

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Pavína Mrkvová

Karcinomy jícnu a možnosti jejich terapie

Bakalářská práce

Vedoucí práce MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA,

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2018

podpis

Poděkování

Touto cestou bych chtěla poděkovat MUDr. Vlastislavu Šrámkovi, Ph.D., MBA za vedení bakalářské práce, vstřícné jednání a cenné rady při tvorbě bakalářské práce a také Bc. Vladimíře Hildebrandtové, Dis za poskytnuté rady a vstřícné jednání.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Karcinomy jícnu a možnosti jejich terapie

Název práce: Karcinomy jícnu a možnosti jejich terapie

Název práce v AJ: Treatment options of esophageal cancer

Datum zadání: 2017-06-01

Datum odevzdání: 2018-04-17

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav radiologických metod

Autor práce: Mrkvová Pavlína

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ:

Bakalářská práce se věnuje problematice nádorů jícnu. Zaměřuje se zejména na možnosti jejich léčby za pomoci chirurgického zákroku, chemoterapie, zevní radioterapie, chemoradioterapie a také brachyterapie. Při kurativním záměru léčby u pokročilých stádií je nutná kombinace léčebných modalit, proto se nejčastěji využívá konkomitantní chemoradioterapie. Při diagnostikování nádoru v časném stádiu je metodou první volby chirurgická léčba. Chemoterapie, brachyterapie a zevní ozáření se jako samostatné léčebné modalitativy využívají zvláště v paliativní léčbě, ale také v neoadjuvantní a adjuvantní terapii.

Abstrakt v AJ:

The bachelor thesis deals with issues of esophagus tumor. It focuses especially on options of treatment with the help of surgery, chemotherapy, outer radiotherapy, chemoradiotherapy, as well as brachytherapy. If the focus of the treatment is to cure

advanced stages of this disease, a combination of treatment modalities is required, that is why concomitant chemotherapy is used in most cases. If said tumor is diagnosed in an early stage, the first option used is surgical treatment. Chemotherapy, brachytherapy and outer (ir)radiation are used as individual modalities especially in palliative treatment, but also in adjuvant and neoadjuvant therapy.

.

Klíčová slova v ČJ: nádory jícnu, karcinomy jícnu, diagnostika, endosonografie, epidemiologie, možnosti léčby, radioterapie, chemoterapie, radiochemoterapie, paliativní léčba, podpůrná léčba, PET/CT, lineární urychlovač.

Klíčová slova v AJ: esophageal carcinoma, diagnostics, endosonography, epidemiology, treatment options, radiotherapy, chemotherapy, chemoradiotherapy, palliative treatment. Supported treatment, PET/CT, linear accelerator

Rozsah:
44 stran/ 5 příloh

OBSAH

ÚVOD.....	2
1. Typy nádorů jícnu, jejich epidemiologie a diagnostika.....	4
1.1 Epidemiologie karcinomu jícnu	5
1.2 Diagnostika karcinomu jícnu.....	7
1.2.1 Anamnéza a laboratorní vyšetření	7
1.2.2 Endoskopie a endosonografie v diagnostice karcinomu jícnu	8
1.2.3 Radiologické vyšetření	9
2. Možnosti léčby karcinomu jícnu	11
2.1 Chirurgická léčba karcinomů jícnu.....	12
2.2 Využití chemoterapie jako samostatné modality v léčbě karcinomů jícnu	13
2.3 Metody paliativní a podpůrné léčby	14
3. Využití chemoradioterapie v léčbě karcinomů jícnu.....	17
3.1 Faktory ovlivňující účinnost chemoterapie a nežádoucí účinky	18
4. Možnosti využití zevní radioterapie v léčbě karcinomu jícnu.....	20
4.1 Zdroj záření v zevní radioterapii a plánování radioterapie.....	20
4.2 Ozařovací objemy a frakcionace dávky v léčbě karcinomu jícnu	21
4.3 Ozařovací techniky	23
4.4 Úloha radiologického asistenta v průběhu zevní radioterapie.....	25
Závěr.....	27
Referenční seznam.....	28
Seznam zkratk.....	32
Seznam příloh.....	33

ÚVOD

Karcinomy jícnu patří mezi osmé nejčastější nádorové onemocnění na světě a šestou nejčastější příčinu smrti (Magnusková et al., 2012, s 365). Jejich incidence se neustále zvyšuje. Často se diagnostikují po projevení příznaků, jako jsou dysfagie, regurgitace a výrazný úbytek na váze. Tyto příznaky však značí vyšší stádium onemocnění, nejčastěji i s metastatickým bujením. Časná stádia jsou špatně odhalitelná, protože jsou dlouho bezpříznaková. Proto mají karcinomy jícnu špatnou prognózu a jejich léčba je náročná. V léčbě tohoto onemocnění neexistuje jediný standardní postup. Způsob léčby se odvíjí zejména od stádia a rozsahu tumoru, ale také se přihlíží na celkový stav pacienta a přidružená onemocnění. Proto si lze položit otázku: Jaké jsou možnosti v léčbě karcinomů jícnu?

Hlavním cílem bakalářské práce je předložit dohledané poznatky o karcinomech jícnu a zejména o jejich léčbě. Hlavní cíl je definován do čtyř dílčích cílů:

- 1) Předložit poznatky o typech zhoubných nádorů jícnu a jejich charakteristice.
- 2) Předložit dohledané informace o možnostech léčby karcinomu jícnu.
- 3) Předložit poznatky o léčbě karcinomu jícnu pomocí chemoradioterapie.
- 4) Předložit informace o možnostech léčby karcinomu jícnu s využitím zevní radioterapie.

Pro uvedení do tématu byly využity tyto vstupní publikace:

1. DUDA, Miloslav et al., 2012. *Jícen: pohled z mnoha úhlů v zrcadle zkušeností olomoucké jícnové školy*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, s 362, ISBN 978-80-2443-266-3.
2. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, s 457, ISBN 978-80-7262-469-0.
3. ŠLAMPA, Pavel et al., 2014. *Radiační onkologie v praxi*. Brno: Masarykův onkologický ústav, s 353, ISBN 978-80-86793-34-4.
4. NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK, 2012. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, s 532, ISBN 978-80-204-2663-5.
5. ADAM, Zdeněk et al., 2004. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Praha: Grada, s 696, ISBN 8024708965.
6. VORLÍČEK, Jiří et al., 2012. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, s 450, ISBN 978-80-247-3742-3.

Pro vypracování bakalářské práce byla využita odborná literatura a odborné články vyhledané s využitím rešeršní činnosti. K vyhledávání zejména knižních publikací byly využity katalogy knihovny Univerzity Palackého a Vědecké knihovny. Pro vyhledávání odborných článků byly použity databáze Medvik, EBSCO, PubMed, ProQuest, Medline, internetový vyhledávač Google Scholar a webová stránka Linkos.cz. Vyhledávacími jazyky byly český a anglický jazyk. Pro účely vyhledávání odborných článků byla zvolena tato klíčová slova: nádory jícnu, karcinomy jícnu, diagnostika, endosonografie, epidemiologie, možnosti léčby, radioterapie, chemoterapie, radiochemoterapie, paliativní léčba. V anglickém jazyce: esophageal carcinoma, diagnostics, endosonography, epidemiology, treatment options, radiotherapy, chemotherapy, chemoradiotherapy, palliative treatment.

Pro vyhledávání odborných článků v databázích bylo stanoveno časové období v rozmezí let 2005-2018. Bylo dohledáno 96 článků. Z toho bylo využito 29 článků a to 18 článků v českém jazyce a 11 v anglickém jazyce. Ostatní dohledané zdroje nebyly využity z důvodu nevyhovujícímu obsahu pro splnění cílů bakalářské práce. Dále bylo použito 12 knižních publikací.

1. Typy nádorů jícnu, jejich epidemiologie a diagnostika

Skupinu nádorů jícnu můžeme rozdělit na benigní a maligní nádory. Benigní (nezhoubné) nádory jícnu jsou vzácné. Ve většině případů nepůsobí žádné obtíže a jsou tedy objeveny jako náhodný nález u jiných vyšetření. Při větších rozměrech může být prvním příznakem dysfagie. Asi 75% benigních nádorů jsou leiomyomy, ostatní patří k raritám (Duda et al., 2012, s 259). Druhou skupinou jsou maligní nádory jícnu, které jsou v porovnání s jinými zhoubnými nádory také vzácné. Jejich výskyt se však v poslední době zvyšuje. Princip maligního tumoru spočívá v nekontrolovatelném růstu nádorových buněk, jejich infiltraci do okolí a tvoření vzdálených metastáz. V častých stádiích karcinom jícnu roste polyploidně (vyklenuje se do lumen jícnu), později cirkulárně zužuje jícn a dalším charakteristickým znakem je častá podélná submukózní infiltrace jícnu (Duda et al., 2012, s 261). Často dochází k prorůstání karcinomu do okolních tkání (trachea, mediastinum) a tvorbě metastáz do regionálních uzlin či vzdálených metastáz, nejčastěji do mozku, plic, jater a kostí. Z hlediska léčebné taktiky je důležitá topograficko-anatomická klasifikace lokalizace nádoru (Duda et al., 2012, s 261).

Jícen rozdělujeme na 3 části:

- **Pars cervicalis** – krční oddíl – Od cartilago cricoidea (chrupavky prstencové) až po apertura thoracis superior (horní hrudní aperturu). Je dlouhá asi 5 cm. V této části probíhá před jícnem trachea (Naňka et al., 2006, s 153).
- **Pars thoracica** – hrudní oddíl – Je dlouhý asi 15-20 cm. Popisujeme od apertura thoracis superior po přestup jícnu do břišního oddílu přes bránici v oblasti jedenáctého hrudního obratle. Hrudní jícn se dělí na horní třetinu do úrovně v. azygos, střední třetinu do úrovně dolní plicní vény a dolní třetinu do vstupu jícnu do dutiny břišní (Duda et al., 2012, s 261). V tomto oddílu jícn leží v zadním mediastinu.
- **Pars abdominalis** – břišní oddíl – Je dlouhý asi 1-2 cm a končí esofagogastrickou junkcí, kde se napojuje na žaludek. Jícen v břišním oddílu je krytý peritoneem a nachází se před ním levý lalok jater.

Z histologického hlediska jsou nejčastější spinocelulární karcinom a adenokarcinom (viz níže), vyskytují se především v terminálním jícnu a oblasti gastroezofageálním přechodu (Duda et al., 2012, s 260). V jícnu se může vyskytovat řada dalších histologických typů nádoru, vesměs jsou však velmi vzácné. Například liposarkom, fibrosarkom, Kaposiho sarkom nebo metastatické nádory z karcinomu plic či prsu (Duda et al., 2012 s 260-261).

Spinocelulární karcinom

Vzniká maligním zvrhnutím dlaždicových buněk, které se nachází ve středu jícnu. Vyskytuje se nejčastěji v horních dvou třetinách jícnu (Šlampa et al., 2007, s 125). Zatímco dříve ve statistikách převažoval spinocelulární karcinom v 80-95%, v posledních desetiletích se tato situace mění a přibývá adenokarcinomu (Duda et al., 2012, s 260). Z článku v časopise Gastroenterologie a hepatologie vyplývá, že mezi nejčastější rizikové faktory pro vznik spinocelulárního karcinomu řadíme na prvním místě kouření tabáku, poté alkohol. Konzumace nadměrného množství alkoholu (více než 39 g alkoholu za den) vedlo k 3–5 násobnému zvýšení rizika. Dále horké nápoje a kořeněné jídlo, a to díky opakovanému dráždění sliznice jícnu. Mezi další faktory se řadí nakládaná zelenina. IARC (International agency for research on cancer) zařadila konzumaci tradiční asijské nakládané zeleniny za možnou příčinu kancerogenity. Plísně a kvasinky obsažené v nakládané zelenině mohou uvolňovat potenciálně karcinogenní látky, jako jsou N-nitrosaminy a Roussin. V neposlední řadě se k rizikovým faktorům řadí také vliv profese a ionizující záření, achalázie jícnu, poleptání (Kollárová et al., 2011, s 257-258).

Adenokarcinom

Vzniká ze žlázek ve stěně jícnu. Vyskytuje se až na výjimky v dolní třetině jícnu (Duda et al., 2012, s 263). Většina adenokarcinomů se vyvíjí na podkladě Barrettova jícnu (Duda et al., 2012, s 261). Barrettův jícen je definován jako náhrada dlaždicobuněčného epitelu jícnu epitelem cylindrickým, který má alespoň v některých úsecích charakter intersticiální metaplazie (Černoch et al., 2012, s 75). Mezi rizikové faktory se řadí gastroezofageální reflux, virus *Helicobacter pylori*, hiátová hernie – jde o přesunutí části žaludku přes oslabenou bránici do hrudníku. Tím se snižuje jícnová peristaltika, zvyšuje se průměr lumen v oblasti gastroezofageální junkce, vak kýly účinkuje jako rezervoár refluxátu a zvyšuje se styk jícnové sliznice s kyselým obsahem. Mezi rizikové faktory spadá také kouření tabáku, vliv profese (asbest) a achalázie jícnu a obezita (Kollárová et al., 2011, s 258-259). Protektivní faktory, které jsou společné pro oba typy, zahrnují konzumaci čerstvého ovoce a zeleniny, dostatek vitamínů A, B, C, E a omezení negativních dietních vlivů (Šlampa et al., 2007, s 125).

1.1 Epidemiologie karcinomu jícnu

Karcinom jícnu je osmým nejčastějším nádorovým onemocněním na světě a šestou nejčastější příčinou úmrtí. Jde o zhoubné nádorové onemocnění vyššího věku, které se

vyznačuje rychlým průběhem a vysokou letalitou. Jeho největší výskyt je mezi 50. a 70. rokem života (Magnusková et al., 2012, s 365). Zhoubné nádory jícnu představují 0,7 % ze všech solidních zhoubných nádorů v ČR (1,1 % u mužů a 0,2 % u žen). (Dušek et al., 2012, s 333-334). Vyskytuje se s incidencí 4,9 onemocnění na 100 000 obyvatel, ČR patří mezi země se středním výskytem tohoto onemocnění. Zatímco u mužů je incidence 8,4 na 100 000 obyvatel, u žen je podstatně nižší, jen 1,7 na 100 000 obyvatel (Duda et al., 2012, s. 263). Karcinom jícnu je závažné fatální onemocnění, jehož úmrtnost odpovídá přibližně 90 % roční incidence (Magnusková et al., 2012, s 365). Ve srovnání s evropskými státy je Česká republika na 17. místě v incidenci nádorů jícnu a na 18. místě v mortalitě na toto onemocnění (viz příloha č. 1). (Duda et al., 2012, s 265). Nejvyšší výskyt karcinomu jícnu je z evropských zemí ve Velké Británii, Irsku a Holandsku (Duda et al., 2012, s 263). V České republice je nejvyšší incidence v kraji Moravskoslezském a Zlínském (6,1 na 100000), nejnižší pak v Plzeňském kraji (4,2) a na Vysočině (4,1). V mezinárodním srovnání je Česká republika na 84. místě v incidenci onemocnění a na 85. místě v jeho mortalitě.

Ze studie v časopise Gastroenterologie a Hepatologie vyplývá, že u mužů se spinocelulárním karcinomem je průměrný věk asi 57,1 let a je o 10 let nižší než u žen. Na rozdíl od adenokarcinomu, kde se tento rozdíl neprojevuje a průměrný věk pro ženy i muže je 60,8 let (Dušek et al., 2012, s 364). Z analýzy dat v časopise Rozhledy v chirurgii vyplývá, že pětileté přežívání u léčených pacientů z analýzy období 2004 až 2007 bylo celkově 15,5 %. U I. a II. stadia bylo pětileté přežívání 30 %, u III. stadia 12 % a IV. stadia 2 % (Duda et al., 2012, s 134-135).

Z nejnověji dohledaných dat (2015) uveřejněných na stránkách SVOD analýzy můžeme říct, že celková incidence karcinomu jícnu v České republice je 3, 24 na 100 000 obyvatel a celková mortalita činí 2,49 na 100 000 obyvatel. Častější výskyt je u mužů a to 5,78 na 100 000 obyvatel s mortalitou 4,69 na 100 000 obyvatel. U žen je incidence podstatně menší a to 1,08 na 100 000 obyvatel a mortalita 0,61 na 100 000 obyvatel. Největší incidence je v Olomouckém kraji a to 4,28 na 100 000 obyvatel, naopak nejnižší je ve Středočeském kraji (2,42 na 100 000 obyvatel). Mortalita je nejvyšší ve Zlínském kraji, kde nabývá hodnot 3,61 na 100 000 obyvatel, naopak nejnižší je v Libereckém kraji a to 1,26 na 100 000 obyvatel. Ze stádií karcinomu jícnu je nejčastěji diagnostikované IV. stádium (Dušek, 2015).

Z mimoevropských zemí se nejvíce karcinom jícnu vyskytuje v určitých oblastech Japonska, Indie, Brazílie a Číny (Duda et al., 2012, s 263).

V Číně je velká incidence nádorů jícnu, v 90% jde o spinocelulární karcinom. Toto onemocnění je pátou nejčastější diagnózou v oblasti nádorů a čtvrtou nejčastější příčinou

smrti v Číně. Vzhledem k velkému počtu diagnóz se od 70. let zaváděly screeningové programy, jako jsou cytologický odběr tkáně pomocí balonkového katetru, Liquid Based Cytology (LBC – cytologie v tenké vrstvě – odběr cytologického vzorku do tekutého roztoku), test na okultní krvácení a endoskopie jícnu s Lugolovým jódem a s biopsií. Studie ukazuje, že endoskopie jícnu pomocí Lugolova jódu s orientační biopsií mohou zefektivnit screening a odhalit onemocnění včas. Značení pomocí Lugolova jódu nebo tzv. Chromoendoskopie spočívá v barvivu (Lugolův jód), které se vnáší do gastrointestinálního traktu. Lugolův jód je citlivý na dlaždicový epitel a je tedy vhodný pro identifikaci spinocelulárního karcinomu jícnu. Po nanesení jódu se pomocí endoskopické aparatury kontroluje stav sliznice. Tento screening je velmi drahý, proto se v Číně doporučuje jen ve velmi rizikových oblastech (vesnice). Studie se zúčastnilo 45 000 lidí ve věku 40-69 let a jde o první studii, která ukazuje, že endoskopie s Lugolovým jódem a biopsií může snížit incidenci a mortalitu karcinomu jícnu v rizikových oblastech (Liang et al., 2017, s 34-38).

1.2 Diagnostika karcinomu jícnu

Cílem předoperační diagnostiky je prokázat nádor, určit jeho pokročilost, posoudit operabilitu a vyloučit další možné duplicitní nádory (Becker, 2005, s 254). Diagnostika se skládá z anamnézy, popřípadě fyzikálního a laboratorního vyšetření, dále endoskopické vyšetření, možnosti konvenčního rentgenu a počítačové tomografie a magnetické rezonance. K dalším metodám se řadí zejména PET/CT vyšetření.

1.2.1 Anamnéza a laboratorní vyšetření

Rostoucí tumor začíná uzavírat lumen jícnu, což má za následek ztížené polykání (dysfagii). Dysfagie může být nejprve jen příležitostně, většinou při konzumaci tuhé potravy (maso). S postupem onemocnění může být dysfagie pravidelná i u tekutějších potravin a doprovázená bolestí (odynofagie), nebo může dojít až k úplné afágii. Dysfagie je bohužel příznakem pozdním, kdy jsou již tumorem infiltrovány nejméně dvě třetiny jícnu. Časně klinické příznaky, které by byly specifické pro maligní nádor jícnu, bohužel nejsou (Duda et al., 2012, s 269).

K dalším příznakům řadíme regurgitaci. Jde o návrat spolknutého sousta zpět do úst. Vlivem částečné překážky dochází k hromadění části soust nad překážkou a při dosažení určité hranice dojde k zpětnému návratu do úst. Regurgitace se může objevit během celého

dne, ale ráno je nejčastější, vytváří se z nahromaděných slin a hlenu. Nepostupující potrava může způsobovat pálení žáhy (pyrózu), tlak za hrudní kostí.

Mezi další příznaky patří nevolnost, nechutenství, zvracení, hemateméza (zvracení krve), váhový úbytek. Při prorůstání jícnu do průdušnice se mohou objevit dýchací potíže a kašel. Při zasažení zvratného nervu (inervující hlasivky) dochází k vzniku chrapotu. Při dalším růstu se mohou objevit tracheální nebo bronchiální píštěle, které mohou vést k intrapulmonální tvorbě abscesu, hemoptýze a teplotě (Becker, 2005, s 253).

Mezi vzácné příznaky patří tylóza – autozomálně dominantní dědičné onemocnění, které se vyznačuje hyperkeratózou (nadměrné rohovatění kůže) dlaní a chodidel a papilomy jícnu. Podle článku v časopise *Orphanet Journal of rare disease* byla tylóza spojována jako příznak karcinomu jícnu v roce 1994 ve dvou velkých rodinách v Liverpoolu (345 členů). (Ellis et al., 2015, s 1-5). Cílem laboratorního vyšetření je určit aktuální výživový stav a zjistit další přidružené nemoci. Provádí se biochemické vyšetření zejména hladiny bílkovin, bilirubinu a kreatininu, hematologické vyšetření a stanovuje se marker karcinoembryonálního antigenu (CEA). (Šlampa et al, 2007, s 125).

1.2.2 Endoskopie a endosonografie v diagnostice karcinomu jícnu

V diagnostice karcinomu jícnu je endoskopie metodou první volby. Pro vyšetření zažívacího traktu se používá gastroskopie (ezofagogastroskopie). Tato metoda slouží k zobrazení vnitřních tkání pomocí ohebného optického zařízení (gastroskopu). Zavádí se přes přirozené tělní dutiny. Při tomto vyšetření by měl být pacient na lačno. Po lokálním znecitlivění hltanu nebo i bez něj se zavede gastroskop do jícnu. Je možné malými klíšťkami odebrat vzorek tkáně k následnému histologickému vyšetření. Cílem tohoto vyšetření je zjistit lokalizaci a rozsah nádoru, odebrat vzorky a vyloučit duplicitní nálezy (dysplázie). Podle makroskopického nálezu se odhaduje pravděpodobná infiltrace stěny a stupeň stenózy. Endoskopie je také důležitá při rozlišení adenokarcinomu jícnu od karcinomu kardie. Přesnost endoskopie je 94% a s cytologickou diagnostikou může být zvýšena až na 99% (Becker et al., 2005, s 254).

Endosonografie je hybridní technologie, která spojuje endoskopické a ultrazvukové přístroje. Skládá se z endoskopu, na jehož hlavě je zabudovaná sonda vysokofrekvenčního ultrazvuku. Podle článku *Endosonografie jícnu v diagnostice a léčbě tumorů jícnu* vyplývá, že endosonografie umožňuje barevné mapování a dopplerometrické vyšetření cév také odběr

aspirační tenkojehlové biopsie (FNAB - fine needle aspiration biopsy) nebo provedení terapeutických výkonů pod endoskopickou kontrolou. Minisondy mají frekvenci 12-30 MHz. Nejčastější indikací endosonografie je verifikace hloubky a stanovení T-stadia nádoru a postižení lymfatických uzlin. Také se používá pro detekci lokoregionálních patologických nálezů (jícnové varixy), které mohou ovlivnit následnou terapii (Stašek et al., 2012, s 357).

1.2.3 Radiologické vyšetření

K základnímu vyšetření patří výpočetní tomografie (CT) hrudníku a břicha a endosonografie, která tvoří základ pro předoperační staging nádoru. Tyto metody umožňují posoudit lokalizaci a velikost tumoru, šíření do okolí, postižení mediastinálních a břišních uzlin nebo přítomnost vzdálených metastáz. Magnetická rezonance se na některých pracovištích využívá pro staging karcinomu jícnu, ale jelikož nepřináší lepší poznatky než konvenční CT, standardně se nezařazuje do diagnostického schématu (Duda et al., 2012, s 270-274).

PET/CT - Hybridní přístroj, který je kombinací pozitronové emisní tomografie (PET) s výpočetní tomografií (CT). Mezi jeho výhody patří jak zobrazení funkce zobrazované části těla, tak i její anatomii. Skládá se z gantry, které obsahuje prstencovitě uspořádané detektory a CT přístroj. Samotná PET je založena na detekci koincidenčních fotonů gama záření, které vznikají při tzv. anihilaci. Anihilace u PET je děj, při kterém dochází ke střetu elektronů s pozitronem (antičástice elektronu, dosah ve tkáni asi 2 mm než dojde k anihilaci) za vzniku dvou fotonů gama záření o energii 511 keV, které odlétají z místa anihilace opačným směrem a jsou zachyceny pomocí koincidenčního obvodu detektorů v gantry. Z radiofarmak se nejčastěji používá 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-glukóza, tedy zkráceně flourodeoxyglukóza (FDG). Toto radiofarmakum obsahuje samotný zářič ¹⁸F s poločasem rozpadu 110 minut a flourodeoxyglukóza jako analog glukózy (fyziologická akumulace v močovém měchýři a v ledvinách). Před samotným vyšetřením by měl pacient asi 6 hodin lačnět a nepít slazené nápoje. U diabetických pacientů léčených inzulínem lékař upraví režim tak, aby ráno měl pacient relativně normoglykemii (max. 10mmol/l). V první fázi je pacientovi aplikována FDG a poté 60 min popijí kontrastní médium k naplnění střevních kliček. Po této době se pacient vymočí a následuje samotné vyšetření. PET/CT vyšetření má význam v předoperačním stagingu karcinomu jícnu, posouzení efektu neoadjuvantní léčby, diagnostice recidiv a odhalení vzdálených metastáz (Duda et al., 2012, s 274-275; Tichý, 2009).

Mezi doplňující vyšetření patří perkutánní sonografie (jater a břicha k vyloučení metastáz), bronchoskopie k vyloučení infiltrace nádoru především do levého hlavního

bronchu, CT mozku a scintigrafie skeletu k vyloučení kostních metastáz. Dále ORL vyšetření nebo diagnostická laparoskopie (minimálně invazivní metoda k prohlédnutí dutiny břišní). (Šlampa et al., 2007, s 125-126).

2. Možnosti léčby karcinomu jícnu

V léčbě karcinomu jícnu nejsou stanoveny optimální léčebné standarty. Při plánování léčby se spoléhá na předoperační vyšetření, které stanoví rozsah nádoru, jeho stádium a prognózu. Tyto aspekty spolu s přihlédnutím na celkový stav, věk a případně i na další doprovodná onemocnění pomáhají při stanovení léčebného plánu (Duda et al., 2012, s 278). Léčebný plán může mít obecně kurativní charakter, který si klade za cíl vyléčení nádorového onemocnění. Většinou se jedná o chirurgickou léčbu samotnou nebo spojenou s dalšími léčebnými modalitami. Na druhé straně může léčebný plán spočívat v paliativní terapii. Tento typ terapie je určen ke zlepšení života nemocného, ale nevede k jeho uzdravení. Patří sem zejména symptomatologická léčba, léčba bolesti a mnoho chirurgických výkonů, které mají za úkol zlepšení průchodnosti dutých orgánů nebo například zmírnění tlaku nádoru na okolní orgány (více viz kapitola Paliativní terapie). U karcinomu jícnu ve stádiu 0-II je metodou první volby radikální chirurgický výkon bez následné pooperační léčby (Šlampa et al., 2007, s 126). Operace jako metoda první volby se nemusí uplatňovat u nádorů jícnu v krční oblasti, kde se dává přednost chemoradioterapii před znetvořujícím chirurgickým zákrokem (Novotný et al., 2012, s 66). Pacienti s vyšším stádiem nádoru (T2-4, N0-3) jsou léčeni kombinací operace s metodou onkologické léčby, která může být přidána před samotnou operací, tedy neoadjuvantně, nebo po operaci jako adjuvantní terapie. Onkologická léčba zahrnuje možnosti radioterapie, chemoterapie, brachyterapie a jejich kombinace.

U neoperabilního lokálně pokročilého karcinomu jícnu je základní léčbou chemoradioterapie podávaná konkomitantním způsobem, tedy současné podání chemoterapie i radioterapie. Dlouhodobé přežívání pacientů po léčbě konkomitantní chemoradioterapií dosahuje 16 -26%, s mediánem okolo patnácti měsíců. Přežívání je výrazně delší než u použití samostatné radioterapie (Novotný et al., 2012, s 68). Zemanová (2011) také uvádí, že jako metoda první volby je tento léčebný způsob, podle dat ze studií, účinný zejména u pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem v hrudní oblasti, zato u adenokarcinomů distální části jícnu je chirurgický zákrok nezbytný.

Velmi důležitou součástí léčby je také nutriční podpora. Většina pacientů má v době zahájení léčby značný úbytek váhy, který je způsoben obtížemi až bolestmi při polykání a celkovým nechutenstvím. Výrazný úbytek váhy a nedostatek potřebných živin a vitamínů má vliv na toleranci a výsledky všech druhů léčby (Adam et al., 2002, s 67). Před operačním

výkonem je výživa zajištěna ve většině případů zavedením nasogastrické sondy nebo perkutánní endoskopické gastrostomie (minimálně). (Novotný et al., 2012, s 66).

2.1 Chirurgická léčba karcinomů jícnu

Radikální chirurgická léčba je metodou volby u vybraných pacientů v dobrém klinickém stavu s lokalizovaným karcinomem hrudního jícnu nebo také u adenokarcinomů distálního jícnu a GEJ, kdy se kombinuje s neoadjuvantní chemoterapií (Šlampa et al., 2014, s 69).

Výsledky chirurgického zákroku se lepší (dlouhodobé přežívání do 20%), důvodem je spíše zlepšení předoperačního stagingu, pečlivý výběr pacientů a lepší pooperační péče, než zlepšení účinnosti samotné operace. Omezená úspěšnost léčby je dána zejména tím, že jícen je uložen v těsné blízkosti s mediastinálními orgány, čímž výrazně limituje radikalitu operace zejména v krční a horní hrudní části jícnu. Na výsledcích léčby a pooperační mortalitě se v neposlední řadě podílí také zkušenosti chirurga (Zemanová et al., 2005, s 18). Jak resekce jícnu, tak i jeho náhrada je velmi náročná operace, proto je třeba zvážit její únosnost podle pacientova stavu. V chirurgické onkologii platí, že rozhodující význam na výsledek léčby má na prvním místě biologie nádoru, poté jeho staging a na třetím místě zvolení vhodné operační techniky (Duda et al., 2013, s 525).

U časných stádií karcinomu jícnu (Tis, T1) může být dostačující resekce sliznice tzv. endoskopická mukosektomie – odstranění nádoru včetně okolní zdravé sliznice a submukózy. Adenokarcinom GEJ se zařazuje ke karcinomu žaludku a kardie a jeho radikálním řešením je totální gastrostomie a následná resekce distálního jícnu. Pro ostatní nádory nitrohruďního jícnu je využita subtotální ezofagektomie. Tato metoda spočívá v odstranění části jícnu s ponecháním různě dlouhého úseku krčního jícnu nebo ponechání přechodu jícnu krčního v hrudní v úrovni vrcholu pleurální dutiny. Na druhé straně totální ezofagektomie je nutná jen u karcinomu v oblasti krčního jícnu. K provedení ezofagektomie se používá transtorakální přístup z pravostranné torakotomie, který umožňuje dobrou lymfadenektomii, ale hrozí zde vyšší riziko plicních komplikací. Další možností je transhiatální přístup (transmediastinální), kdy je jícen uvolněn bez zrakové kontroly. Po resekci jícnu chirurgové vytváří jícnovou anastomózu a to buď krční, nebo hrudní. Obecnou předností krční anastomózy je, že v případě dehiscence (rozevření) se obvykle zhojí bez problémů, pouze za pomoci drenáží, zatímco dehiscence nitrohruďní anastomózy je i dnes považována za život ohrožující komplikaci (Duda et al., 2012, s 286-287).

V posledních 20 letech se více využívají miniinvazivní techniky. Jejich výhody spočívají ve zmenšení operační zátěže, dobré vizuální kontrole, v menších krevních ztrátách, v kratším pobytu na JIP a v nižším riziku plicních komplikací. Po ezofagektomii se do popředí dostává fast track program, jehož cílem je urychlení rekonvalescence, snížení pooperační morbidity. Zahrnuje dechová cvičení před operací, po operaci bezprostřední extubaci, včasnou rehabilitaci a mobilizaci a účinnou analgetizaci. Podle studií vyplývá, že má srovnatelné nebo mírně lepší výsledky v rychlosti zotavení než bez jeho použití (Duda et al., 2013, s 526-527).

Lymfadenektomie (dále jen LE) je důležitou součástí chirurgické léčby. Metastatické postižení uzlin zhoršuje prognózu onemocnění. Užívá se dvoukompartmentová LE (hrudní a břišní oblast), která je doporučována pro karcinomy v dolní a střední třetině jícnu nebo tříkompartmentová LE, kterou vytvořili a propagují japoňští chirurgové. Tato metoda spočívá v odstranění všech krčních uzlin i s jejich řetězci do mediastina podél zvrtných nervů (Duda et al., 2011, s 288-289). Při jednostranné paréze zvrtného nervu dochází k hlasovým problémům (chrapotu) a při oboustranné paréze k dýchacím potížím (při nádechu, námaze i v klidu). (Hudíková et al., 2012, s 259-260).

Komplikace ezofagektomie

Jak uvádí Duda (2013) je ezofagektomie spojena s poměrně vysokou morbiditou a mortalitou. Mortalita podle výsledků od různých autorů kolísá mezi 2,7-9,8 % a morbidita 40-60%. Mezi nejčastější interní komplikace se řadí plicní a kardiální problémy (28% a 18%). Respirační komplikace jsou příčinou více než poloviny úmrtí po této operaci. Projevují se od pleuritidy, atelektázy, pneumonie až po ARDS (akutní respirační distress syndrom). Proto významnou roli v předoperační přípravě hraje dechová fyzioterapie. Z chirurgických komplikací jsou nejčastější paréza zvrtného nervu (10%), píštěl krční anastomózy (5%), a chylotorax v 3%. Chylotorax vzniká při poškození hrudního mízovodu, kdy dochází k hromadění chylu v pohrudniční dutině.

2.2 Využití chemoterapie jako samostatné modality v léčbě karcinomů jícnu

Chemoterapie je u karcinomu jícnu méně účinná než u ostatních nádorů. Její využití může být v neoadjuvantní léčbě, kde může usnadnit operabilitu nádoru jeho zmenšením nebo adjuvantní podání, jehož cílem je prodloužení období bez příznaků. Při zvolení této metody léčby se nejčastěji používá kombinace chemoterapeutik. Nejčastější je kombinace 5-

fluorouracilu (dále jen 5-FU) s cisplatinou. Tyto dvě léčebné modalitty nemají samostatně vliv na dlouhodobé přežívání. Největší využití má chemoterapie jako kombinace s radioterapií v konkomitantním chemoradioterapii (více v kapitole 5). Její přínos je také v paliativní léčbě (Klener, 2002, s 400).

Kandidáty pro paliativní chemoterapii jsou pacienti ve stádiu IV s přítomností vzdálených metastáz, kteří jsou v relativně dobrém celkovém stavu. Spinocelulární karcinom je o něco senzitivnější než adenokarcinom, avšak tento rozdíl se v dlouhodobém přežívání neprojevuje (Adam et al., 2002, s 70). Působení chemoterapie má v tomto stádiu nejistý vliv na prodloužení života a nese s sebou mnoho vedlejších účinků. Používaná cytostatika jsou zejména 5-FU, cisplatina, mitomycin, epirubicin, adriamycin a mnoho dalších. Nejčastější kombinace pro léčbu spinocelulárního karcinomu je 5-FU s cisplatinou s četností odpovědi 25-45% a mediánem přežití asi 7 měsíců. Podle studií se začala využívat cytostatika nové generace, zejména paklitaxel, docetaxel, oxaliplatin a kepecitabin, a zkoumat jejich vliv na potlačení symptomů a zlepšení kvality života. Z II. fáze studií vyplývá, že dochází ke zmírnění dysfagie a tedy zlepšení kvality života u 40-50% léčených pacientů (Novotný et al., 2012, s 68-71). Podle Zemanové (2011) je dnes doporučována perioperační chemoterapie na základě britské studie MAGIC. Místo chirurgie samotné se podává předoperační chemoterapie ve třech cyklech a tři další cykly po operaci. Chemoterapie se podává v kombinaci 5-FU, epirubicin a cisplatinou. U pacientů v této studii byla doba přežívání delší, menší četnost vzdálených nebo lokálních recidiv. Výhodou je také snížení stádia nádoru před operací. Tato studie inspirovala k vytvoření dalších studií, kde se jako další rameno přidával bevacizumab.

2.3 Metody paliativní a podpůrné léčby

Paliativní terapie se využívá u pacientů, jejichž celkový stav nebo velikost nádoru brání provedení radikální léčby. Cílem paliativní léčby je udržení perorálního příjmu potravy, tišení bolesti, odstranění regurgitace a refluxu, ale také prevence aspirace. U těchto pacientů je největším problémem dysfagie a bolesti, které vyvolává. Využívá se dilatace striktur jícnu, která má však krátkodobý efekt. Více se uplatňuje paliace za pomoci laserových metod (Duda et al., 2012, s 299). Endoluminální laser se používá pro ablaci nádorové hmoty zejména u pacientů s velkými endoluminálními nádory. Využívá se zde zejména diodový laser pracující v infračervené oblasti. Nevýhodou je nutnost opakování léčby po každých 4-6 týdnech kvůli novému dorůstání nádoru. Výsledek léčby byl dosažen až u 80% pacientů. Dále se využívá

fotodynamická laserová terapie, která spočívá v aplikaci fotosenzitivní látky do organismu. Tato látka se nejvíce a nejrychleji hromadí v rychle proliferujících buňkách (tedy i nádorových). Po osvětlení dané oblasti laserovým paprskem dochází k zničení nádorových buněk. Obě tyto metody mají léčebné výsledky velmi podobné, avšak fotodynamická terapie má výhodu v menším riziku perforace jícnu. Méně častou metodou je vstříknutí injekce 97% alkoholu, pod endoskopickou kontrolou, do místa nádoru, kde následně způsobí nekrózu buněk (Sekáč, 2004, s 121-130; Horák et al, 2013, s 133).

Další možností je intraluminální brachyterapie (dále jen ILB). ILB se aplikuje pomocí afterloadingového systému s vysokým dávkovým příkonem. K samotné aplikaci se užívá jícnová bužie, ale při velmi těsných stenózách je nutné použít nasogastrickou sondu. Cílový objem tvoří nádor samotný s bezpečnostním lemem 2-3 cm proximálně i distálně. Celková dávka činí 15-28Gy, v deseti milimetrech od osy zářiče, aplikovaná ve 3-4 frakcích v intervalu jednoho týdne. Brachyterapii můžeme kombinovat s radioterapií nebo s chemoterapií. Kontraindikace pro použití ILB jsou fistule, hluboká ulcerace, nesouhlas pacienta, a v neposlední řadě karcinom krční části jícnu. Při použití ILB u nádoru krčního jícnu hrozí riziko tracheoezofageální píštěle (Buka et al., 2016, s 38-40).

Pro zmírnění dysfagie lze užít také zevní radioterapii v dávkovacích schématech 15-20krát 2,0Gy; 10krát 3,0Gy; 5krát 4,0Gy nebo 1krát 10Gy (Šlampa et al., 2007, s 129). Využívanou možností je také paliativní chemoterapie, která je popsána v podkapitole 4.2.

Prozatím nejlepším a nejefektivnějším způsobem řešení dysfagie je užití implantace stentů, které se zavádí do jícnu pod rentgenovou nebo endoskopickou kontrolou (Duda et al., 2012, s 299). Před zavedením stentu je důležité důkladné vyšetření trávicího ústrojí metodou dvojího kontrastu a endoskopií s biopsií. Také je důležité znát stagingu a TNM klasifikaci nádoru. Stenty používané pro jícen se vyrábí z chirurgické oceli a nitinolu a v současné době i z plastu. Dále mohou být stenty kryté a nekryté, kdy kryté stenty obsahují vrstvu polyuretanu, polyetylenu nebo silikonu a používají se pro léčbu fistulujících procesů. Jejich nevýhoda je častá migrace. Dále se používají typy stentů podle místa aplikace, sem patří jícnové stenty kardiální (obsahují antirefluxní mechanismus), dále měkké SX stenty, které jsou používány do proximální části jícnu a do anastomóz s tenkým střevem (Köcher, 2008, s 215; Polanecký et al., 2006, s 186). Všechny jícnové stenty jsou samoexpandibilní. Stent se zavede za pomoci vodiče do striktury a po odstranění obalu dojde k jeho postupnému rozvinutí. Stent nádorovou strikturu roztlačí a pevně se do ní zaklíní (Duda et al., 2012, s 299). Indikace pro zavedení stentu jsou tedy neoperabilní maligní tumor jícnu a kardie, maligní ezofageální píštěl (vyskytuje se asi u 5% pacientů zejména se spinocelulárním karcinomem), rekanalizace

nádoru před radioterapií a při infiltraci jícnu jinými nádory (nádory mediastina, plic). Indikační omezení - pokud by byl orální konec stentu 15 cm a méně od řezáků, pacientům by vznikla dysfagie spojená s diskoordinací polykání. Také po zavedení stentu do oblasti kardiie vzniká následná dysfagie (Köcher, 2008, s 215-220; Polánecký et al., 2006, s 186). Mezi komplikace této metody patří krvácení, iatrogenní perforace jícnu, komprese trachey, dlouhodobá bolest na hrudi dále komplikace spojené se samotným stentem jako jeho dislokace, rozlomení nebo infiltrace nádorem (Polánecký et al., 2006, s 186).

Mezi další možnosti léčby se řadí také podpůrná léčba (symptomatická). Jejím cílem je zlepšení kvality života pacientů bez ovlivnění růstu nádoru. Je zaměřena na symptomy vyvolané nádorem jako je bolest, dušnost, zvracení a příznaky spojené s léčbou pomocí chemoterapie nebo radioterapie (anemie, mukositida, trombocytopenie). Nedílnou součástí je také psychická podpora nemocného a jeho příbuzných (Vorlíček et al., 2012, s 76).

3. Využití chemoradioterapie v léčbě karcinomů jícnu

Chemoradioterapie (dále jen CHRT) je složena z kombinace zevního ozáření a chemoterapie. Cílem je zvýšení léčebného účinku za ještě snesitelných toxických účinků na okolní zdravé tkáň. Systémové podání cytostatik může zvýšit účinek lokálního ozáření tím, že zvyšuje senzitivitu nádorové masy (Šlampa, 2018). Pro zavedení této metody bylo důležité použití méně toxických cytostatik, kvůli velké toxicitě na okolní orgány. CHRT se využívá zejména u pacientů s neoperovatelným nádorem v pokročilém stádiu bez vzdálené diseminace nebo v případě, že by chirurgický zákrok byl velmi riskantní. Nejčastěji se CHRT využívá u spinocelulárního karcinomu jícnu obecně a zejména u karcinomu jícnu v krční oblasti, protože zde je operace velmi náročná a riskantní. Standardně se využívá konkomitantní CHRT, kdy se současně aplikuje zevní ozáření a systémová chemoterapie (Duda et al., 2012, s 281). Nejpoužívanější cytostatika jsou 5-FU, cisplatina, bleomycin, metotrexát, doxorubicin a z novějších paklitaxel a irinotekan. Samotná léčba zářením se provádí megavoltážními zdroji, převážně pomocí techniky tří nebo čtyř konvergentních polí. V celkovém období 5-6 týdnů. Frakcionace dávky je pětkrát 1,8-2,0Gy během týdne do celkové dávky 50-60Gy. K radioterapii se dále přiřadí určité schéma chemoterapeutik. Nejčastější je kombinace 5-FU s cisplatinou nebo mitomycin C s 5-FU nebo kombinace s novými cytostatiky. Zejména u spinocelulárního karcinomu krční oblasti jícnu může být tento způsob považován za alternativu chirurgického zákroku.

Za 2-3 týdny od ukončení konkomitantní CHRT je možné doplnit léčebný plán o brachyterapii - kombinace zevní radioterapie a brachyterapie (Adam et al., 2002, s 69; Šlampa, 2018). CHRT je podávána jako definitivní forma (bez operace) nebo jako neoadjuvantní či adjuvantní terapie. Neoadjuvantní CHRT znamená aplikace CHRT před operací. CHRT může zlepšit operabilitu nádoru, a to zmenšením velikosti tumoru a eliminací uzlinových metastáz. Může mít vliv na zlepšení dysfagie. Avšak tato metoda s sebou nese mnoho vedlejších účinků a je spojována s vyšší operační morbiditou a mortalitou. Celková dávka neoadjuvantní CHRT činí 40-60Gy během 4-6 týdnů. Při použití adjuvantní CHRT je nejprve vykonána operace a poté následuje CHRT. U této metody lze předpokládat přínos u R1 resekci a u adenokarcinomu s pozitivními lymfatickými uzlinami. Použitím adjuvantní CHRT lze také ovlivnit lokoregionální progresi.

Chemoradioterapie je velmi účinná metoda pro léčbu karcinomu jícnu, avšak je doprovázena celou řadou nežádoucích účinků, zejména ze strany chemoterapie, které mohou výrazně

zhoršit celkový stav nemocného a vést až k přerušení léčby (Adam et al., 2002, s 69; Duda et al., 2012, s 282-284).

3.1 Faktory ovlivňující účinnost chemoterapie a nežádoucí účinky

Mezi nejvýznamnější faktory ovlivňující účinnost chemoterapie řadíme rozsah nádoru, protože chemoterapie je účinnější na menší nádorovou masu. Dalším faktorem je dávkování cytostatik, které ovlivňuje účinnost chemoterapie. Účinnost je závislá na hodnotě koncentrace cytostatika v cílovém orgánu a na době, po kterou je tato koncentrace udržena. Následujícím faktorem je velikost a intenzita dávky. Velikostí se rozumí množství látky aplikované v jedné dávce (optimální je maximální toleranční dávka pro orgán) a také na celkové (kumulativní) dávce cytostatika. U intenzity dávky jde o množství látky podané za časovou jednotku. Důležitým faktorem je také rezistence nádoru, tedy necitlivost nádorových buněk na cytostatikum. Přirozená rezistence se odvíjí od histopatologického typu nádoru, který způsobuje, že jeden typ nádoru je na určité cytostatikum citlivé, za to jiný typ nádoru je na tu samou látku rezistentní. Získaná rezistence vzniká až během léčby cytostatikem. V neposlední řadě ovlivňuje účinnost také načasování „timing“ podání cytostatik. Správné načasování vyplývá z rozdílných citlivostí buněk v určité fázi jejich cyklu a rozdílů v cytotkinetice a chronobiologii (časové vztahy mezi biologickými jevy, jako například cirkadiální rytmus, cirkalunární rytmus, střídání zimního a letního období) nádorových a zdravých buněk. Dobrým načasováním lze dosáhnout, aby chemoterapie byla (do určité míry) více účinná na nádor než na zdravou tkáň (Klener, 2000, s 131-142).

Nežádoucí účinky

Při protinádorové léčbě je výskyt nežádoucích účinků (dále jen NÚ) pravidlem. Toxicita cytostatika závisí také na jeho jednotlivé i kumulativní dávce. Mezi časté NÚ patří porucha krvetvorby (leukopenie, trombocytopenie, anemie) a poruchy hemostázy. Poškození pozorujeme jak na kvantitativních, tak i kvalitativních změnách. Závažnost poškození krvetvorby závisí na způsobu, s jakým cytostatikum zasahuje do buněčného cyklu, na nesprávném načasování a dále na dávce cytostatika, kdy malé překročení maximální dávky způsobí abnormality v kostní dřeni, vyšší dávky poté poškodí granulocyty. Aplikace vysoké dávky nebo opakované podávání vyšší dávky může vést k vzniku anemie nebo až ke zničení hemopoetické tkáně. Dále je časté poškození kůže a kožních adnex. Toxicita se na kůži projeví zvýšenou pigmentací. Například po aplikaci 5-FU se může vyskytnout

hyperpigmentace v průběhu žíly, do které bylo cytostatikum aplikováno nebo po aplikaci bleomycinu vznikají pigmentové pruhy na trupu, které připomínají stopy po bičování. Běžnou komplikací je kožní rash nebo alergické kožní reakce. Z projevů toxicity na kožní adnexa je nejvýraznější poškození vlasového folikulu, kdy za 7-10 dní od začátku léčby dochází k vypadávání vlasů až úplné alopecii. Po skončení chemoterapie se vlasové folikuly obnoví během několika měsíců. Další jsou NÚ v gastrointestinálním traktu, kam řadíme nevolnost, kdy má pacient nepříjemný pocit na zvracení. Dále pocit slabosti, zrychlené dýchání, bledost, pocení, bradykardie. K dalším NÚ patří zvracení, které je řízeno centrem pro zvracení v prodloužené míše a chemorecepčním centrem na spodině čtvrté komory mozkové, spouští se na základě podnětů z periferie (z hltanu, mezenteria), CNS a vestibulárního ústrojí. Mezi další NÚ řadíme poruchy střevní pasáže (průjem, zácpa), dále mukozitida, která představuje zánětlivé onemocnění sliznice trávicí trubice, které vzniká z důvodu snížené ochranné funkce sliznice. Nejčastěji vzniká v dutině ústní, hltanu, jícnu a tenkém střevě, kde může z důvodu snížené absorpce živin způsobit malabsorpci. K dalším méně častým NÚ patří zejména poškození srdce. Podle Klenera je kardiotoxicita častěji popsána také u 5-FU a mitomycinu. Kardiotoxicita se může projevit ve formě akutní, která vzniká během několika hodin od aplikace cytostatika (tachykardie, změny na EKG). Další forma je subakutní, kdy dojde k projevu toxicity za několik dnů (perikarditida), a poslední chronická fáze, ve které jsou příznaky manifestovány za týdny až měsíce od aplikace (kardiomyopatie). Dále vznikají nežádoucí účinky v ledvinách a močových cestách. Přímé toxické účinky na ledviny byly zaznamenány například u cisplatin, mitomycinu C nebo cyklofosfamidu. Klener uvádí: „Cisplatina působí převážně nekrózu distálních tubulů ledvin. Při menším poškození ztrácí ledvina schopnost vstřebávání magnezia a vzniká hypomagnezémie.“

Dále chemoterapie nepříznivě působí na játra, plíce, pohlavní orgány nebo nervovou soustavu, kdy je pacient somnolentní, může dojít k poruchám vědomí. Toxicita se může projevit i na očích vznikem konjunktivitidy, katarakty nebo neostrým viděním, dále také na cévách, kde například po aplikaci cisplatin se může objevit hypertenze. Samotný nádor i většina cytostatik má imunopresivní účinky na organismus. Zasahují do přirozeného průběhu imunitního systému a snižují odolnost organismu proti infekcím (Klener, 2000, s 159-177).

4. Možnosti využití zevní radioterapie v léčbě karcinomu jícnu

Radioterapie (RT) je považována za základní metodu léčby zhoubných nádorů, ale může být využita také pro nenádorovou terapii. RT můžeme rozdělit na zevní ozáření (teleterapii) a vnitřní ozáření (brachyterapii). Při využití metody teleterapije je zdroj záření umístěn mimo tělo pacienta, a to ve vzdálenosti 80-100 cm od osy rotace přístroje. Naopak u brachyterapie se zdroj záření zavádí co nejblíže k oblasti nádoru nebo přímo do něj. Hlavním cílem RT je přivést dostatečnou dávku záření do požadované oblasti v určitém čase a s minimálním poškozením zdravých tkání (Hynková et al., 2010).

Spinocelulární karcinom je radiosenzitivnější než adenokarcinom, avšak na průběhu a výsledcích léčby se tento rozdíl neprojevuje. V současnosti má lepší léčebné výsledky konkomitantní chemoradioterapie než zevní radioterapie samotná (Takahashi et al., 2013). Samostatná zevní RT se, v souvislosti s karcinomem jícnu, využívá nejčastěji jako paliativní metoda u neoperabilního nádoru. Cílem této metody je snížení dysfagických obtíží. V kombinaci s chirurgickým výkonem se zevní RT využívá v neoadjuvantní nebo adjuvantní formě. Při neoadjuvantní metodě dochází k ozáření tumoru před operací a to za účelem zlepšení jeho operability. Obvyklá dávka záření je v rozmezí 15-30Gy, podávána během 1-2 týdnů. Operační výkon následuje za 4-6 týdnů. Na druhé straně adjuvantní metoda má za cíl likvidaci nádorových buněk, které nebyly odstraněny při operaci (Duda et al., 2012, s 281-282).

4.1 Zdroj záření v zevní radioterapii a plánování radioterapie

Standardním zdrojem záření se v současné době využívá lineární urychlovač (LU). LU generuje vysokoenergetické záření. K léčbě se využívají vysokoenergetické svazky fotonů nebo elektronů. Pro ozáření jícnu se využívají svazky fotonů (Hynková et al., 2010). Základ LU tvoří součástka klystron nebo magnetron, která je zdrojem mikrovln o vysokých energiích uvolňovaných do vlnovodu. Současně s nimi jsou, pomocí elektronového děla, vstříkovány do vlnovodu také elektrony. Působením nosné nebo stojaté vlny (podle konstrukce vlnovodu) dojde k urychlení elektronů na energii, která se blíží rychlosti světla. Tyto urychlené elektrony dopadají na wolframový terčik a dojde k vytvoření vysokoenergetického fotonového záření. LU jsou sestaveny tak, aby centrální osa svazku záření mířila vždy do jednoho bodu (izocentra) a to při jakékoliv poloze gantry. Toto izocentrum je vzdáleno 100 cm od zdroje záření. Při izocentrické technice ozáření může být pacient ozáren z různých úhlů a více poli,

aniž by změnil svou polohu. Součástí LU je kolimační zařízení (MLC, individuální bloky, tubusy - pro elektronové záření). Nezbytnou součástí LU je polohovací stůl s pohyblivou deskou, laserové zaměřovače (umístěné na stěnách vyšetřovny), které jsou umístěny ve třech rovinách a napomáhají k správnému nastavení pacienta (Šlampa et al., 2007, s 48). Na hlavici urychlovače se nachází vícelamelový kolimátor (multi-leaf-colimator – MLC), který umožňuje, díky lamelám z wolframu, vytvoření individuálního tvaru ozařovaného pole a to díky systému vykrývacích clon (lamel). (Hynková et al., 2010).

Konstrukce urychlovačů umožňuje měnit hodnoty energií fotonových svazků. Jejich hodnota se odvíjí od hloubky ozařovaného ložiska. Nabývá hodnot od 4 do 25MeV. Pro karcinom jícnu jsou hodnoty od 15 do 18MeV. Maximální dávka záření je v hloubce 1-4 cm pod povrchem kůže (Šlampa et al., 2007, s 48-49; Hynková et al., 2010).

Plánování radioterapie

Před zahájením samotného ozařování musí dojít ke stanovení léčebného plánu. Plán léčby slouží k nalezení optimálních podmínek ozáření, tak aby byl splněn základní cíl radioterapie. Prvním krokem je stanovení léčebného záměru ozáření (kurativní, paliativní, kombinace modalit), ten se odvíjí od rozsahu a typu tumoru, celkového stavu pacienta a přidružených nemocí. Mezi další kroky patří stanovení cílových objemů, určení kritických orgánů, výpočet dávky, její frakcionace, správná volba zdroje záření a ozařovací techniky, vypracování izodózního plánu. Dále se provádí simulace ozáření, verifikace ozařovaných polí na samotném ozařovači a dozimetrická kontrola dávky záření (Šlampa et al., 2007, s 53).

Pacient se ukládá vždy do stejné polohy. U karcinomu jícnu je nejčastější poloha na zádech, ruce za hlavou. K dosažení a udržení této polohy pomáhají různé fixační pomůcky (například fixační maska).

4.2 Ozařovací objemy a frakcionace dávky v léčbě karcinomu jícnu

Cílové objemy se určují pro splnění základního cíle radioterapie a to dosažení maximálního efektu léčby za co nejmenšího poškození zdravých tkání. Slouží k přesnému zaměření svazků záření.

Nádorový objem GTV (Gross Tumor Volume) představuje viditelný rozsah nádoru i s postiženými lymfatickými uzlinami. Dále se určuje klinický cílový objem CTV (Clinical Target Volume), který zahrnuje oblast GTV a část okolních orgánů, kde se předpokládá mikroskopické šíření nádorových buněk. Tato část se nazývá bezpečnostní lem (Šlampa et al.,

2014, s 71). Měl by být plánován tak, aby nezahrnoval plicní parenchym a obratlová těla (Novotný et al., 2012, s 73). U karcinomu jícnu je lem umístěn od okraje tumoru kraniokaudálně 3-4 cm, laterálně 1 cm a při zasažení uzlin tvoří lem 0,5-1 cm (Šlampa et al., 2014, s 71).

Při nádoru v krční oblasti jícnu a první třetiny hrudní části jícnu tvoří CTV objem nádoru s infra a supraklavikulárními a horními mediastinálními lymfatickými uzlinami. A to minimálně na úroveň kariny (hřbet chrupavky v průdušnici při rozdělení hlavních průdušek). (Šlampa et al., 2014, s 71).

Při nádorech ve střední oblasti hrudního jícnu je CTV dán rozsahem GTV s příslušnými mediastinálními lymfatickými uzlinami podle uložení tumoru. Pokud se tumor nachází v dolní třetině jícnu, CTV zahrnuje objem GTV s odpovídajícími mediastinálními lymfatickými uzlinami, dále také uzliny kolem curvatura minor žaludku a uzliny v oblasti plexus coeliacus. V této oblasti je určen plánovací cílový objem PTV (Planning Target Volume), který zahrnuje objem CTV (i rezervu pro vnitřní pohyby) s bezpečnostním lemem kraniokaudálně 1-2 cm a laterálně 0,5-1 cm. (Šlampa et al., 2014 s 71-72).

Frakcionace dávky znamená rozdělení celkové dávky záření do menších dávek. Vychází z poznatku, že zdravé buňky mají vyšší schopnost reparace oproti nádorovým buňkám. Proto správnou frakcionací dáváme možnost zdravým buňkám reparovat následky ozáření, aby mohly vykonávat své funkce. Standardní dávka pro PTV1 je 40-45Gy s frakcionací pětkrát 1,8-2,0Gy za týden. Následuje cílené ozáření objemu boostem (PTV2) dávkou 10-16Gy se stejnou frakcionací pětkrát 1,8-2,0Gy za týden. Celková dávka se tedy pohybuje okolo 50-56Gy (Šlampa et al., 2014, s 72). Celková dávka a počet frací se liší podle léčebného záměru. Při neoadjuvantní CHRT je celková dávka nižší (do 50,4Gy) z důvodu snížení rizika pooperační morbidit a mortality. U adjuvantní CHRT se dávky pohybují okolo 45-50,4Gy. Při aplikaci definitivní CHRT jsou dávky vyšší 50,4-60Gy. V paliativním záměru léčby se cílové objemy určují podle individuálního stavu pacienta a podle rozšíření nádoru. Dávky nejsou přesně definovány, používá se 20Gy v pěti fracích za týden, 30Gy v deseti fracích během dvou týdnů nebo například 8-10Gy při jednorázovém ozáření malého objemu. Při zasažení tracheobronchiálního stromu nádorem je frakcionace snížena na pětkrát 1,5 Gy za týden z důvodu rizika vzniku fistuly. Pokud je riziko velké radioterapie se vůbec neprovádí (Novotný et al., 2012, s 73; Šlampa et al., 2014, s 72-73).

4.3 Ozařovací techniky

K standartním technikám pro ozáření karcinomu jícnu patří dvě protilehlá pole (AP, PA), které jsou doplněny o boost. Další možností je box technika. Tato metoda se skládá ze 4 polí, kdy pro obě laterální pole je dávka snížena kvůli menší radiační zátěži zejména plic a srdce (Kataria et al., 2014, s 871). Dále se využívá technika tří polí, která zahrnuje jedno pole přední a dvě pole zadní šikmé.

Pro dodání záření do cílového objemu využíváme různé techniky. První technikou je konformní radioterapie (3D-CRT). Při této technice hranice cílového objemu odpovídají trojrozměrnému rozložení tvaru a objemu nádoru. Oproti konvenční (2D) radioterapii lze ozářit cílový objem s menším bezpečnostním lemem a tedy i s menší radiační zátěží pro zdravé tkáně. Dále také umožňuje eskalaci dávky a zlepšuje tak lokální kontrolu (Hynková et al., 2010; Šlampa et al., 2007, s 56-57).

Další možností je radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity modulated radiation therapy – IMRT). Jde o formu 3D-CRT, kdy navíc dochází k úpravám intenzity (fluence) svazku záření (díky vícelamelovému kolimátoru nebo vykrývacím blokům). Díky tomu lze ozařovat pomocí tzv. nehomogenní distribuce. Tato metoda znamená, že během jednoho ozáření může být aplikována vyšší dávka pro nádor a zároveň nižší dávka pro oblasti mikroskopického šíření a kritických orgánů. Tím dochází k rozdílnému rozložení dávky v ozařovaném objemu a tedy k výraznému šetření zdravých tkání (Hynková et al., 2010; Šlampa, 2017). Při přípravě ozařovacího plánu se využívá inverzní plánování, kdy lékař nejprve zadá počet a orientaci svazků (ne však velikost polí) a určí dávky pro cílový objem a pro rizikové orgány (zde se řídí podle tolerančních dávek pro jednotlivou tkáň). Plánovací systém poté vyhodnotí parametry a navrhne optimální ozařovací plán. IMRT technologie (oproti 3D-CRT) zajišťuje lepší pokrytí cílového objemu dávkou a zároveň snížení radiační zátěže pro zdravé tkáně (Kataria et al., 2014, s 872). V souvislosti s ozářením karcinomu jícnu IMRT technologie výrazně snížila dávku především na srdce a koronární arterie, a to hlavně při ozáření nádoru v distální části jícnu (Nguyen et al., 2014). Ke správnému ozáření je důležité, aby pacient ležel při každém ozáření ve stejné poloze jako při plánování záření. Jako verifikační systém se využívá metoda Radioterapie řízená obrazem (Image Guided Radio Therapy - IGRT). Slouží k zachycení nepřesností, chyb v nastavení polohy nebo pohybů pacienta či jeho orgánů. IGRT zajišťuje přesné zaměření svazků pomocí zobrazovacích metod (RTG), které si vytvoří sám ozařovač. Tyto snímky jsou poté porovnány s CT rekonstrukcí

vytvořenou při plánování. Díky pravidelné kontrole se může upravit poloha pacienta či značky na fixační masce (Šlampa, 2017; Vybíralová et al., 2009).

Mezi další techniky se řadí objemově modulovaná radioterapie (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT). Jde o formu IMRT technologie, která využívá neomezený počet polí, v průběhu ozáření se mohou měnit rychlost otáčení gantry, poloha lamel kolimátoru podle nastavení ozařovacího plánu. Zajišťuje formování intenzity svazku záření za pomoci pohybu ramene (gantry) urychlovače. Díky tomu lze prozářit nádor vysokou dávkou a zajistit spád dávky do okolí, tak aby došlo k minimalizování poškození zdravých struktur. K dalším výhodám patří rychlost ozáření, která je menší oproti IMRT. Při rychlejším ozáření se minimalizují rizika pohybu pacienta a výrazně šetří oblast kritických orgánů (srdce a plíce). (Šlampa, 2017; Kataria et al., 2017, s 872).

Další metoda pro dodávání záření je Simultánní modulovaná akcelerovaná radioterapie (Simultaneous Modulated Accelerated Radiotherapy - SMART). Tato technika se provádí nejčastěji u karcinomů hlavy a krku, prostaty, plic, a v dnešní době se pomocí studií sledují výhody využití této techniky pro léčbu karcinomu jícnu (studie v Cancer Center M. D. Anderson). SMART technika využívá integrovaného posílení dávky záření a to již od začátku ozáření. Díky tomu lze zvýšit dávku v GTV o 6Gy a zároveň snížit dávku na kritické orgány (kromě míchy). Kvůli zvýšení dávky dochází ke zkrácení doby léčby. Vyšší dávka snižuje obnovovací proces nádorových buněk a tím zmenšuje riziko vzniku recidiv. Předpokládá se, že za vznik recidiv mohou kmenové buňky, které jsou relativně radiorezistentní, proto je k jejich účinnému usmrcení potřeba vyšší dávka záření (Zhang et al., 2014).

Další technikou je protonová terapie (PT). Jde o metodu radioterapie, která nevyužívá fotonové záření. PT k dopravení dávky do cílového objemu využívá protony. Největší výhodou protonů je v tom, že podél své dráhy předávají energii pouze částečně. Maximum energie předávají až na konci své dráhy Braggův peak. Kvůli této vlastnosti lze dosáhnout minimální dávky před nádorovým ložiskem, maximální dávku v cílovém objemu a nulovou dávku za nádorovým ložiskem. PT se využívá hojně u nádorů v dětském věku, nádorů baze lební, karcinomu plic. Později se zahájila léčba jiných diagnóz a to karcinomu slinivky břišní a také karcinomu jícnu (Kubeš, 2013). PT může být ideálním nástrojem pro léčbu zejména střední a distální oblasti jícnu, které jsou obklopeny srdcem a plícemi. Největší výhodou PT jsou dozimetrické parametry, protože prakticky nemá žádnou vstupní dávku a tak se podstatně snižuje dávka na kritické orgány. U karcinomu jícnu nejvíce na srdce a plíce (Lin et al., 2016).

Kritické orgány při léčbě karcinomu jícnu a nežádoucí účinky záření

Při ozařování jícnu řadíme mezi rizikové orgány zejména plíce, srdce, míchu a v oblasti distálního jícnu také játra a ledviny (Vošmik, 2010, s 5555-5556). Na rozsahu poškození se podílí dávka záření, ale také velikost ozářeného objemu jednotlivého orgánu. Pro každý orgán se stanovuje toleranční dávka. Určuje se minimální toleranční dávka ($TD_{5/5}$), která vyjadřuje takovou dávku záření, která nezpůsobí více než 5% závažných komplikací během pěti let po skončení léčby. Dále se určuje maximální toleranční dávka ($TD_{50/5}$), která představuje hodnotu dávky, při které nedojde ke vzniku závažných poradiačních změn u 50% ozařovaných. Minimální toleranční dávka pro míchu je 45Gy, pro srdce 40Gy, pro plíce do 20Gy (V_{20} – relativní objem), toleranční dávka pro játra je do 30Gy a pro ledviny do 20Gy (Šlampa et al., 2014, s 72; Vošmik, 2010, s 5558).

Nežádoucí účinky (NÚ) záření se mohou projevit po překročení toleranční dávky (deterministické účinky) a jejich intenzita roste se zvyšující se dávkou záření (např. akutní nemoc z ozáření). Na druhou stranu se mohou vyskytnout NÚ i při dodržení prahové dávky. Tyto účinky vznikají náhodně vlivem mutací buněk (stochastické účinky). Se zvyšující se dávkou roste pravděpodobnost jejich vzniku. K nejčastějším NÚ patří kožní reakce, která se projevuje zarudnutím až vznikem bolestivých puchýřků. Dále jsou časté záněty sliznice jícnu, které jsou doprovázeny zhoršeným polykáním, pálením a bolestivostí za hrudní kostí. V některých případech pro zamezení styku sliznice s potravou se zakládá gastrostomie (Karásek, 2015; Vorlíček et al., 2012 s 269-270). Sliznice jícnu postižená zánětem je náchylná ke vzniku infekcí. Proto je důležitá prevence, která spočívá v důsledné hygieně dutiny ústní, omezení kořeněných jídel a horkých nápojů a hlavně hlášení všech změn lékaři (Karásek, 2015).

4.4 Úloha radiologického asistenta v průběhu zevní radioterapie

Radiologický asistent (RA) je osoba, která spolupracuje s radiologickým fyzikem a radiačním onkologem. Komunikuje s pacienty a zodpovídá za správný průběh ozáření. Pacient při první návštěvě absolvuje konzultaci u lékaře, který mu vysvětlí, proč a co bude ozařováno, jak dlouho bude léčba trvat a upozorní ho na vznik případných komplikací. Poté pošle pacienta za RA.

Jeho úloha začíná při první návštěvě pacienta. V tento den RA provede identifikaci pacienta a následně mu změří krevní tlak a pulz a zeptá se ho na váhu. Dále zkontroluje, zda má pacient vyplněný a podepsaný informovaný souhlas (IS). IS obsahuje osobní údaje o

pacientovi, účel a povahu výkonu a dále možná rizika a následky výkonu (viz příloha č. 2 a 3). Tento souhlas musí být podepsán pacientem. Pokud pacient nepodepíše, výkon nemůže být proveden. Náležitosti IS vysvětluje pacientovi lékař. Dalším úkolem RA je vyfocení pacienta a vysvětlení účelu této fotografie. Dále RA zhotoví fixační masku (pokud si ji lékař žádá). Tato maska je z termoplastického materiálu, který se nahřeje ve vodní lázni a poté se tvaruje přímo na pacienta. Po zchladnutí masku označí jménem pacienta. Pacient je dále odeslán na plánovací CT. Zde je úlohou RA uložit pacienta do ozařovací polohy a zakreslit orientační čáry na pacientovo tělo podle laserových zaměřovačů. Tato poloha musí být reprodukovatelná (tedy použitelná i na jiných přístrojích) a snesitelná pro pacienta. K udržení stále stejné polohy se používají fixační pomůcky (WingStep a ProStep, při použití masky je to HeadStep a ProStep). Poté zapíše přesnou polohu a všechny použité pomůcky na zadní stranu ozařovacího plánu (viz příloha č. 4 a 5), RA zhotoví plánovací CT podle standardů pracoviště. Rozsah plánovacího CT a šíři řezů provede podle pokynů lékaře. Po zhotovení odešle data do plánovacího systému. Tato data využijí lékař s radiologickým fyzikem k vypracování ozařovacího plánu.

Při prvním ozáření RA importuje ozařovací plán na ozařovač. Opět zkontroluje identitu pacienta (podle kartičky pojišťovny a pořízené fotografie). Poté uloží pacienta do polohy, která byla na plánovacím CT. Pro stanovení přesné polohy se zhotovují dvojrozměrné a třírozměrné obrazy (cone beam CT). Lékař je poté srovná s plánovacími snímky. Případné odchylky koriguje RA posunem stolu. Lékař zaindexuje polohu stolu. Poté RA vyznačí definitivní značky na kůži pacienta a v průběhu dalšího ozáření je případně obnovuje. Kontrolu správné polohy pacienta provádí RA pravidelným snímkováním dle standardů pracoviště a podle zvolené techniky (například BOX technika zhruba každých pět dní). Během vlastního ozáření je pacient kontrolován pomocí kamerového systému a RA může hovořit s pacientem přes komunikační zařízení. Každé proběhlé ozáření RA zaznamenává do ozařovacího protokolu. Po posledním ozáření vytiskne souhrn o průběhu ozáření (Věstník MZ ČR, 2016, s 62-79).

Závěr

V této bakalářské práci jsou předloženy dohledané poznatky o karcinomech jícnu a zejména o způsobech jejich léčby. Dále je zde zahrnuta i úloha radiologického asistenta v procesu léčby. Karcinomy jícnu nemohou být zařazeny k nejčastějším malignitám v České republice, ale jejich incidence se stále zvyšuje. Nádory jícnu se dělí na dva histologické typy – spinocelulární karcinom a adenokarcinom. Spinocelulární karcinom vzniká nejčastěji v krční a hrudní oblasti jícnu. Mezi rizikové faktory pro jeho vznik řadíme kouření tabáku, zvýšenou konzumaci alkoholu, horkých nápojů a kořeněných jídel. Naopak adenokarcinom se vyskytuje nejčastěji v dolní třetině jícnu nebo v oblasti kardie. Vzniká převážně na podkladě Barrettova jícnu a gastroezofageálního refluxu, ale velký podíl mají také vlivy životního stylu.

V léčbě tohoto onemocnění není stanovena jednotná léčebná strategie. Typ léčby se odvíjí od diagnostikovaného stádia a rozsahu nádoru a celkového stavu pacienta. V časných stádiích je metodou první volby chirurgický zákrok. Nádor může být odstraněn endoskopicky nebo pomocí ezofagektomie s vytvořením jícnové anastomózy. Vzhledem k tomu, že raná stádia onemocnění jsou bezpříznaková, pacienti přichází většinou s neoperabilním nádorem, který již lokálně či vzdáleně metastazuje. V této situaci se jeví jako nejúčinnější metoda konkomitantní CHRT. Jedná se o kombinaci zevní radioterapie a chemoterapie. Nejčastější kombinací cytostatik je 5-FU s cisplatinou. Samotné ozáření se provádí zejména pomocí techniky tří nebo čtyř konvergentních polí. Délka léčby trvá 5-6 týdnů do celkové dávky 50-60Gy. Konkomitantní CHRT může být považována za alternativu chirurgického výkonu.

U pacientů, jejichž celkový stav a pokročilost nádoru brání v kurativní léčbě, se využívají metody paliativní terapie. Jejím cílem je udržení průchodnosti jícnu, tišení bolesti a zmírnění dysfagie. Pro zmírnění dysfagických obtíží je nejúčinnější implantace stentů. Dále se využívají metody intraluminální brachyterapie, chemoterapie a zevní RT, které mohou tvořit součást neoadjuvantní a adjuvantní terapie.

V budoucnu se očekává rozvoj technologií využívající ionizující záření, rozvoj protonové terapie a to zejména pro hrudní a distální části jícnu, které jsou obklopeny kritickými orgány. Dále také vývoj nových a méně toxických cytostatik pro zdravé tkáně.

Referenční seznam

1. ADAM, Zdeněk et al., 2004. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Praha: Grada, s 696, ISBN 8024708965.
2. BECKER, Horst D., 2005. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, s 880, ISBN 80-247-0720-9.
3. BUKA, David et al., 2016. Brachyterapie inoperabilního karcinomu jícnu. *Onkologie (Olomouc, Print)* [Online]. 2016, roč. 10, č. 1, s. 38-40 (cit. 2018-01-25). ISSN: 1802-4475. Dostupné také z: <http://kramerius.medvik.cz/search/pdf/web/viewer.html?pid=uuid:81f1f557-77a4-4692-82d4-201a422de0c1>
4. ČERNOCH, Jiří et al., 2012. *Prekancerózy v trávicím traktu*. Praha: Grada, s 196, ISBN 978-80-247-3500-9.
5. DUDA, Miloslav et al., 2012. *Jícen: pohled z mnoha úhlů v zrcadle zkušeností olomoucké jícnové školy*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, s 362, ISBN 978-80-2443-266-3.
6. DUDA, Miloslav et al., 2012. Zhoubné nádory jícnu v České republice. *Rozhledy v chirurgii*. 2012, roč. 91, č. 3, s. 132-140. ISSN: 0035-9351.
7. DUDA, Miloslav et al., 2013. Komplikace a rizika chirurgie nádorů horní části zažívacího traktu (Foregut). I. Část. Jícen. *Rozhledy v chirurgii* [Online]. 2013, roč. 92, č. 9, s. 523-529 (cit. 2018-01-24). ISSN: 0035-9351. Dostupné také z: <http://kramerius.medvik.cz/search/pdf/web/viewer.html?pid=uuid:890b310d-0615-11e5-b183-d485646517a0>
8. DUŠEK, Ladislav et al., 2012. Epidemiologie zhoubných nádorů trávicího traktu v České republice – současný stav a predikce. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2012, roč. 66, č. 5, s. 331-339. ISSN: 1804-7874.
9. ELISS, Anthony et al., 2015. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Online]. 2015, roč. 10, č. 126 (cit. 2018-01-23). ISSN: 1750-1172. Dostupné také z: DOI 10.1186/s13023-015-0346-2
10. HEAFNER, Felix, Matthias et al., 2017. Intensity-modulated versus 3-dimensional conformal radiotherapy in the definitive Treatment of esophageal cancer: comparison of outcome and acute toxicity. *Radiation Oncology*. [Online]. 2014, roč. 12, č. 1, s 1-7 (cit. 2018-01-25). ISSN: 1748-717X. Dostupné také z: doi: 10.1186/s13014-017-0863-3
11. HUDÍKOVÁ, Markéta, DRŠATA, Jakub. 2012. Paréza zvrtného nervu. *Neurologie pro praxi* [Online]. 2012, roč. 13, č. 5, s. 259-260 (cit. 2018-01-25). ISSN: 1213-1814. Dostupné také z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2012/05/05.pdf>

12. KARÁSEK, Petr. Nádory jícnu. *Masarykův onkologický ústav* [online]. © Copyright by Masarykův onkologický ústav 2009 — 2018. Poslední aktualizace 5. 12. 2015 [cit. 2018-03-01] Dostupné z: <https://www.mou.cz/nadory-jicnu/t2034>
13. KATARIA, Tejinderet al., 2014. Dosimetric comparison between Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) vs Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for radiotherapy of mid esophageal carcinoma. *Journal Of Cancer Research And Therapeutics*[Online]. 2014, roč. 10, č. 4, s 871-877 (cit. 2018-01-25). ISSN:0973-1482. Dostupné také z: doi:10.4103/0973-1482.138217
14. KLENER, Pavel, 2002. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, s 686, ISBN 80-246-0468-x.
15. KÖCHER, Martin, 2008. Miniinvazivní léčba dysfagie. *Postgraduální medicína*, 2008, roč. 10, č. 2, s. 215-221. ISSN: 1212-4184.
16. KOLLÁROVÁ, Helena et al., 2011. Dvojitá tvář rakoviny jícnu - epidemiologie a etiologie. *Gastroenterologie a hepatologie*, 2011, roč. 65, č. 5, s. 255-263. ISSN: 1804-7874.
17. KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE VYBRANÝCH DIAGNÓZ. 2018. Konkomitantní chemoradioterapie karcinomů jícnu. *Linkos* [online]. © 2018 ČOS ČLS JEP [cit. 2018-03-01]. ISSN 1801-9951. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/chemoradioterapie/konkomitantni-chemoradioterapie-vybranych-diagnoz/#jicen>
18. KOUTECKÝ, Josef et al., 2004. *Klinická onkologie*. Praha: Riopress, s 278, ISBN 80-86221-77-6.
19. KUBEŠ, Jiří, 2013. Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. *Postgraduální medicína*, 2013, roč. 15, č. 3, s. 295-299. ISSN: 1212-4184.
20. LIANG, H., et al., 2017. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancer Biology & Medicine*[Online]. 2017, roč. 14, č. 1, s 33-41 (cit. 2018-01-23). ISSN: 2095-3941. Dostupné také z: doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0093
21. MAGNUSKOVÁ, Silvie et al., 2012. Karcinom jícnu a rizikové faktory podle histologických typů. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2012, roč. 66, č. 5, s. 364-371. ISSN: 1804-7874.
22. MATZENAUER, Marcel et al., 2016. Stereotactic radiotherapy in the Treatment of local recurrences of esophageal cancer. *Oncology Letters*[Online]. 2016, roč. 13, č. 3, s 1807-1810 (cit. 2018-01-24). ISSN: 1792-1082. Dostupné také z: doi: 10.3892/ol.2017.5605.
23. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ, 2016. Standardy zdravotní péče- „Národní radiologické standardy- radiační onkologie“... *Věstník ministerstva zdravotnictví České republiky* [Online]. Částka 2, s 62-79 (cit. 2018- 03-09). Dostupné také z: https://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c2/2016_11347_3442_11.html

24. NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ, 2015. *Přehled anatomie*. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, s 416. ISBN 9788074922060.
25. NGUYEN, N., et al., 2014, Feasibility of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for locally advanced esophageal cancer, *BMC Cancer* [Online]. 2014, roč. 14(cit. 2018-01-25). ISSN: 1471-2407. Dostupné také z: doi:10.1186/1471-2407-14-265
26. NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK, 2012. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, s 532, ISBN 978-80-204-2663-5.
27. POLANECKÝ, Ondřej et al., 2006. Paliativní ošetření karcinomu jícnu - naše zkušenosti. *Rozhledy v chirurgii* [Online]. 2006, Roč. 85, č. 4, s. 186-189 (cit. 2018-01-25). ISSN: 0035-9351. Dostupné také z: <http://kramerius.medvik.cz/search/pdf/web/viewer.html?pid=uuid:3f41b3ef-6999-11e3-b52f-d485646517a0>
28. SEIDL, Zdeněk et al., 2012. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, s 372, ISBN 978-80-247-4108-6.
29. STAŠEK, Martin et al., 2012. Endosonografie jícnu v diagnostice a léčbě tumorů jícnu. *Rozhledy v chirurgii*, 2012, roč. 91, č. 7, s. 357-361. ISSN: 0035-9351.
30. STEVEN H. Lin et al., 2016. Proton beam therapy for the treatment of esophageal cancer. *Chinese Clinical Oncology*[Online]. 2016, roč. 5, č. 4 (cit. 2018-01-25). ISSN: 2304-3873. Dostupné také z:doi: 10.21037/cco.2016.07.04
31. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, s 457, ISBN 978-80-7262-469-0.
32. ŠLAMPA, Pavel et al., 2014. *Radiační onkologie v praxi*. Brno: Masarykův onkologický ústav, s 353, ISBN 978-80-86793-34-4.
33. TAKAHASHI, Takeo et al., 2013. *Role and Progression of Radiotherapy for Locally Advanced Esophageal Cancer*. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System* [Online]. 2013, roč. 1, č. 05, s 1-4 (cit. 2018-01-23). ISSN: 2161-069X. Dostupné také z:<http://dx.doi.org/10.4172/2161-069x.S1-005>
34. TICHÝ, Lubomír, 2009. Vyšetřovací metoda PET/CT. *Medicína pro praxi* [Online]. 2009, roč. 6, č. 1, s 46-49 (cit. 2018-01-20). ISSN:1803-5310. Dostupné také z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2009/01/11.pdf>
35. VERMA, V., et al., 2016. Advances in Radiotherapy Management of Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. [Online]. 2016, roč. 5, č. 10, s 1-11 (cit. 2018-01-22). ISSN: 2077-0383. Dostupné také z: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=574a5c2a-20f6-4bc6-bc8e-4d7662528e3c%40sessionmgr4006>
36. VORLÍČEK, Jiří et al., 2012. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, s 450, ISBN 978-80-247-3742-3.

37. VOŠMIK, Milan et al., 2010. Technological advances in radiotherapy for esophageal cancer. *World journal of gastroenterology* [Online]. 2010, roč. 16, č. 44, s. 5555-5564 (cit. 2018-01-22). ISSN: 1007-9327. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2992673/>
38. VYBÍRALOVÁ, Martina et al., 2009. Radioterapie řízená obrazem. *Postgraduální medicína*, 2009, roč. 11, č. 3, s. 303-307. ISSN: 1212-4184.
39. ZEMANOVÁ, Milada et al., 2005. Komplexní léčba karcinomu jícnu. *Klinická onkologie* [Online]. 2005, Roč. 18, č. 1, s. 5-9 (cit. 2018-01-24). ISSN: 0862-495X. Dostupné také z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/11/97.pdf>
40. ZEMANOVÁ, Milada, 2011. Kombinace léčebných modalit v terapii nádorů jícnu. In: *Jihočeské onkologické dny* [Online]. 2011, s. 43-46 (cit. 2018-01-24). ISBN 978-80-260-0192-8. Dostupné také z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/kombinace-lecebnych-modalit-v-terapii-nadoru-jicnu/>
41. ZHANG, Wu-Zhe et al., 2014. Simultaneous modulated accelerated radiationtherapy for esophageal cancer: A feasibility study. *World Journal of Gastroenterology* [Online]. 2014, roč. 20, č. 38, s 13973-13980 (cit. 2018-01-25). ISSN: 2219-2840. Dostupné také z: doi: [10.3748/wjg.v20.i38.13973](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13973)
42. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-3-14]. Dostupný také z: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

Seznam zkratek

3D-CRT – Konformní radioterapie
5-FU – 5-fluorouracil
AP – Předozadní projekce
ARDS – Akutní respirační distress syndrom
CAE – karcinoembryonální antigen
CNS – Centrální nervová soustava
CT – Výpočetní tomografie
CTV – Clinical Target Volume
ČR – Česká republika
EKG – Elektrokardiogram
FDG – Fluorodeoxyglukóza
FNAB – Fine Needle Aspiration Biopsy
GEJ – Gastroesofageální junkce
GTV – Gross Tumor Volume
Gy – Gray
CHRT – Chemoradioterapie
IARC – International Agency for Research on Cancer
IGRT – Image-Guided Radiotherapy
ILB – Intraluminální brachyterapie
IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy
JIP – Jednotka intenzivní péče
LBC – Liquid Based Cytology
LE – Lymfadenektomie
LU – Lineární urychlovač
MLC – Multi-Leaf Colimator
NÚ – Nežádoucí účinky
OR – Otorhinolaryngologie
PA – Zadopřední projekce
PET/CT – Hybridní přístroj pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie
PT – Protonová terapie
PTV – Planning Target Volume
RA – Radiologický asistent
RT – Radioterapie
SMART – Simultaneous Modulated Accelerated Radiotherapy
TD_{5/5} – Minimální toleranční dávka
TD_{50/5} – Maximální toleranční dávka
V – Věna
V₂₀ – Relativní objem
VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

Seznam příloh

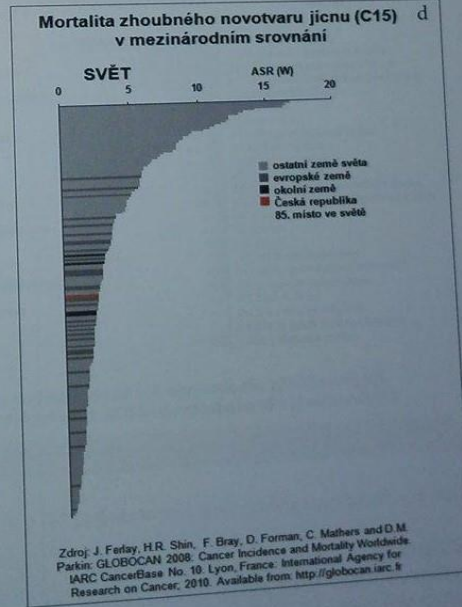
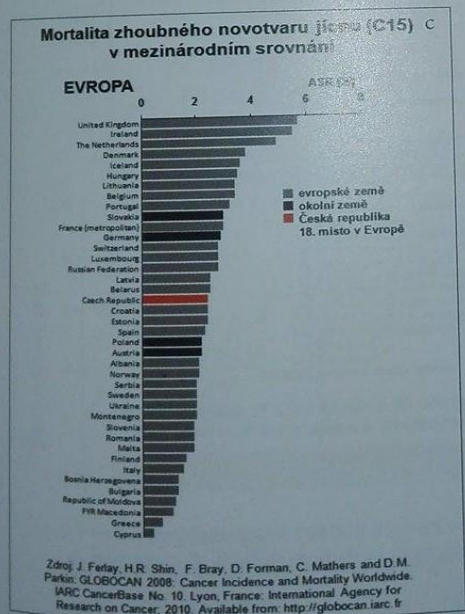
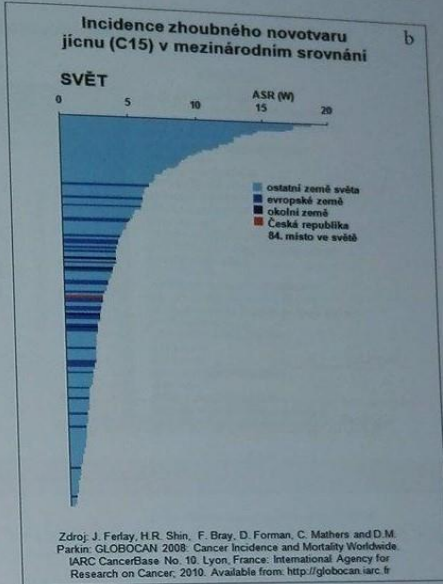
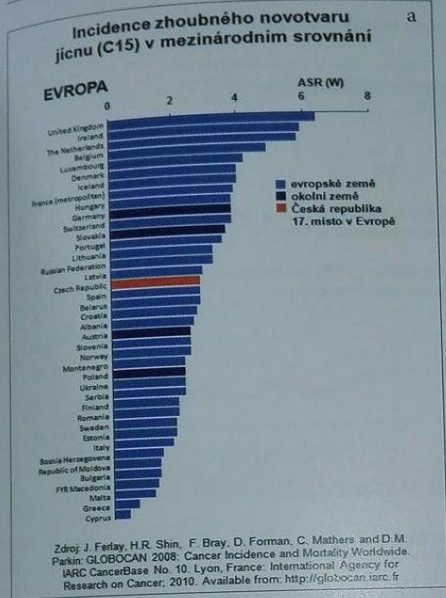
Příloha č. 1 – Incidence a mortalita karcinomu jícnu v mezinárodním srovnání

Příloha č. 2 – Přední strana informovaného souhlasu (znovu naskenovat)

Příloha č. 3 – Zadní strana informovaného souhlasu

Příloha č. 4 – Přední strana ozařovacího protokolu

Příloha č. 5 – Zadní strana ozařovacího protokolu



Obr. 4 – Incidence (a, b) a mortalita (c, d) ZN jícnu (C15) v mezinárodním srovnání

Příloha č. 1 – Incidence a mortalita karcinomu jícnu v mezinárodním srovnání (Zdroj: Duda et al., 2012, s 265)



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLMOUC

I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc
Tel. 588 441 111, E-mail: info@fnol.cz
IČO: 00098892

ONKOLOGICKÁ KLINIKA

Dokument č.
Fm-L009-001-ONK-006

verze č. 6, str. 1/2

Informovaný souhlas pacienta (zákonného zástupce) s ozářením nádoru; ozářením po operaci nádoru

Pacient/ka – jméno a příjmení:	Rodné číslo (číslo pojištění):
Datum narození: (není-li rodné číslo)	Kód zdravotní pojišťovny:
Adresa trvalého pobytu pacienta/ka: (případně jiná adresa)	
Jméno zákonného zástupce (opatrovníka):	Rodné číslo:

Název výkonu

**Ozáření nádoru
Ozáření po operaci nádoru**

Účel výkonu

Zničení nádorových buněk ionizujícím zářením.
Zničení možných neviditelných ložisek nádoru.

Povaha výkonu

Léčebný výkon využívající ionizující záření.

Předpokládaný prospěch výkonu

Zničení nádorových buněk a s tím související zmenšení nádoru, zastavení růstu nádoru.
Zmenšení rizika rozšíření nádoru do dalších přilehlých oblastí.
Snížení rizika návratu nádorové nemoci.

Alternativa výkonu

ANO NE

Možná rizika zvoleného výkonu

V průběhu ozařování dochází ke změnám i na tkáních a orgánech nacházejících se v blízkosti nádoru. Charakter a intenzita změn je závislá na ozařované lokalitě a výši dávky. Většinou jsou to změny mírného a středního stupně a po skončení léčby zářením odezní během 2-4 týdnů. Nejčastěji jsou patrné změny na kůži (zarudnutí, otok, afty, bolestivost, suchost sliznic, při ozařování v oblasti břicha a pánve navíc nevolnost, častější stolice nebo průjemy, častější močení, pálení a řezání při močení, bolesti konečnicku). Méně často může dojít v průběhu léčby zářením k závažnému poškození jako např. ke vzniku vředu, píštěle, krvácení, místnímu odumření tkáně, rozvratu metabolismu v důsledku průjmu, zvracení, sníženého příjmu potravy apod. Při ozáření větších objemů těla se může objevit únava, malátnost, nechutenství, nevolnost až zvracení. Může dojít ke snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček.

Následky výkonu

V důsledku ozáření mohou být v průběhu několika týdnů až měsíců pozorovány chronické změny na ozářených tkáních a orgánech: pigmentace, vazivové změny, suchost sliznic, kašel, problémy s polykáním, změny vnímání chuti, snížení funkce štítné žlázy, mírné průjemy, krvácení z konečnicku, bolesti konečnicku, přetrvávající nevolnost, změny v moči, snížená kapacita močového měchýře, bolesti kostí a kloubů, otoky, poruchy růstu vlasů a vousů, neplodnost, impotence. Méně často může dojít i k závažnému poškození jako např. ke vzniku vředu, píštěle, odumření části tkáně nebo orgánu, poškození ledvin, k vysokému krevnímu tlaku, poškození nervů, zraku, sluchu, významnému zhoršení dýchání, k poruchám srdeční funkce, ke zlomeninám kostí, ochrnutí těla a končetin. Důsledkem ozáření může být vznik druhotných nádorů a zhoubných onemocnění krve.

Příloha č. 2 – Přední strana informovaného souhlasu (Zdroj FNOL, onkologická klinika)

Souhlas:**pozn.: Vaši odpověď zakroužkujte**

Byl(a) jsem srozumitelně informován(a) o alternativách výkonu prováděných ve FN Olomouc, ze kterých mám možnost volit.	ANO	NE
Byl(a) jsem informován(a) o možném omezení v obvyklém způsobu života a v pracovní schopnosti po provedení příslušného zdravotního výkonu, v případě možné nebo očekávané změny zdravotního stavu též o změnách zdravotní způsobilosti.	ANO	NE
Byl(a) jsem informován(a) o léčebném režimu a preventivních opatřeních, která jsou vhodná, o provedení kontrolních zdravotních výkonů.	ANO	NE
Všem těmto vysvětlením a informacím, které mi byly lékařem sděleny a vysvětleny, jsem porozuměl(a), měl(a) jsem možnost klást doplňující otázky, které mi byly lékařem zodpovězeny.	ANO	NE

Po výše uvedeném seznámení prohlašuji:

- že souhlasím s navrhovanou péčí a s provedením výkonu a v případě výskytu neočekávaných komplikací, vyžadujících neodkladné provedení dalších zákroků nutných k záchraně života nebo zdraví.	ANO	NE
- že jsem lékařům nezamířel(a) žádné mně známé údaje o zdravotním stavu, jež by mohly nepříznivě ovlivnit moji léčbu či ohrozit její okolí, zejména rozšířením přenosné choroby.	ANO	NE
- že v případě nutnosti dávám souhlas k odběru biologického materiálu (krev, moč...) na potřebná vyšetření k vyloučení zejména přenosné choroby.	ANO	NE
- že souhlasím s přítomností studentů a stážistů při poskytování zdravotních služeb.	ANO	NE
- že souhlasím s tím, aby studenti a stážisté nahlíželi do mé zdravotnické dokumentace a to pouze v nezbytném rozsahu a na základě pověření stanoveným zdravotnickým pracovníkem.	ANO	NE
- že souhlasím s pořízením fotografie mé osoby, která bude součástí zdravotnické dokumentace a bude využita pro zvýšení kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb.	ANO	NE

Datum:	Hodina	Podpis pacienta/ky nebo zákonného zástupce (opatrovníka)

Jméno, příjmení lékaře/ky, který(á) podal(a) informaci	Podpis lékaře/ky, který(á) podal(a) informaci

**Pokud se pacient/ka nemůže podepsat,
uvedte důvody, pro které se pacient/ka nemohl(a) podepsat:**

--

Jak pacient/ka projevil(a) svou vůli:

Jméno a příjmení zdravotnického pracovníka/svědka	Podpis zdravotnického pracovníka/svědka	Datum:	Hodina

