKnife s jednotlivými komponenty.

(Ullmann, 2017)

3.2.4 Tomoterapie

Základem této terapie je lineární urychlovač, který rotuje v gantry podobně jako v CT přístroji obíhá rentgenka. Tento zdroj záření může být využit buď pro terapii, nebo jako kontrolní CT pro zjištění odchylky, viz. Obrázek 7.



Obrázek 7 Přehled stereotaktických metod

(Ullmann, 2017)

3.3 Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

Zvyšující se nároky na radioterapeutickou léčbu v oblasti navyšování dávek bylo třeba zpřesnit zaměření svazku záření na patologickou nádorovou tkáň, pro tyto účely ověření správnosti nastavení svazku záření byly vynalezeny verifikační systémy založené na RTG zobrazení kostních kontur. Tímto se zabývá verifikační systém radioterapie řízené obrazem IGRT. Nejjednodušší a nejméně přesná metoda je portálový snímek, kdy na lineárním urychlovači vyjede flat panel a nízkou energii s krátkým časem se přímou digitalizací přeneše RTG obraz pacienta do ovladovny, kde radiologický asistent provede porovnání snímku se snímkem portálovým z plánovacího nastavení.

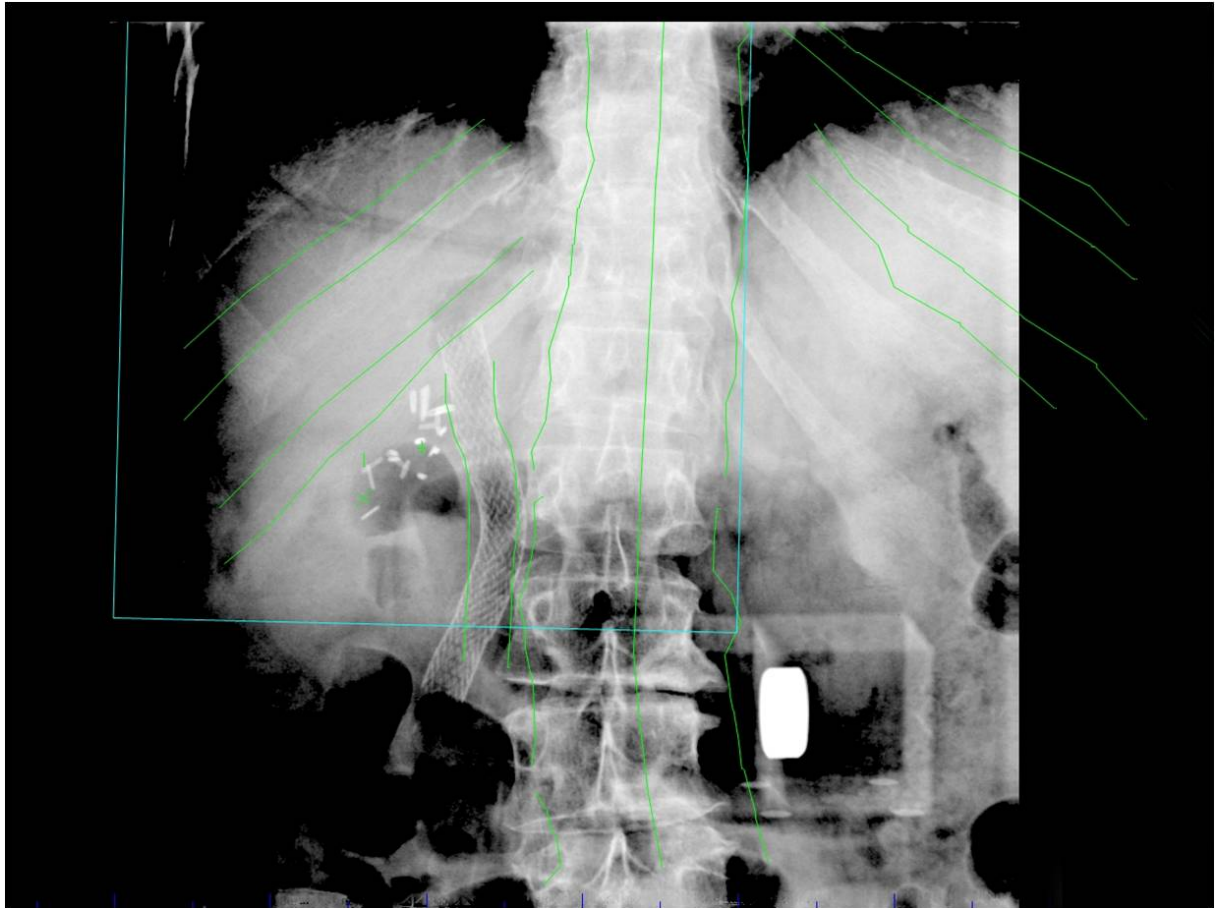
Další o něco přesnější metodou je metoda OBI (On-BoardImager Systém). Metoda spočívá ve vytvoření dvou RTG snímků na sebe kolmých pomocí detektoru a rentgenky umístěné proti sobě na boku gantry lineárního urychlovače. Snímky porovnáme se snímky z plánování, pokud nesedí zakreslené kontury kostí a výběžků, je třeba učinit nápravné opatření nejčastěji v podobě posunu stolu. Tyto odchylky se vyhodnocují on-line přímo na pracovišti, pokud jsou odchylky přijatelně malé, posune se stůl, pokračuje léčba a nastává ozařování. Pokud odchylky jsou velké, je nutné zkusit znovu nastavit pacienta. Možné jsou také změny na těle pacienta, kdy ozařovaná část zvětší svůj objem nebo pacient naopak výrazně zhubne v průběhu léčby, která trvá týdny. Tato metoda verifikační metoda OBI se zpravidla dělá před každou frakcí.

Cone-beam computerized tomography neboli CBCT je nejpřesnější verifikační metodou, základem je 3D zobrazení kontur pomocí rentgenky a flat panelu, který se kolem pacienta otočí o 360 stupňů. Vzniklý obraz se srovnává s obrazem z plánovacího CT. Srovnávání a náprava chyb probíhá podobě jako u OBI verifikačního systému. Výhodou je vysoká přesnost nastavení pacienta. Nevýhodou je vyšší radiační zátěž a delší čas.

Všechny verifikační metody mají vyloučit chyby v nastavení pacienta, pokud dojde k malé odchylce, chyba se vyřeší posunem stolu z ovladovny. Všechny odchylky jsou zpracovávány na PC stanicích dodatečně v tzv. off-line vyhodnocování. Pokud jsou odchylky časté nebo velké je nutná reoptimalizace ozařovacího plánu.

3.4 IG-IMRT

IG – IMRT z anglického Image – Guided, Intensity – Modulated Radiation Therapy je obrazem řízená radioterapie s modulovanou intenzitou záření. Základem je sjednocení metod IMRT a IGRT. Před každým ozářením (frakcí) se zvolí příslušná metoda (portálový snímek, OBI, CBCT) a po velice přesném zacílení se provede samotné ozáření s modulovanou intenzitou svazku IMRT. Na sjednocení IMRT a IGRT pracují dnešní ozařovací přístroje včetně nejmodernějších přístrojů jakým je Leksellův gamma nůž, Cyberknife nebo tomoterapie.



Obrázek 8 OBI snímek

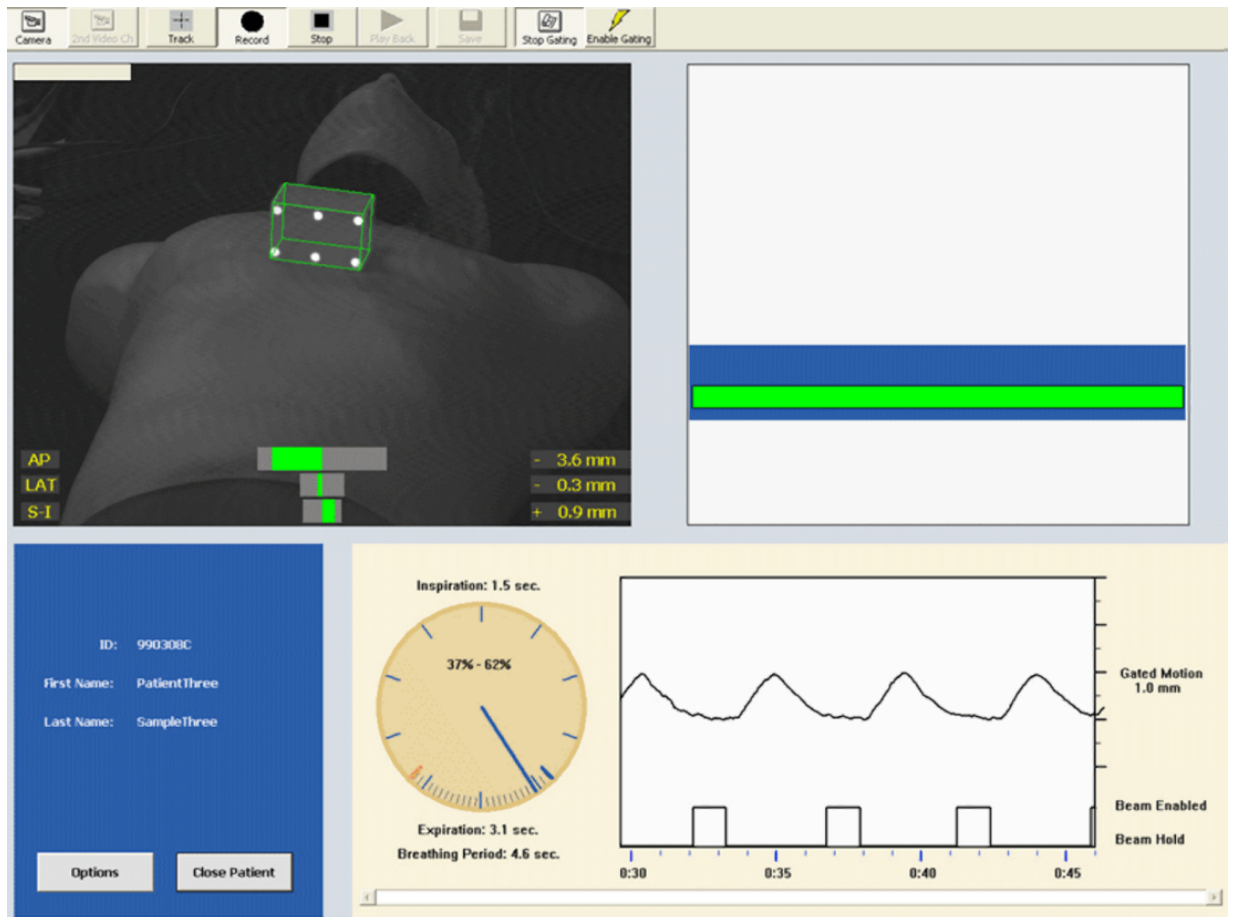
(Klinika onkologie a radioterapie FNHK)

3.4.1 4D-CT

Dnešní radioterapie se snaží dosáhnout optimálních dávek do nádorů, kromě již zmíněných komplikací se změnami objemu pacienta se radioterapie potýká s problémem fyziologických pohybů, jakými jsou pohyby srdce, plnění cév, trávicích orgánů, dýchací pohyby. Tyto zmíněné fyziologické pohyby v čase jsou čtvrtým rozměrem v trojrozměrném obrazu. Plánování 4D - CT je vhodné u tumorů jater, žaludku, žlučových cest, plic a orgánů umístěných v oblasti hrudníku a epigastria.

Pro korekci dýchacích pohybů byl sestrojen respiratorygating systém, kdy lineární urychlovač ozařuje jen v určitém dýchacím cyklu. Princip respiratorygating spočívá v malé plastové kostce s odraznou plochou na hrudi pacienta (viz. Obrázek 8). V místnosti je zdroj infračerveného záření, a pokud infračervený paprsek protne s odraznou plochou malé kostky pod určitým úhlem, odrazí se paprsek do infračervené kamery. Videosignál zašle kamera do systému respiratorygating systém (RPM). V softwaru se nastaví práh, kdy se spustí ozařování. Pokud videosignál – tedy křivka překročí práh (dostatečný nádech umístil odraznou plošku na

kostce, která je umístěna na hrudníku pacienta) spustí se ozařování. Tato metoda velmi dobře koriguje fyziologické pohyby a ve výsledku snižuje radiační zátěž do zdravých tkání, tedy zpřesňuje cílový ozařovaný objem teleterapie. Velmi důležitá a stěžejní ve 4D-CT je spolupráce pacienta.

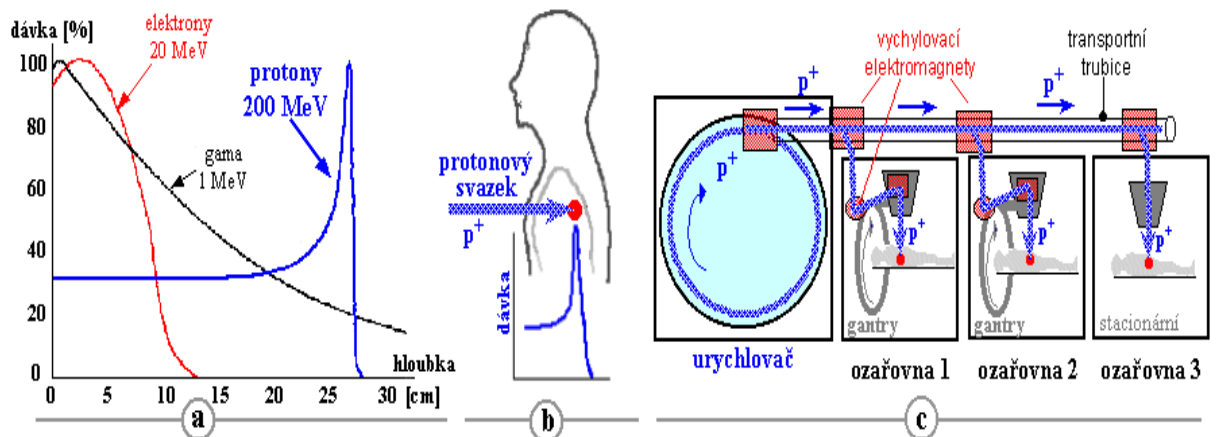


Obrázek 9 Respiratorygating

(Klinika onkologie a radioterapie FNHK)

3.5 Protonová léčba

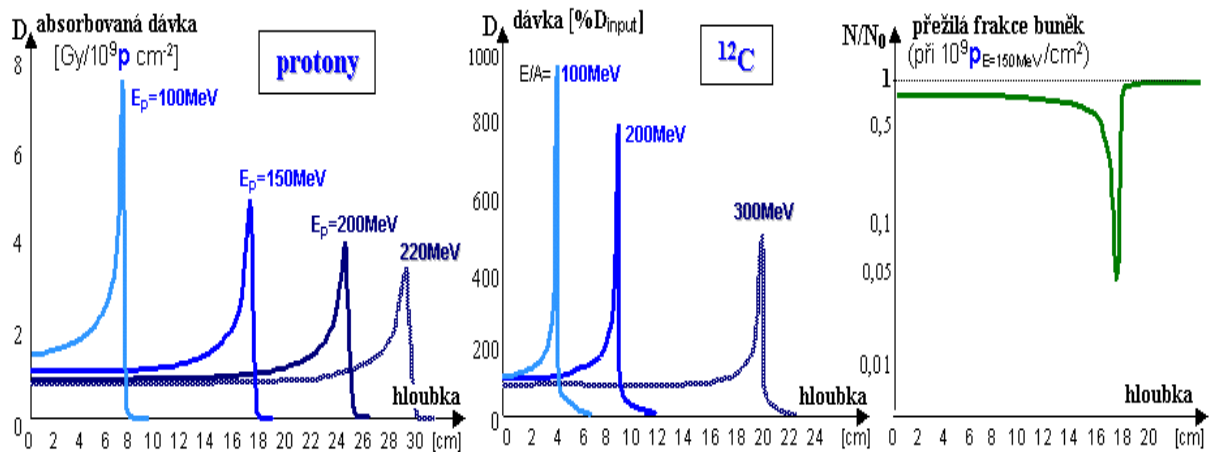
Protonová léčba je specifická svými vlastnostmi použitého druhu záření. Léčba využívá urychlených protonů. Proton je kladně nabitá částice o klidové hmotnosti přibližně $1,67 \times 10^{-27}$ kg. Na rozdíl od klasické teleterapie, kde jsou používány fotony o vysoké energii, zde se užívá urychlených protonů, které mají 5x vyšší radiční váhový faktor (při energiích větších než 2 MeV) nežli fotony, tedy mají 5x vyšší účinek na tkáň. Z tohoto důvodu je nutné, aby léčba byla důkladně naplánována plánovacími systémy pro protonovou léčbu. Velká výhoda při užití protonů je jejich hmotnost, jejich kinetickou energii ztrácí tím rychleji, čím více jsou pomalejší (viz. Obrázek 9). Existuje okamžik, kdy protony ztratí většinu energie a úplně se přitom zastaví, tento okamžik se nazývá Braggův vrchol (peak).



Obrázek 10 Závislost absorbované dávky na doletu protonu (a, b) a demonstrace urychlovače (c).

(Ullmann, 2017)

Z obrázku je tedy zřejmé, že na rozdíl od teleterapie využívající fotony gama záření je dávka před nádorem ve zdravých tkáních nízká a v oblasti lůžka nádoru předá proton většinu své kinetické energie, tedy za nádorem ve zdravých tkáních nedochází k ozáření zdravých tkání protony. Obrázek 10 demonstruje další vlastnost, kdy s vyšší energií protonu se Braggův peak posouvá dál do hloubky.



Obrázek 11 Demonstrace posunu Braggova peaku v závislosti na energii částic.

(Ulmann, 2017)

Léčbu hadrony lze tedy označit za efektivní a relativně bezpečnou pro vybrané indikace. V České republice je protonové centrum v Praze v Nemocnici Na Bulovce. Přes všechny výhody protonové léčby v některých indikacích protonová léčba nepřináší výhody nad klasickou teleradioterapií fotony.

V principu se protony urychlují v cyklotronu, který urychluje nabitě částice v magnetickém poli. Do cyklotronu se vhání protony ve formě vodíku. Protony urychlované v cyklotronu se s jejich zvyšující energií také zvyšuje poloměr dráhy, po které protony krouží mezi dvěma duanty. Po dosažení určité energie vyletí protonový svazek z cyklotronu a vychylovacími cívkami se vychyluje nebo se dále svazek moduluje rozptylovými filtry pro zvětšení vzdálenosti Braggova peaku.

PRAKTICKÁ ČÁST

4 METODIKA PRAKTICKÉ ČÁSTI

V praktické části práce je využití moderních technologií radioterapie současnosti v klinické praxi demonstrováno formou kazuistik. Získané osobní údaje pacientů jsou anonymní. Veškerá data byla poskytnuta a publikována s laskavým svolením MUDr. Miroslava Hodka, Ph.D., lékařem kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Součástí praktické části práce jsou informace pro pacienty sloužící k posílení léčebné spolupráce pacienta. Obsažené informace byly konzultovány s vedoucím práce MUDr. Miroslavem Hodkem, Ph.D. a následně zpracovány do jednotlivých kapitol.

5 VÝZKUMNÉ OTÁZKY

Které z moderních technologií radioterapie lze využít v oblasti podjaterní krajiny?

Jak reagovat na toxické účinky radioterapie v podobě alergických reakcí?

6 KAZUISTIKY

6.1 Kazuistika 1

Pacientem je muž ve věku 53 let s diagnostikovaným tumorem žlučníku (C23). Na kliniku onkologie a radioterapie byl přijat v lednu roku 2015. Pro plánovanou cholecystektomii bylo pacientovi indikováno UZ vyšetření břicha, následně doporučeno CT trupu po zjištění histologie preparátu, proveden byl diagnostický RTG snímek plic.

Klasifikován byl středně diferencovaný adenokarcinom žlučníku (pT3, pNX, cM0). Nádorové onemocnění u pacienta nenaznačovaly žádné symptomy. Pacient pouze uvedl, že trpí arteriální hypertenzí, ke zjištění nádorového onemocnění přispěl náhodný nález v histologickém preparátu po plánované cholecystektomii (odstranění žlučníku).

Primárně byla chirurgem provedena cholecystektomie. Reoperace nebyla indikována pro komplikované hojení po cholecystektomii. Sekundárně byla pooperačně zahájena chemoradioterapie lůžka žlučníku a spádových lymfatických uzlin technikou 4D IMRT za pomoci respiratory gatingu (zaměřování na svorky po cholecystektomii). Aplikována byla dávka 45 Gy ve 25 frakcích a konkomitantně cytostatikum 5-fluorouracil 200mg/m²/24 kontinuálně infuzí.

V průběhu chemoradioterapie pacient pociťoval mírné nevolnosti, únavu a provázeli je mírné průjmy. Léčba byla pacientem dobře tolerována a výsledkem terapie byla kompletní remise nádorového onemocnění. Pacient byl i nadále sledován, pravidelně docházel na kontroly.

6.2 Kazuistika 2

Pacientem je žena ve věku 48 let s diagnostikovaným tumorem intrahepatálních žlučových cest (C22.1), na kliniku onkologie a radioterapie byla doporučena v květnu roku 2014. Diagnostika byla provedena vyšetřením ERCP a CT trupu.

Z histologického rozboru byl patrný nález adenokarcinomu G3 (pT1, pN0, cM0). Z anamnézy byla patrná přítomnost chorob diabetes mellitus, arteriální hypertenze a glaukomu. Ambulantně byla převzata s příznaky bolesti v pravém podžebří, výrazným úbytkem na váze a únavou.

Primárně se přistoupilo k léčbě radikálním chirurgickým zákrokem. Sekundárně byla indikována adjuvantní chemoterapie FUFA 9x, došlo ovšem k následné lokální recidivě bez vzdálených metastáz v únoru roku 2016. Další léčbou byla zvolena indikace k radikální chemoradioterapii pomocí techniky 4D IMRT. Aplikována byla dávka 45Gy ve 25 frakcích v kombinaci s cytostatikem 5-fluorouracilem 200mg/m²/24h.

V průběhu chemoradioterapie pacientku zatěžovali výrazné průjmy a únava. Komplikace však nebyly důvodem pro přerušování léčby.

Výsledkem terapie byla dle zobrazovacích metod bohužel per-rezistence, avšak stabilizace choroby.

6.3 Kazuistika 3

Léčeným pacientem je žena ve věku 58 let s diagnostikovaným tumorem mimo-jaterních žlučových cest (C24.0), na kliniku onkologie a radioterapie FNHK byla přijata v listopadu roku 2015. Diagnostika byla provedena vyšetřovacími metodami ERCP a PET/ CT.

Z histologického preparátu byl klasifikován adenokarcinom G2 (cT4, cN0, cM0). Z anamnézy byl patrný abúzus alkoholu. Dalšími zaznamenanými chorobami byla flebotrombóza a depresivní syndrom. Příznačnému nádorovému onemocnění svědčili symptomy ikteru a bolest v pravém podžebří.

Primárně byl pro obstrukci žlučových cest zaveden kovový stent. Nález stanoven inoperabilním. Léčbu následovala radikální chemoradioterapie s využitím techniky 4D IG-

IMRT s aplikovanou dávkou 45 Gy ve 25 frakcích zaměřená na lůžko a lymfatika. Poté následoval boost s horní hranicí 55 Gy v 5 frakcích na ložisko tumoru se zaměřením na fixní kovový stent.

Pacienta při radioterapii zatěžovaly toxické účinky v podobě akutních průjmů a zvracení, ovšem ne dlouze trvajících. Chronická toxicita se neprojevila.

Výsledkem léčby byla kompletní grafická odpověď. Pacient byl po ukončení léčby dále sledován.

6.4 Kazuistika 4

Léčeným pacientem je muž ve věku 45 let s diagnostikovaným tumorem ocasu slinivky břišní (C25.2), na kliniku onkologie a radioterapie byl přijat v květnu roku 2015. Pacient uvedl, že je kuřákem, dále u něj byl zaznamenán výskyt choroby diabetes mellitus, v anamnéze arteriální hypertenze, obezita a abúzus alkoholu.

Indikováno bylo diagnostické vyšetření ERCP a po histologickém nálezů bylo doplněno vyšetření PET/CT. Klasifikován byl adenokarcinom G2 (pT4, pN0, cM0). Pacient trpěl bolestí, dalším symptomem byla ztráta na váze. Radikální chirurgický výkon nebylo možné u pacienta provést, karcinom pankreatu označen inoperabilním.

Primární léčba pacienta zahájena paliativní chemoterapií FOLFOXIRI. Po 9 cyklech byla progresa onemocnění pozitivní, z tohoto důvodu následoval přístup radikální chemoradioterapie s využitím techniky 4-D IMRT s aplikací dávky v rozsahu 45 Gy po 25 frakcích v kombinaci s použitím 5-fluoruracilu 200mg/m²/24h.

Průběh léčby pacienta byl nadále sledován. V průběhu terapie jej doprovázela únava, průjem a ztráta na váze. Pacient hůře snášel léčbu.

Výsledkem terapie byla stabilizace průběhu nádorového onemocnění.

6.5 Kazuistika 5

Posledním léčeným je 60-ti letý muž s diagnostikovaným tumorem hlavy slinivky břišní (C25.0), na kliniku onkologie a radioterapie FNHK byl pacient doporučen v únoru roku 2016. Pacient byl bez symptomů, karcinom byl náhodně zachycen při UZ břicha v rámci preventivní prohlídky u praktického lékaře. Pacient netrpěl dalšími chorobami.

Primární tumor byl klasifikován ve III. stádiu, bez postižení regionálních mízních uzlin a bez vzdálených metastáz (T3, N0, M0). Při rozboru preparátu z histologického vyšetření, byl

ovšem potvrzen R1 nález, mikroskopický dosah k resekčním okrajům po radikálním chirurgickém zákroku. Radikální operace byla primární léčbou.

Druhotně následovala pooperační chemoradioterapie technikou 4-D IMRT s aplikovanou dávkou 45 Gy ve 25 frakcích v kombinaci s 5-fluoruracilem 200mg/m²/24h.

Radioterapii pacienta doprovázeli vedlejší účinky terapie v podobě únavy a nauzey. Pacient dobře toleroval léčbu.

Výsledným terapeutickým ziskem byla brzká progresse nádoru po ukončení radioterapie, následovala paliativní chemoterapie.

7 INFORMACE PRO PACIENTY

Vážená pacientko, vážený paciente.

V příštích týdnech podstoupíte léčebný proces formou terapie, ozáření v oblasti podjaterní krajiny. Cílem léčby je snížit riziko návratu nebo zhoršení nádorového onemocnění. Tato proti nádorová terapie se však neobejde zcela bez rizika výskytu nežádoucích účinků. Ty se nemusí objevit vždy a u všech pacientů, ale je žádoucí jim předcházet. Pokud by však došlo k nežádoucím reakcím vlivem ozáření, existují možnosti, jak tyto reakce zmírňovat.

Během radioterapie dodržujte prosím následující doporučení.

7.1 Co dělat před ozářením?

Aby se zamezilo nežádoucímu ozáření konečníku, chodíte na jednotlivé frakce vždy vyprázdněná/y. Pravidelná a vyvážená strava vede ke každodennímu vyprazdňování. Jestliže máte problém s pravidelným vyprazdňováním, doporučujeme požit glycerinový čípek, a to v den ozařování ráno po probuzení.

Močový měchýř by měl být částečně naplněn, toho lze dosáhnout vymočením se cca 45 minut před ozářením a vypitím 1/2 litru tekutiny před zákrokem.

7.2 Prevence vzniku akutních reakcí na pokožce

7.2.1 Akutní reakce 1. stupně

Tyto reakce se objevují občas po několika dnech až týdnech ozařování. Hlavním příznakem je zarudnutí pokožky, svědění až pálení. Doporučujeme na sobě nosit volné, prodyšné a bavlněné oblečení. Umožněte v místě působení záření pravidelný přístup vzduchu a zamezte nadměrnému pocení. Jednou až dvakrát denně ozařované místo opláchněte vlažnou vodou. Na ozářenou pokožku nepoužívejte sprchové gely ani mýdlo. Šetrnější v tomto případě je dětské mýdlo. Horkých koupelí se vyvarujte, nejsou vhodné. Ozářenou kůži nevystavujte přímému slunci. Chraňte ošetřované místo vůči úrazům. Vyhněte se parfémovaným přípravkům v oblasti ozářené pokožky. Pokud na pokožce vznikne reakce, promazávejte ji krémy s přídavkem Panthenolu, olivového oleje nebo bílé vazelíny apod. Pokožku však nepromazávejte dvě hodiny před plánovanou frakcí radioterapie.

7.2.2 Akutní reakce 2. stupně

Tyto reakce se objevují vzácně. Nejčastěji se projevují odlupováním pokožky či mokváním a puchýři v místě zapáčky. Dodržujte proto všechna uvedená opatření výše. Při výskytu mokvajících ložisek proveďte opláchnutí a obklad místa. Použijte borovou vodu, Betadine, odvar z heřmánku nebo řapíku, Aktivox-D, roztok hypermanganu a podobně. Při horkosti kůže použijte chladicí gel nebo kůži šetrně ledujte. V případě více suché pokožky, potírejte místo měsíčkovou mastí nebo oleji.

7.3 Prevence vzniku akutních reakcí v zažívacím traktu

Akutní reakce se projevují nejčastěji formou nevolnosti, nadýmáním, zvracením a průjmů. Jezte proto pravidelně. Nejlépe každé čtyři hodiny po menších porcích. Strava by měla být dobře stravitelná, lehká. Snažte se omezit horká a studená jídla, to samé platí i u nápojů. Zajistěte tělu dostatečný přísun bílkovin, vitamínů a minerálů. Nejezte však více než čtyři kusy ovoce či zeleniny denně. Ovoce lze nahradit džusy. Hlídejte si a udržujte v době léčby stabilní hmotnost těla. Tučným jídlům, jako je sádlo, oleje, paštiky, salámy, tučné maso a podobně, se vyhýbejte. V době léčby nejezte smažené nebo grilované či pečené pokrmy, stravu upravujte vařením nebo dušením. Dodržujte pravidelný pitný režim, ale nepijte slazené perlivé nápoje. Veškeré léky používejte až po konzultaci s lékařem. Dále se vyhýbejte nadýmavým potravinám, mezi něž patří luštěniny, zelí nebo čerstvé pečivo. Konzumujte zejména mléčné výrobky, drůbeží maso, ovoce a zeleninu, cereálie, vejce, brambory, rýži a těstoviny.

7.3.1 Co dělat při nechutenství?

Pokud trpíte nechutenstvím, jezte pomalu menší porce a častěji. Po každém jídle odpočívejte. Nesnažte se jídlo hltat. Do jídla se extrémně nenuťte, jezte tehdy, kdy je nechutenství mírnější. Během jídla se snažte nepít, tekutiny totiž zvyšují pocit plnosti. Chuť na jídlo se může vyvolat i přiměřenou fyzickou aktivitou. Důležité je i vytvoření příjemné atmosféry při konzumaci jídla.

7.3.2 Co dělat při zvracení?

Snažte se zhluboka dýchat, díky tomu se Vám uleví. Až dostanete zvracení pod kontrolu, opět obnovte příjem potravy. Při potížích se zvracením doporučujeme pití hořkých čajů a vyhýbání se aromatickým potravinám. Mezi vhodné patří kousky melounu, jahod, jogurtové nápoje nebo dětské piškoty.

7.3.3 Co dělat při průjmech?

Při průjmech vyřaďte ze svého jídelníčku mléčné nápoje a tučná jídla. Syrová zelenina je těžká na trávení, jezte proto vařenou zeleninu. Vývary jsou vhodným jídlem při průjmech, stejně jako vařené brambory, rýže, těstoviny nebo banány. Doporučuje se zahájit pravidelný příjem potravin, které vstřebávají vodu. Mezi tyto potraviny patří piškoty a suchary. Lékař Vám může předepsat i léky proti průjmu.

7.4 Prevence vzniku akutních reakcí v močopohlavním traktu

Nejčastější akutní reakce se projevuje formou častějšího močení nebo také pálení či řezání při močení. Noste teplé oblečení a spodní prádlo, abyste se tak vyhnuli nebezpečí prochladnutí. Důležitý je také dostatečný přísun tekutin. Při obtížích popíjejte urologický čaj nebo brusinkové šťávy. Po vyšetření moči a poradě s lékařem můžete pro účinnější léčbu dostat močová antiseptika.

DISKUZE

Teoretickou část jsem věnoval sběru a zpracování dat týkajících se epidemiologie těchto nádorů, data jsou znázorněny na převzatých grafech. Věnoval jsem se rizikovým faktorům a příčinám vzniku nádorového onemocnění, prognózou pacientů s karcinomem slinivky břišní, žlučníku a žlučových cest, i Vaterské papili. Ani v jednom případě není prognóza onemocnění příznivá. Časné zachycení nádorového bujení není příliš pravděpodobné, pouze náhodné. Zohlednil bych význam pravidelných návštěv lékaře, které může pravděpodobnost časného záchytu zvýšit. Obavy z nejhoršího jsou však v případě těchto onemocnění skutečně na místě. Naději do této oblasti onkologické léčby přináší právě rozvoj moderních technologií radioterapie. V teoretické části jsem do problematiky uvedl příznaky naznačující přítomnost onemocnění zhoubným nádorem, zabýval jsem se možnostmi diagnostiky současnosti. Svou pozornost jsem zaměřil na klasifikaci nádorů dle lokalizace stanovenou zásadami TNM klasifikace. Prozkoumal jsem a zprostředkoval podložené informace týkající se současné podoby multimodálního přístupu léčby dle klinického stádia a sledování po léčbě. Zohlednil jsem především význam radioterapie a upřesnil současnou podobu její aplikace. Popsal jsem principy moderních technologií, které přicházejí s nároky na možnosti radioterapie a neustále se vyvíjí.

Kazuistiky pacientů v praktické části dokládají využití moderních technologií v klinické praxi a toleranci léčby. Radioterapii nádorového onemocnění v oblasti podjaterní krajiny podstoupilo pět pacientů. Zkoumanými pacienty byly dva muži a tři ženy ve věku od 45 do 60 let věku. Aplikována byla léčba v podobě chemoterapie, popř. chemoradioterapie. Otázka aplikace chemoradioterapie a studie srovnávající metody léčby se samotnou chemoterapií však stále zůstává předmětem velkých diskuzí. Aplikace chemoradioterapie pro pacienty bez progresu nádoru po počáteční chemoterapii se vždy zvažuje. U dvou pacientů bylo nádorové onemocnění zjištěno náhodně v časně fázi, což je velice důležitým aspektem stanovení pozitivní prognózy. Prognostické faktory jsou vztažené k anatomickému rozsahu zachyceného zhoubného onemocnění, profilu nádoru, profilu pacienta a prostředí identifikující přežití v době diagnózy. Tři z pěti pacientů podstoupili primárně léčbu chirurgickým zákrokem. Právě radikální chirurgický výkon je základem léčby v případě nádorového onemocnění slinivky břišní a žlučníku a žlučových cest. Ovšem ne vždy je resekce možná, záleží na lokalizaci primárního ložiska a histologickém typu malignity. Operabilní jsou karcinomy žlučníku a žlučových cest pouze u 20-25% pacientů z důvodu zaznamenání onemocnění

v pozdní fázi. Resekce nádorů slinivky břišní je v době diagnózy možná jen zhruba u 10-20% případů. Karcinom pankreatu může být vyléčen pouze v časném stadiu, kdy není rozšířen do okolních struktur. Po primárním chirurgickém zákroku u těchto pacientů následovala léčba chemoradioterapií s využitím technologie IMRT, popř. IG - IMRT. Limitujícím faktorem radioterapie karcinomů oblasti podjaterní krajiny je relativní radiorezistence těchto nádorových buněk. Pro výběr nemocných, kteří mohou léčbu pomocí těchto specializovaných technik podstoupit, je nutné znát jejich vlastní možnosti a limity. U symptomatických nemocných je třeba volit optimální ozařovací polohu a vhodné polohovací a fixační pomůcky, které zaručují dostatečný komfort nemocného a nezhoršují jeho obtíže. U limitované doby přežití je třeba takové metody radioterapie, která odstraní symptomy zhoršující kvalitu života. Početně velkou skupinu představují nemocní s lokálně a regionálně pokročilými inoperabilními nádory oblasti podjaterní krajiny. V souvislosti s uvedenými kazuistikami se jedná o jednoho pacienta s tumorem slinivky břišní a o jednoho pacienta s tumorem žlučových cest, oba dva z technologie IMRT, popř. v kombinaci s technologií IGRT profitovali. Při ozáření na lineárním urychlovači IGRT zvyšuje přesnost nastavení při každé frakci a kompenzuje absenci CTV - PTV lemů. Při stereotaktické léčbě přináší svůj efekt nejen přesně cílené záření, ale i aplikace zcela odlišného frakcionačního režimu s vysokou dávkou na frakci. Především u para-vertebrálně uložených nádorů je aplikace vyšší dávky problematická. Pokud jsou použity moderní technologie ozařování, jako jsou IMRT a IGRT, je možné navýšení dávky nad 50 Gy. Navýšení dokládá aplikace boostu v případě pacienta s inoperabilním nádorem mimojaterních žlučových cest se zaměřením na fixní kovový stent, zavedený pro obstrukci žlučových cest, zajišťující derivaci žluči. Musí být však dodrženy toleranční dávky na kritické orgány. Před plánováním radioterapie je třeba znát kritické orgány a jejich toleranční dávky (TD). Při ozařování v oblasti podjaterní krajiny dochází ve stejném čase k fyziologickým pohybům, jako jsou plnění cév, pohyby trávicího ústrojí a k dýchacím pohybům. Pohyby těchto struktur v kombinaci s dýchacími pohyby mohou způsobovat artefakty na CT obrazu. Plánování radioterapie pomocí metody 4D-CT sleduje pravidelné změny v souvislosti s dýcháním a zároveň poskytuje klasické trojrozměrné zobrazení na CT přístroji. 4D-CT technologie nám poskytuje kromě trojrozměrného zobrazení orgánů v těle i informace o jejich pohybu v jednotlivých dechových fázích. V podbrániční oblasti, kde se místo tumoru vlivem dýchání hýbe, je tato metoda plánování nejpoužívanější. V případě významného pohybu objemů v rámci dýchacího cyklu bylo ozařování prováděno s metodou "respiratory gating".

Šetření zdravých tkání zlepšuje toleranci radioterapie i co se týká akutních vedlejších účinků, a to je při limitované délce života důležitý aspekt. Vedlejší účinky léčby v podobě toxicity chemoradioterapie doprovázeli i pacienti z kazuistik, nebyli však důvodem pro přerušení léčby. Kazuistiky dokumentují dobrou toleranci léčby, avšak nejistou prognózu pacientů s nádorovým onemocněním slinivky břišní a žlučníku a žlučových cest. V průběhu léčby chemoradioterapií pacienti povětšinou doprovázeli komplikace v podobě nevolností, případně i zvracení, únavy a průjmy. Pacienti se svými problémy obrátili na radiologického asistenta přítomného v průběhu jednotlivých frakcí ozařování. Poskytl informace pro pacienti týkající se alergických reakcí organismu způsobených vlivem radioterapie.

Nejčastěji využívanou moderní technologií ozařování nejen v oblasti podjaterní krajiny je IMRT, popř. IG-IMRT na lineárním urychlovači. Možnosti ozařování rozšiřuje stereotaktická radioterapie a radiochirurgie. Samotné plánování provádíme za pomoci technologie 4D-CT, popř. s využitím respiratory gatingu.

ZÁVĚR

Karcinomy slinivky břišní, žlučníku a žlučových cest se řadí mezi velmi závažná onemocnění. Základem kurativní léčby lokalizovaných karcinomů je chirurgický výkon. Metastatická stádia jsou naopak léčena paliativní systémovou léčbou cytostatiky. Radioterapie se uplatňuje jako léčba pooperační nebo paliativní. V případě indikace pooperační radioterapie je nejčastěji využívána konkomitantní chemoradioterapie, která se prokázala jako velice efektivní metoda léčby. Paliativní radioterapie je pak aplikována samostatně jako zevní radioterapie nebo brachyterapie. V radioterapii karcinomů slinivky břišní a žlučníku a žlučových cest jsou používány moderní technologie jako je radioterapie s modulovanou intenzitou či radioterapie řízená obrazem. Je používáno plánování pomocí 4D-CT a respiratory gatingu.

Ozáření podjaterní krajiny nadále zůstává komplikovaně proveditelnou formou radioterapie. Moderní techniky radioterapie se však neustále vyvíjí a díky tomu dosahujeme v onkologické oblasti čím dál lepších výsledků.

POUŽITÁ LITERATURA

1. ADAM, Zdeněk, VORLÍČEK, Jiří, VANÍČEK, Jiří a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004. 696 s. ISBN 80-247-0896-5.
2. Babbitt DP, Starshak RJ, Clemett AR. *Choledochal cyst: a concept of etiology*. *Am J Roentgenol Radium TherNucl Med*. 1973;119:57–62.
3. Berk RN, Armbuster TG, Saltzstein SL. *Carcinoma in the porcelain gallbladder*. *Radiology*. 1973;106:29–31.
4. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. 253 s. ISBN 978-80-7368-701-4.
5. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, 2012. 252 s. ISBN 978-80-7368-701-4.
6. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. *Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands*. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1600–1608.
7. Huang MH, Chen CH, Yen CM, Yang JC, Yang CC, Yeh YH, et al. *Relation of hepatolithiasis to helminthic infestation*. *J GastroenterolHepatol*. 2005 Jan;20(1):141–146.
8. HYNKOVÁ, Ludmila, ŠLAMPA, Pavel. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012. 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6.
9. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Matsukawa M. *Origin of the long common channel based on pancreatographic findings in pancreaticobiliary maljunction*. *Dig Liver Dis*. 2005 May;37(5):363–367.
10. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. *Gallbladder carcinoma associated with anomalous pancreaticobiliary duct junction*. *Can J Gastroenterol*. 2007;21:383–387.
11. Kimura W, Shimada H, Kuroda A, Morioka Y. *Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile duct in autopsy cases of the aged, with special reference to its relationship to gallstones*. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:386–390.
12. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. *Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma*. *World J Surg*. 1995 Jul;19(4):637–641.
13. Kumar S, Kumar S, Kumar S. *Infection as a risk factor for gallbladder cancer*. *J SurgOncol*. 2006;93:633–639.

14. Laura M. Stinton and Eldon A. Shaffer.: *Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. Gut Liver.* 2012 Apr; 6(2): 172–187.
15. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. *Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. Am J SurgPathol.* 2007;31:907–913.
16. LIŠČÁK, Roman a kol. *Radiochirurgie gama nožem: principy a neurochirurgické aplikace.* 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 248 s. ISBN 978-80-247-2350-1.
17. Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. *Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. Can J Gastroenterol.* 2002;16:187–194.
18. Nomura T, Shirai Y, Sandoh N, Nagakura S, Hatakeyama K. *Cholangiographic criteria for anomalous union of the pancreatic and biliary ducts. GastrointestEndosc.* 2002;55:204–208.
19. NOVOTNÝ, Jan, VÍTEK, Pavel, KLEIBL, Zdeněk a kol. *Onkologie v klinické praxi.* 2. vyd. Praha: Mladá fronta a. s., 2016. 592 s. ISBN 978-80-304-3944-4.
20. Patel T. *Cholangiocarcinoma. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;3(1):33–42.
21. PETERA, Jiří. *Intraluminární brachyterapie.* 1. vyd. Praha: Galén, 2001. 103 s. ISBN 80-7262-116-5.
22. PRIESTER, Peter. *Protokol pro léčbu adenokarcinomu pankreatu.* Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové, 2016.
23. PRIESTER, Peter. *Protokol pro léčbu karcinomu žlučových cest.* Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové, 2016.
24. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. *Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. Int J Cancer.* 2006;118:1591–1602.
25. Roukounakis N, Manolakopoulos S, Tzourmakliotis D, Bethanis S, McCarty TM, Cuhn J.: *Biliary tract malignancy and abnormal pancreaticobiliary junction in a Western population, J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Nov;22(11):1949-52.
26. Soreide K, Korner H, Havnen J, Soreide JA. *Bile duct cysts in adults. Br J Surg.* 2004 Dec;91(12):1538–1548.
27. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie.* 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
28. ŠLAMPA, Pavel a kol. *Radiační onkologie v praxi.* 3. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. 319 s. ISBN 978-80-86793-19-1.

29. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů: česká verze 2011. 7.vyd.* Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011.246 s. ISBN: 978-80-904259-6-5.
30. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: *Novotvary 2016 ČR*
31. Zatonski W, La Vecchia C, Levi F, Negri E, Lucchini F. *Descriptive epidemiology of gallbladder cancer in Europe.* J Cancer Res ClinOncol 1993;119(3):165-171.

Internetové zdroje:

1. *AllianceHealthCareServices, Inc., New Jersey CyberKnife*[Online] [cit. 2017-03-11]Dostupné z:<http://www.newjerseyck.com/about/>
2. *ElektaGammaKnifecompany*[Online][cit.2017-03-11]Dostupné z:<http://gammaknife.com/what-is-gamma-knife/>
3. ULLMANN, Vojtěch. *AstroNuklFyzika*. [Online] [cit. 2017-02-17]Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm>
4. ULLMANN, Vojtěch. *AstroNuklFyzika*. [Online] [cit. 2017-03-02]Dostupné z:<http://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#HadronTerapie>

PŘÍLOHY

TNM Klasifikace zhoubných novotvarů - 8. vydání (změny mezi 7. a 8. vydáním)

Tabulka 25 Rozdělení do stádií - Mimojaterní žlučové cesty - perihilární - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
Stadium IIIC	jakékoliv T	N1	M0
Stadium IVA	jakékoliv T	N2	M0
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Tabulka 26 T - primární tumor (C24.0) - perihilární

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1	nádor je omezen na žlučovod, se šířením až do svalové vrstvy nebo vaziva
T2a	nádor přestupuje stěnu žlučovodu do okolní tukové tkáně
T2b	nádor postihuje přilehlý jaterní parenchym
T3	nádor postihuje jednostranné větve v. portae nebo a. hepatica
T4	nádor postihuje kmen v. portae nebo její větve oboustranně; nebo a. hepatica communis; nebo žlučovody druhého řádu (segmentální) oboustranně; nebo žlučovody druhého řádu (segmentální) jednostranně s druhostranným postižením v. portae či a. hepatica

Tabulka 27 N - regionální mízní uzliny (C24.0) - distální

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

Tabulka 28 Rozdělení do stádií - Vaterská papila - TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3a	N0	M0
Stadium IIB	T3b	N0	M0
Stadium IIIA	T1a, T1b, T2, T3	N1	M0
Stadium IIIB	jakékoliv T	N2	M0
	T4	jakékoliv N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Tabulka 29 T - primární tumor (C24.1)

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1a	nádor omezen na Vaterskou papilu nebo Oddiho svěrač
T1b	nádor postihuje oblast za Oddiho svěračem (perisphinkterická invaze) a/nebo oblast duodenální submukózy
T2	nádor postihuje muscularis propria duodena
T3	nádor postihuje pankreas
T3a	nádor zasahuje 0,5 cm nebo méně do pankreatu
T3b	nádor zasahuje více než 0,5 cm do pankreatu nebo se rozšiřuje do peripankreatické tkáně nebo duodenální serózy, bez postižení truncus coeliacus nebo a. mesenterica superior
T4	nádor svaskulárním postižením amesenterica superior, truncus coeliacus nebo společné jaterní tepny

Tabulka 30 N - regionální mízní uzliny (C24.1)

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve více jak 4 regionálních mízních uzlinách

