

UNIVERZITA PALACKÉHO OLOMOUC

Lékařská fakulta

**Možnosti využití PET/CT
v diagnostice a stagingu tumorů
pankreatu**

Doktorská disertační práce

Jiří Kysučan

Olomouc 2011

pracoviště: I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

přednosta: doc. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.

školitel: doc. MUDr. Roman Havlík, Ph.D.

Prohlašuji, že tato práce byla vytvořena samostatně podle metodických pokynů školitele s uvedením veškeré použité literatury. Studie proběhla na I. chirurgické klinice FN a LF UP Olomouc ve spolupráci s lékaři Kliniky nukleární medicíny FN a LF UP Olomouc.

V Olomouci dne 28. března 2011

MUDr. Jiří Kysučan

Věnováno Lýdii K.

† 10/10/2010

Poděkování

Upřímné poděkování mému školiteli doc. MUDr. Romanovi Havlíkovi, Ph.D. za odborný dohled, vedení a cenné rady během celého postgraduálního studia a zvláště při kompozici závěrečné disertační práce. Díky také patří mému přednostovi doc. MUDr. Čestmíru Neoralovi, CSc. za profesionální průpravu, předávání vlastních zkušeností a možnost odborného růstu v chirurgii. MUDr. Lucii Kavalcové děkuji za pomoc při kompozici finální podoby práce. Neocenitelným přínosem pro vznik této studie byly odborné připomínky a postřehy prim. MUDr. Pavla Korandy, Ph.D. z oblasti nukleární medicíny. Poděkování i ostatním, kteří mi s tímto projektem pomáhali.

Rovněž děkuji:

Mgr. Janě Zapletalové, Ph.D. z Ústavu informačních technologií LF UP za pomoc při statistickém zpracování výsledků.

Mgr. Jarmile Potomkové, vedoucí Informačního střediska UP za poskytnutí literárních zdrojů a publikací.

MUDr. Radimovi Formánkovi z Kliniky nukleární medicíny FN za medicínské a technické poznámky týkajících se PET/CT.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT11023-3/2010.

Děkuji dceři Milence i všem blízkým za trpělivost a pochopení.

Obsah

Seznam zkratk	7
1. Úvod	10
2. Teoretická část práce	13
2.1 Karcinom pankreatu	13
2.1.1 Epidemiologie	13
2.1.2 Etiologie	14
2.1.3 Patogeneze a molekulární genetika	17
2.1.4. Patologie	20
2.1.5. Symptomatologie	22
2.1.6. Diagnostika	22
2.1.7. Minimální reziduální choroba	31
2.1.8. Vyšetřovací algoritmus	32
2.1.9. Klasifikace a staging	33
2.1.10. Určení resekability	38
2.1.11. Léčba	39
2.2 PET a PET/CT	44
2.2.1 Úvod	44
2.2.2 Fyzikální podstata	45
2.2.3 PET	48
2.2.4 PET/CT	49
2.2.5 Radiofarmaka	50
2.2.6 Vyšetřovací protokol	51
2.2.7 PET/CT v onkologii	54
2.2.7.1 Karcinom pankreatu	55
2.2.7.2 Nádory hlavy a krku	55
2.2.7.3 Nádory štítné žlázy	56
2.2.7.4 Karcinom jícnu	56
2.2.7.5 Kolorektální karcinom	56
2.2.7.6 Karcinom plic	57
2.2.7.7 Karcinom prsu	58
2.2.7.8 Lymfomy	58

2.2.7.9	Maligní melanom	58
3.	Klinická část práce	60
3.1	Cíl práce	60
3.2	Materiál a metody	61
3.3	Výsledky	62
3.3.1	PET/CT v detekci primárního maligního tumoru	66
3.3.2	PET/CT v detekci regionálních lymfatických uzlin	69
3.3.3	PET/CT v detekci vzdálených metastáz	69
3.3.4	PET/CT v určení resekability	72
3.3.5	Dopad PET/CT na taktiku léčby	74
3.3.6	Vedlejší nálezy	77
4.	Diskuze	78
5.	Závěr	86
6.	Souhrn a klíčová slova	87
7.	Summary and Keywords	89
8.	Použitá literatura	91
9.	Přehled publikací a přednášková činnost	102
10.	Příloha	109

Seznam zkratek

^{11}C	radionuklid uhlíku
^{62}Cu	radionuklid mědi
^{18}F	radionuklid fluoru
^{68}Ga	radionuklid gallia
^{13}N	radionuklid dusíku
^{15}O	radionuklid kyslíku
^{82}Rb	radionuklid rubidia
2D	dvojměrný obraz
3D	trojměrný obraz
5-FU	5-fluorouracyl
$^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$	$^{99\text{m}}$ technecium-methyldifosfonát
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CA	carbohydrate antigen
CEA	karcinoembryonální antigen
CDK	cyklin dependentní kináza
CI	interval spolehlivosti
CT	výpočetní tomografie
BMI	body mass index
BRCA	breast cancer susceptibility antigen
DGE	delayed gastrin emptying
DNA	kyselina deoxyribonukleová
DPC4	gen deleted in pancreatic cancer 4
DPE	distální pankreatektomie
EGFR1	receptor pro epidermální růstový faktor 1
ERCP	endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie
EUS	endoskopická ultrasonografie
FNAB	fine needle aspiration biopsy
FDG	fluorodeoxyglukóza
FLT	fluorothymidin
GEA	gastroenteroanastómoza
GIT	gastrointestinální trakt

GTP	guanosin-5-trifosfát
HJA	hepatikojejunoanastomóza
HER2	lidský epidermální růstový faktor 2
IGF	insulin růstový faktor
IORT	intraoperační radioterapie
JPS	Japan Pancreas Society
K-ras	Kirsten rat sarcoma virový onkogen
KRAS2	Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogen
LF UP	Lékařská fakulta Univerzity Palackého
LOR	linie odpovědi
LR+	likelihood ratio pozitivního testu
LR-	likelihood ratio negativního testu
MDCT	multidetektorová výpočetní tomografie
MRI	magnetická rezonance
MRCP	magnetická rezonanční cholangiopankreatografie
MRD	minimální reziduální choroba
NaF	fluorid sodný
NH ₃	amoniak
NPV	negativní prediktivní hodnota
NSAID	nesteroidní antiflogistika
NSCLC	nemalobuněčný karcinom plic
PanIN	pankreatická intraepiteliální neoplazie
PDE	proximální pankreatoduodenektomie
PDGF	růstový faktor destiček
PET	pozitronová emisní tomografie
PJA	pankreatikojejunoanastomosa
POA	pankreatický onkofetální antigen
PPPDE	pylorus šetřící pankreatoduodenektomie
PPV	pozitivní prediktivní hodnota
PTD	perkutánní transhepatická drenáž
RNA	kyselina ribonukleová
RR	relativní riziko
RTG	rentgen

SUV	standardized uptake value
TGF- β	transformující růstový faktor β
TPE	totální pankreatektomie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USG	ultrasonografie
SUV	standardized uptake value
VMS	horní mesenterická žíla
VP	portální žíla
WHO	Světová zdravotnická organizace

1. Úvod:

I přes významné pokroky v léčbě tumorů pankreatu zůstává jedinou potenciálně kurativní léčbou pouze radikální chirurgická resekce. Vzhledem ke své lokalizaci a biologické aktivitě karcinom pankreatu představuje od počátku vysoce invazivní nádorové onemocnění. Diagnóza v časném stadiu nemoci je proto velmi důležitá pro potenciální chirurgickou léčbu. Bohužel choroba se obvykle projevuje až v pozdních stadiích a pouze u 15-20% pacientů je po stagingu standardními metodami možný potenciálně radikální chirurgický výkon [5]. Nicméně u 30-50% těchto kandidátů resekce je během operace zjištěna inoperabilita z důvodu generalizace či lokální pokročilosti nádoru.

U velkého množství pacientů se navíc vyvine časná recidiva nemoci během 6-12 měsíců po operaci. Důležité prediktivní faktory pro délku přežití po radikální resekcí jsou zvláště postižení regionálních lymfatických uzlin, pokročilý grading nádoru, velikost tumoru větší než 2 cm, provedená R0, R1 či R2 resekce, invaze do cévních struktur a infiltrace peripankreatických tkání, která vede k rychlé lokální recidivě choroby. Časná rekurence nemoci může být tedy dána vlastním agresivním charakterem choroby nebo také přítomností nepoznaných extrapancreatických metastáz v době chirurgického výkonu. Tito nemocní jsou pak na základě předchozích vyšetření indikováni k operaci nesprávně. Přesná diagnostika, zvláště pak identifikace vzdálených metastáz, má prvořadý význam ve výběru nemocných, kteří mohou z chirurgického výkonu profitovat [6]. Nemocní s pokročilým stadiem nemoci pak nepodstupují zbytečnou operaci, což přináší benefit pro pacienty a v neposlední řadě nezanedbatelný ekonomický efekt. Rychlé a validní stanovení resekability je tedy hlavním cílem stagingu u nemocných s karcinomem pankreatu.

Z pohledu chirurgické léčby jsou resekční techniky v současnosti plně vyvinuté a do budoucna žádné inovace ve smyslu zvýšení radikality či miniinvazivního přístupu nelze očekávat. Tím spíše je nutné hledat nové možnosti terapie na úrovni zkvalitnění diagnostiky, zejména časného záchytu choroby a také na úrovni molekulárně-genetické. Tím je myšleno využití nových informací o etiopatogenezi a mechanismech pankreatické kancerogeneze, které se mohou odrazit v zavedení nových léčebných postupů, ať už ve smyslu moderní chemoterapie, metod biologické léčby či dokonce genové terapie. Z tohoto pohledu má jednoznačný význam i stanovení minimální reziduální choroby jako potenciálního diagnostického a prognostického faktoru [19].

Současné standardní vyšetřovací metody zahrnují abdominální ultrasonografii, kontrastní spirální CT břicha, RTG hrudníku, MRI, MRCP. Dále je to ERCP, zvláště jako diagnosticko-terapeutický výkon při obstrukci žlučových cest. Dnes již téměř rutinně využívaná endosonografická ultrasonografie (EUS) je velmi přínosná pro detekci tumoru, určení vztahu tumoru k okolí, vaskulárního postižení a k histologické verifikaci, pokud je to nutné. Tato vyšetření poskytují hlavně morfologické informace o primárním tumoru a potenciálních metastázách. Nedostatek funkčních informací často omezuje jejich výpovědní hodnotu, navíc určení povahy malých parenchymálních lézí pod 2cm může být bez těchto údajů obtížné [7]. Funkční zobrazení pomocí ^{18}F -FDG PET využívající zvýšené utilizace glukózy maligními buňkami je dobře zavedeno pro mnoho gastrointestinálních malignit či diagnostiku střevních zánětů, ale jen v omezené míře podává anatomické informace o lézi a možné infiltraci okolních struktur.

PET/CT je fixní kombinací PET a CT skenů ve spojeném zobrazovacím systému. Přesnou lokalizací oblastí zvýšeného vychytávání ^{18}F -FDG tak v jedné době poskytuje dokonalý obraz o anatomické a biologické povaze patologické léze. Je prokázáno, že PET/CT zlepšuje detekci primárního tumoru i případných vzdálených metastáz, zpřesňuje staging, může zlepšit plánování neoadjuvantní a adjuvantní radiochemoterapie nebo monitorovat úspěšnost této léčby. Dále bylo potvrzeno, že PET/CT mění následný terapeutický postup až u 16% nemocných s karcinomem pankreatu [6]. Nicméně dle dostupné literatury není dosud role této metody v managementu karcinomu pankreatu přesně definována. Zdá se však, že kombinace celotělového ^{18}F -FDG PET s kontrastním spirálním CT v jednom vyšetřovacím sezení je pro pacienty výhodná. PET/CT se tak může stát atraktivním a důležitým nástrojem stagingu karcinomu pankreatu [4].

V poslední době bylo publikováno několik prací, které však docházejí k diskrepantním závěrům. Někteří autoři prokazují důležitost PET/CT v předoperačním vyšetření u tumoru pankreatu tím, že PET/CT zpřesňuje především T a M stážování. Při porovnání dosavadních studií na menších počtech pacientů došli k závěru, že při detekci primárního tumoru je celková diagnostická sensitivita mezi 89-96% a specifická mezi 82-100%. Zdůrazňují zlepšení předoperační selekce a taktéž i ekonomické úspory, t.j. neprovádění neindikovaných chirurgických výkonů (Heinrich 2005, Nishivama 2005) [6,9,15]. Pakzad [15] považuje PET/CT za velmi přínosné, ale zároveň upozorňuje na jeho neúčinnost při stanovení N stagingu. Jiní autoři na základě analýzy starších studií tvrdí, že detekce metastáz u karcinomu pankreatu je nedostatečně přesná. Na druhou stranu bylo ale také opakovaně navrženo, že

PET/CT by mohlo být metodou první, případně jediné volby u nádoru pankreatu. Tento předpoklad však musí být potvrzen v dalších studiích.

2. Teoretická část práce

2.1 Karcinom pankreatu

2.1.1 Epidemiologie

Slinivka břišní je žláza se zevní a vnitřní sekretorickou funkcí. Karcinomem pankreatu jsou označovány výhradně nádory z exokrinních částí této žlázy. V drtivé většině se jedná o solidní duktální adekarcinom, cystické tumory představují méně než 5% zjištěných novotvarů [20]. Pouze 10-20% pacientů podstoupí potenciálně kurativní resekci a většina z nich má recidivu nemoci během prvního roku po výkonu [21].

Karcinom pankreatu je třetí nejčastější malignitou gastrointestinálního traktu a pátou nejčastější příčinou nádorového úmrtí ve světě i v ČR. Ve většině případů je postižena hlava slinivky břišní. Prognóza nemocných je velmi špatná. Pětileté přežívání je udáváno celkově pod 5%, resp. 17% u tumoru ohraničeného na vlastní pankreatickou tkáň. V případě lokálně pokročilého nálezu je to jen 7% a u diseminovaného onemocnění méně než 1%. Pouze 8% případů je diagnostikováno v lokalizovaném stádiu, 25-26 % v lokálně pokročilém a u 40% pacientů jsou v době stanovení diagnózy přítomny vzdálené metastázy. [26]. Medián přežití je bez chirurgické léčby 3-11 měsíců, po chirurgické léčbě podle různých studií pak mezi 13-20 měsíci [1,2,3,4]. V několika multicentrických studiích bylo prokázáno, že jedním z nejsilnějších prediktivních faktorů přežívání je podání adjuvantní léčby. Tříleté přežívání se signifikantně zvýšilo u nemocných, kterým byla po radikální operaci podána chemoradioterapie. Karcinom Vaterovy papily má lepší prognózu, pětileté přežití je udáváno kolem 50%.

Incidence karcinomu pankreatu se každoročně zvyšuje, největší nárůst je pozorován v rozvinutých zemích severní polokoule. Je to zejména v USA, východní Evropě a Japonsku, zatímco na jižní polokouli je počet nových případů mnohem nižší [20]. V roce 2002 bylo celosvětově hlášeno 232 tis. nových případů rakoviny slinivky břišní a 227 tis. úmrtí na toto onemocnění [22]. Z toho vyplývá, že se jedná o vysoce agresivní chorobu, při které jsou incidence a mortalita přibližně na stejné úrovni. V roce 2006 přibylo v USA 33 730 nových případů a 32 300 úmrtí [23, 28]. V Evropě je to každoročně 60 139 nových případů a počet úmrtí je potom 64 801 za rok [24]. Incidence v České Republice byla v roce 2005 16,7-18,1/100 tis. obyvatel, což odpovídá 1777 nově diagnostikovaným případům za rok (876 žen,

901 mužů). Jedná se téměř o 100 více než v roce 2002 a o 360 více než v roce 2000. V úmrtnosti se u nás karcinom pankreatu dlouhodobě drží na pátém místě za tumory plic, kolorekta, prsu a žaludku.

Rakovina slinivky břišní vykazuje větší výskyt u mužů než u žen. Je 1,3krát vyšší, nicméně zatímco tato hodnota u mužů stagnuje nebo mírně klesá, u žen přetrvává vzestupná tendence. Tento trend je vysvětlován rostoucím zastoupením kuřáček v populaci a očekává se, že rozdíly v incidenci mezi oběma pohlavími se postupně vyrovnají [20]. Incidence je také spojena s pokročilým věkem. Největší výskyt je zaznamenán v 6. a 7. deceniu, pod 40. rokem věku je velmi nízký (méně než 0,3%) [25]. Záchyt onemocnění v mladším věku budí podezření na primárně genetickou příčinu.

S ohledem na rasové predispozice byl nejvyšší výskyt karcinomu pankreatu zjištěn u Afroameričanů v USA, u obyvatel střední a severní Evropy, u Polynésanů a u Maorů na Novém Zélandě. Incidence v americké černošské populaci byla v roce 2002 15/100000 oproti 12/100000 u bělochů. U této populace k tomuto přispívají silné kuřáctví, dlouhá anamnéza cukrovky, dědičná predispozice, těžký abusus alkoholu a zvýšený BMI [26]. Nejméně případů je v USA sledováno v indiánské a aljašské populaci (7/100 tis. obyvatel).

2.1.2 Etiologie:

Z hlediska možných příčin vzniku onemocnění jsou zmiňovány faktory exogenní a endogenní.

Exogenní faktory:

Kouření

Aktivní kuřáci mají 2-3x větší riziko vzniku rakoviny pankreatu. V mnoha kohortových studiích bylo prokázáno, že relativní riziko vzniku onemocnění je mezi kuřáky nejméně 1,5krát vyšší [29]. Riziko vzrůstá s počtem vykouřených cigaret za den [30] a také s délkou kuřácké anamnézy, přičemž vliv tabákového kouře mizí až po 15-leté abstinenci [33]. Kancerogenní efekt tabákového kouře je vysvětlován působením N-nitrosaminů na orgány nebo jejich sekrecí do žluči a následným refluxem do pankreatického vývodu [31]. U těžkých kuřáků je zmiňována homozygotní delece genu pro karcinogen metabolizující enzym glutathion S-transferázu [32].

Obezita a nedostatek fyzické aktivity

Obezita významně zvyšuje pravděpodobnost vzniku maligní léze pankreatu. Ve dvou na sobě nezávislých studiích bylo zjištěno, že osoby s BMI větším než 30 kg/m² mají 1,72krát vyšší relativní riziko v porovnání proti skupině s BMI 23 kg/m² a méně [34]. Na druhou stranu fyzická aktivita, zvláště při nadváze, riziko snižuje. Podle některých názorů obezita způsobuje vznik rakoviny pankreatu v mladším věku a taky snižuje délku přežívání, pokud je již karcinom slinivky diagnostikován [35].

Dietetické faktory

Riziko vzniku nádoru vzrůstá s nadměrnou konzumací cholesterolu, vepřového i červeného masa, tuků, smažených a grilovaných jídel. Rozdílné výsledky přinesly studie týkající se nadměrné konzumace kávy. Zatímco data z USA, Itálie a Japonska potvrzují zvýšené riziko při spotřebě více jak 21 šáleků kávy za týden, závěry autorů z Nizozemí a Kanady toto nepotvrdily [37,38,39]. Některé studie uvádějí protektivní vliv konzumace ovoce, zeleniny, vlákniny, vitamínu C a jiných přirozených antioxidantů, nicméně prospektivní studie toto neprokázaly [36].

Alkohol

Asociace mezi zvýšenou konzumací alkoholu a rakovinou pankreatu nebyla prokázána. Pokud je mírné zvýšení rizika udáváno, pak je lze přičíst efektu koincidentního kuřáctví [40]. Vliv alkoholu je tedy spíše sekundární, uplatňuje se však jako hlavní rizikový faktor pro vznik chronické pankreatitidy, v jejímž terénu tumor často vzniká [20].

Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Onkoprotektivní vliv nesteroidních antiflogistik není jednoznačný. Některé studie toto tvrzení podporují, některé vyvracejí. Dle Andersonové [42] má kyselina acetylsalicylová ochranný účinek, ostatní NSAID míru rizika vzniku karcinomu pankreatu neovlivňují. Ve studii Nurses' Health, ve které bylo sledováno 88 378 žen bez nádorového onemocnění, bylo zjištěno signifikantní zvýšení relativního rizika (RR 1,86) u žen, které užívaly 14 a více tablet aspirinu týdně po dobu aspoň 20 let [41]. Na rozdíl od těchto prací, ostatní velké kohortové studie neprokázaly žádnou spojitost mezi užíváním aspirinu a rizikem vzniku karcinomu pankreatu.

Anamnéza cholecystolithiasy, cholecystektomie nebo parciální gastrektomie

Zvýšený výskyt choroby byl pozorován u osob s cholelithiasou či po cholecystektomii, nicméně dvě recentní retrospektivní studie neuznávají tyto samostatné faktory za rizikové [43, 44]. Relativní riziko pro nemocné po parciální gastrektomii je 1,8 a postupně narůstá na 3,6 v 35. roce po operaci [20]. Italská práce z roku 1996 ale žádnou souvislost mezi gastrektomií a karcinomem pankreatu nenašla.

Primární sklerozující cholangitida

V porovnání s běžnou populací mají nemocní s primární sklerozující cholangitidou 14krát větší riziko vzniku zhoubného onemocnění slinivky břišní [45].

Virus hepatitidy B a infekce *Helicobacter pylori*

Studie Hassana uvádí spojitost mezi rakovinou slinivky a zvýšenými hodnotami sérologických markerů po proběhlé hepatitidě B [46]. Dále je popisována asociace mezi chorobou a infekcí *Helicobacter pylori*.

Endogenní faktory:

Genetické faktory

Dědičné faktory vysvětlují vznik zhruba 10% zhoubných nádorů pankreatu. Anamnéza onemocnění u příbuzného zvyšuje riziko choroby třikrát. Jako častá predispozice byla identifikována zárodečná mutace v tumor supresorovém genu BRCA1 a BRCA2. Hereditární pankreatitida je autozomálně dominantní onemocnění způsobené defektem genu pro trypsinogen, který je lokalizován na chromozomu 7q35. Postižení jedinci mají 35-70krát zvýšené riziko rozvoje tumoru pankreatu oproti ostatní populaci. U Peutz-Jeghersova syndromu je v pokročilém věku relativní riziko 132krát větší. Častější výskyt rakoviny slinivky vykazují i ostatní vrozené choroby, např. hereditární nonpolypózní kolorektální karcinom, familiární adenomatózní polypóza, ataxia teleangiectasia a Li-Fraumeni syndrom.

Věk

Věk je obecně nejsilnějším neovlivnitelným faktorem, střední věk při stanovení diagnózy činí 65 let. Kumulativní riziko onemocnění pro osobu starší 75 let činí 1%.

Chronická pankreatitida

Chronická pankreatitida je obecně považována za významný rizikový faktor vzniku rakoviny pankreatu. Nemocní s tímto onemocněním jsou ohroženi až 16krát více oproti zdravé populaci [47]. V terénu chronického zánětu dochází v pankreatické tkáni k indukci genetických změn. Ve fázi hojivého procesu jsou pak defektní buňky stimulovány zánětlivými růstovými faktory. Vzniká tak abnormální prostředí, ve kterém buňky stromatu produkují defektní buněčné linie a tím usnadňují růst buněk nádorových. Rizikovými faktory pro vznik karcinomu slinivky jsou u osob s chronickou pankreatitidou kouření, délka trvání chronické pankreatitidy, stavy po operacích pro chronickou pankreatitidu, mutace v onkogenu K-ras, ztráta exprese tumor supresorového genu p16 a nízká detoxikační aktivita uridindifosfátglukuronyltransferázy [20].

Diabetes mellitus

Nebezpečný je zvláště diabetes II. typu. Relativní riziko je 2krát větší při pěti- a víceletém trvání cukrovky [48]. Vlastním působícím faktorem je zvýšená postprandiální glykémie, promotorem pankreatické kancerogeneze je označován inzulin [20].

2.1.3 Patogeneze a molekulární genetika

V současné době převládá všeobecný náhled na karcinom pankreatu jako na primárně genetické onemocnění. Jedná se o složitý mnohastupňový proces, při kterém dochází k buněčným transformacím vedoucím ke vzniku prekursorových intraduktálních lézí označovaných jako pankreatické intraduktální neoplazie - PanIN [49]. PanIN jsou častěji přítomny u pacientů s chronickou pankreatitidou. Podle stupně cytologických a architektonických atypií se tyto léze označují jako:

PanIN-1A , PanIN-1B	lehké nebo žádné atypie
PanIN-2	lehké atypie
PanIN-3	těžké atypie

U karcinomu pankreatu existují dvě skupiny genů s největším počtem alterací ve smyslu genových mutací, amplifikací a delecí.

- 1) *Tumor supresorové geny (antionkogeny)* - tyto geny bývají při genetických poruchách inaktivovány, což vede k maligní přeměně buňky. Uplatňují se zvláště mutace a delece alel příslušných genů. Nejdůležitějšími tumor supresory u karcinomu pankreatu jsou geny p53, p16, BRCA2 (breastcancer 2) a DPC4 (deleted in pancreatic carcinoma) [88].
- 2) *Onkogeny* - protoonkogeny jsou geny, které ve zdravých buňkách kódují bílkoviny regulující růst, proliferaci a diferenciaci buněk. Mutací či amplifikací se protoonkogen mění na onkogen. Produktem onkogenu je onkoprotein, jehož aktivací dochází k permanentní zvýšené proliferaci buněk. Největší aktivita byla prokázána u onkogenů K-ras, HER2 a AKT2.

Gen p53 (TP53) je lokalizovaný na chromozomu 17 v poloze p13.1. Mutací a delecí druhé alely dochází v pozdní fázi PanIN-3 k jeho inaktivaci [50]. Proteinový produkt tohoto genu významně ovlivňuje buněčný cyklus. Mutace vedou k nadměrné expresi defektního proteinu, který nedokáže stimulovat transkripci specifických genů, například inhibitoru buněčného cyklu p21 [51]. Jeho alterace také výrazně inhibuje funkci proteinu TP53 při indukci apoptózy [52]. Gen p16 (INK4A, CDKN2 nebo MTS), je tumor supresorový gen přítomný na chromozomu 9 v lokalizaci p21. Gen p16 reguluje buněčný cyklus ve fázi G1 inhibicí cyklindependentní kinázy 4 a 6 (CDK4 a CDK6). Při vzniku karcinomu pankreatu dochází k inaktivaci genu, která nastává někde na úrovni rozmezí fází PanIN-1B a PanIN-2. U invazivních karcinomů je tento gen neaktivní až v 95%. Nejčastější příčinou je současná delece obou alel a ztráta jedné z alel při současné mutaci druhé. Absence proteinového produktu nativního p16 genu vede k nekontrolované buněčné proliferaci. Ztráta jedné nebo obou alel či mutace BRCA2 má u karcinomu pankreatu zásadní význam při regulaci reparace DNA. Tento gen se nachází na chromozomu 13 v poloze q12.3. Dalším ze supresorových genů je gen DPC4 (deleted in pancreatic carcinoma), někdy označovaný jako SMAD4 nebo MADH4. Lokalizován je na chromozomu 18 v poloze q21.1. Snížená exprese tohoto genu byla detekována v pozdním stadiu vývoje karcinomu (PanIN-3). U invazivního typu byla zjištěna kompletní absence DPC4 produktu v 55% případů [53]. Příčinou bývá ztráta obou alel nebo ztráta jedné a mutace druhé. Produkt DPC4 řídí signální dráhy růstových faktorů TGF- β , které ovlivňují buněčné proliferace a apoptózu. Inhibice buněčného růstu zajišťovaná faktorem TGF- β je při inaktivaci DPC4 snížena a tím dochází k nádorovému bujení. Na rozdíl od dříve popsaných genů je inaktivace DPC4 specifická pro karcinom pankreatu a u jiných malignit nebyla pozorována [54].

Řada genetických abnormalit postihuje také růstové faktory tumoru a jejich receptory, které jsou aktivní v průběhu kancerogeneze i během metastatického procesu. U karcinomu pankreatu je popsána řada růstových faktorů, jejichž signál je přenášen skrze tyrozinkinázové receptory a jejichž hladina je exprimována ve zvýšené úrovni. Jsou to např. transformující růstový faktor- β (TGF- β), epidermální růstový faktor (EGF), růstový faktor destiček (PDGF) a insulin růstový faktor (IGF). Předpokládá se, že tyto růstové faktory se podílejí na maligním potenciálu karcinomu pankreatu a svým autokrinním nebo parakrinním chováním tak stimulují růst nádoru.

Nejznámějším onkogenem je K-ras, nazývaný také KRAS2 (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogen), přítomný na krátkém raménku chromozomu 12 v lokalizaci p12.1. Aktivace nastává nejčastěji v důsledku mutace kodonu 12, méně častěji v důsledku mutace kodonu 13 a 61 [55,56]. Gen K-ras kóduje malý GTP vazebný protein, který zprostředkovává přenos signálu v systému proteinkinázových kaskád. Jeho mutace vede k inaktivaci genu v aktivní formě, což vede k nadměrné stimulaci buňky. Aktivovaná forma je detekovatelná již v časném stadiu vývoje maligního bujení PanIN-1A, v invazivním karcinomu byla nalezena téměř u 90% pacientů. Až 40% nemocných s chronickou pankreatitidou disponují bodovou mutací v kodonu 12 onkogenu K-ras, stejná genová přeměna je přítomna u 4,4 % PanIN lézí asociovaných s chronickou pankreatitidou. Vyšší četnost těchto mutací je zaznamenána také u kuřáků a to bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost chronické pankreatitidy [59]. Dalším klinicky významným onkogenem vykazujícím aktivitu u nádorů pankreatu je HER2 (human epidermal growth factor receptor, NEU, ERBB2). Tento gen je umístěný na chromozomu 17 v poloze q21.1. Nejběžnější formou genetické poruchy HER2 je genová amplifikace s následnou zvýšenou expresí v nádorové tkáni. Produktem HER2 je receptor růstového faktoru tyrozinkinázy. Zvýšenou expresi HER2 lze pozorovat v duktálních tkáních vykazujících mírnou atypii, zatímco ve zdravé tkáni není přítomna. Jedná se tedy o expresi genu v raných stádiích tumoru pankreatu. U invazivního karcinomu dochází k nadměrné expresi HER2 u více než 50% nemocných. Zvýšená exprese HER2 představuje společně s výskytem mutantní formy onkogenu K-ras potenciální genetický marker pro časnou detekci karcinomu pankreatu [57]. Onkogen AKT2, nacházející se na chromozomu 19 v poloze q13.1 - q13.2, produkuje protein z řad serin-threoninových kináz, který se významně podílí na zprostředkovávání růstových signálů buňky. Nejčastěji dochází ke genové amplifikaci s následnou nadměrnou expresí tohoto proteinového produktu. V experimentálních buněčných liniích byla zaznamenána výrazná redukce nádorové masy po použití antisense RNA AKT2, která inhibuje onkogen AKT2 [58].

Kancerogeneze vývojově probíhá podle schématu: chronické zánětlivé změny - intraepiteliální neoplazie - karcinom. Vznik high grade PanIN je vysvětlován přeměnou normálního epitelu cestou low grade PanIN, ale také zcela originální transformací zdravé tkáně, většinou však v prostředí chronických zánětlivých změn. High grade PanIN léze se v normální tkáni pankreatu vyskytují extrémně vzácně. Naproti tomu low grade PanIN léze jsou poměrně časté u lidí starších 40 let. Popisována je jejich souvislost s lobulární fibrózou a obecně s procesy stárnutí. Lze předpokládat, že low grade PanIN léze mají nízký maligní potenciál a rozvoj zhoubného onemocnění pankreatu závisí na přítomnosti současných kumulovaných genových alterací. Jisté také je, že tento vývoj je časově dlouhý a je dokončen pouze u malého počtu disponovaných pacientů. V případě vzniku high grade PanIN de novo se ale nejspíše jedná o relativně rychlý proces akumulace dostatečného poškození, který vede ke ztrátě regulace a progresi do invazivního karcinomu. Genovými alteracemi v onkogenech a tumor supresorových genech je nastartován proces vzniku maligního onemocnění. Mutace v onkogenech jsou častější, zatímco v tumor supresorových genech jsou změny zachyceny mnohem později [88]. Identifikace těchto změn na molekulární úrovni je logicky dalším krokem k časnějšímu záchytu karcinomu pankreatu. Tímto je otevřen prostor pro vývoj a aplikaci nových léčebných postupů do praxe, v tomto případě genové terapie působící na inhibici onkogenů a reparaci inaktivovaných tumor supresorových genů.

2.1.4 Patologie

Více než 95% zhoubných nádorů pankreatu postihuje jeho zevně sekretorickou část. Vývodový adenokarcinom je nejčastějším typem, ostatní exokrinní tumory se vyskytují řádově méně než v 1%. Endokrinní nádory jsou vzácné a jejich počty nepřesahují 5% všech novotvarů slinivky břišní. U 64% nemocných je tumor lokalizován v hlavě pankreatu, u ostatních je postiženo tělo a kauda, zřídka karcinom infiltruje difúzně celou žlázu. Lokálně prorůstá do okolních tkání. Metastázuje hlavně do regionálních lymfatických uzlin a do jater, dále do plic, nadledvin, mesenteria, při pokročilém onemocnění dochází ke karcinomatóze peritonea.

Pankreatické intraepiteliální neoplazie (PanIN) představují prekurzorová stadia duktálního karcinomu. Klasifikovány jsou dle nomenklatury z roku 1999, která je založena na histomorfologickém popisu lézí a klinickém obrazu společně s četností molekulárně-genetických alterací:

- normální epitel
- skvamózní (přechodní) metaplazie
- PanIN-1A
- PanIN-1B
- PanIN-2
- PanIN-3

Klasifikace nádorů pankreatu prošla dlouhým vývojem. Dle verze z roku 2000 lze tumory pankreatu dělit na solidní a cystické. Obecně používaná WHO klasifikace z roku 1996 dělí epiteliální tumory slinivky břišní na benigní, maligní a tzv. „borderline“ nádory.

a) benigní

- serózní cystadenom
- mucinózní cystadenom
- intraduktální papilární mucinózní adenom

b) borderline tumors (nádory s nejistým maligním potenciálem)

- mucinózní cystický nádor se střední dysplázií
- intraduktální papilární mucinózní nádor se střední dysplázií
- solidní pseudopapilární nádor

c) maligní

- **duktální adenokarcinom a jeho varianty**
- serózní cystadenokarcinom
- mucinózní cystadenokarcinom
- intraduktální papilární mucinózní karcinom
- solidní pseudopapilární karcinom
- karcinom z acinózních buněk
- pankreatoblastom
- ostatní

2.1.5 Symptomatologie

U většiny nemocných s karcinomem pankreatu jsou vedoucími symptomy bolest, úbytek na váze nebo ikterus. Ikterus a/nebo bolest se vyskytuje u více než 90% pacientů. Ikterus bývá spojen s pruritem, acholickou stolicí a tmavou močí. Bolestivý ikterus je vyskytuje u jedné poloviny nemocných s lokálně pokročilým onemocněním, bezbolestný ikterus je však také přítomen zhruba u 50% pacientů s potenciálně resektabilním nádorem [60]. Zvětšený hmatný žlučník (Courvoisierovo znamení) bývá přítomen při obstrukčním ikteru. Dalšími příznaky bývají nechutenství, nevolnost se zvracením, porucha pasáže horním GIT a steatorrhea. Varovným signálem by měl být náhle vzniklý atypický diabetes mellitus či porucha glukózové tolerance, ataka akutní pankreatitidy nebo neobjasněné migrující tromboflebitidy. Krvácení do GIT vzniká jednak při exulceraci duodenální sliznice a také při portální hypertenzi. Obstrukcí portální a lienální žíly dochází ke vzniku jícnových a žaludečních varixů [61]. Karcinomy těla a kaudy mají horší prognózu, neboť v časných stádiích je klinický obraz chudý. Bolest a úbytek na váze se většinou objevují až ve fázi lokálně inoperabilního onemocnění, žloutenka nastává až při metastatickém postižení jater.

Mezi příznaky pokročilého stádia rakoviny slinivky břišní patří kachexie, ascites, supraklavikulární lymfadenopatie, hmatná rezistence v dutině břišní a hepatomegalie. Psychika bývá narušena u většiny pacientů. Často jsou přítomny deprese, anxióza a nespavost [89].

2.1.6 Diagnostika

Laboratorním vyšetřením lze zjistit u nemocných s karcinomem pankreatu zvýšenou sedimentaci erytrocytů, anémii při infiltraci okolních struktur a přibližně u 30% nemocných patologickou glykemickou křivku [62]. Při útlaku extrahepatálních žlučových cest jsou zvýšené hodnoty bilirubinu, alkalické fosfatázy a gamaglutamyltransferázy. Stanovení sérových nádorových markerů je součástí vyšetřovacího algoritmu a nástrojem stagingu u symptomatických nemocných. Tímto způsobem je možno monitorovat průběh nemoci a léčebnou odpověď, zvláště po resekcích výkonech a adjuvantní terapii. Screeningem u asymptomatické populace se dají diagnostikovat časná stadia choroby. Nejvýznamnějším onkomarkerem je CA 19-9, který má vysokou senzitivitu a specificitu, 80% resp. 90%. Z ostatních využitelných onkomarkerů se uplatňují nádorové antigeny (CA 50, CA 195, CA

242), onkofetální antigeny (CEA, POA) a enzymy (elastáza I, galaktotransferáza II). U 90% pacientů s tumorem pankreatu je v pankreatické šťávě přítomen onkogen K-ras. Slibné jsou retrospektivní studie kombinující stanovení onkogenu K-ras s odběrem histologického materiálu pomocí FNAB [63,64].

Tab. 2.1.6.1 Senzitivita a specifita nádorových markerů slinivky břišní (dle Begera).

marker	senzitivita (%)	specifita (%)
<i>nádorové antigeny</i>		
CA 19-9	70-90	68-97
CA 50	60-96	58-99
CA 242	57-81	79-91
DU-PAN-2	38-76	59-66
Span-1	72-93	75-85
CAM 17.1	78-91	76-92
Y-PAN-1	?	?
CA 195	76	53
CAR 3	44	?
CA 125	45-59	76-94
<i>onkofetální antigeny</i>		
CEA	30-92	58-95
POA	72-81	84-86
EPM-1	?	?
RCASS 1	55	92
<i>enzymy</i>		
elastáza I	35-72	60-82
galaktotransferáza II	67	98

Zobrazovací metody zaujímají hlavní roli v diagnostice a stanovení stadiu u karcinomu pankreatu. V současné době je k dispozici mnoho neinvazivních i invazivních metod, event. jejich kombinací. Cílem je samozřejmě snaha o co nejpřesnější stanovení charakteru nemoci, jejího rozsahu a určení pacientů, kteří mohou z chirurgického výkonu profitovat. S tímto však současně nastává problém tzv „overstagingu“, kdy nemocný absolvuje v poměrně dlouhém časovém období celou řadu těchto vyšetření, během kterého se potenciálně resektabilní tumor může stát neresektabilním, ať z důvodu lokálního invazivního růstu nebo časného metastázování. Karcinom pankreatu je vysoce agresivní nádorové onemocnění, tudíž rychlé stanovení diagnózy a určení resektability má pro nemocného zcela zásadní význam. Snahou by mělo být ztížení celého diagnostického procesu a používat jen

metody s co největší výtěžností a efektivitou. Další výzvou je jednoznačně definovat centra zabývající se pankreatickou chirurgií. Tato specializovaná pracoviště by měla provádět dostatečný počet výkonů s dobře reprodukovatelnými výsledky [71].

Tab. 2.1.6.2 Porovnání senzitivity a specifity různých vyšetřovacích metod v detekci karcinomu pankreatu. Data z publikovaných metaanalýz, prospektivních a retrospektivních studií [4,6,8,15,74,86,90,91,127,128,129,132,133,134,135,136].

<i>modalita</i>	<i>senzitivita (%)</i>	<i>specifita (%)</i>
USG	75-89	90-99
CT	83-95	91-93
EUS	63-100	83-96
EUS-FNA	80-95	98-100
PET	50-93	51-93
PET/CT	89-96	82-100
MRI	68-84	89-97
ERCP	70-92	94-96

Ultrasonografie (USG) - ve většině případů první vyšetření při bolestech břicha, ikteru či jiném podezření na onemocnění dutiny břišní. Jde o jednoduchou, rychlou a běžně dostupnou metodu s nízkými náklady. Udávaná senzitivita abdominální ultrasonografie je v záhytu novotvarů pankreatu 75-89%, specifita se pohybuje mezi 90-99%. Stanovit diagnózu karcinomu pankreatu ale z pouhého ultrasonografického vyšetření nelze. Limitujícími faktory jsou praktické zkušenosti vyšetřujícího, kondice vyšetřovaného (obezita, meteorismus), přítomnost či nepřítomnost obstrukce žlučových cest a rozsah nádorového onemocnění.

Výpočetní tomografie (CT) - kontrastní multidetektorové CT (MDCT) břicha je v současnosti základní vyšetřovací metodou patologických lézí pankreatu. Umožňuje hrubý odhad resekability při minimální invazivitě. Senzitivita 83-95% spolu se specificitou kolem 93% z ní činí vysoce účinný nástroj k detekci tumorózních mas, postižených lymfatických uzlin a metastáz. Senzitivita nicméně rapidně klesá se zmenšující se velikostí nádoru a metastáz. Také lokalizace metastáz je při zobrazení důležitá, např. identifikace peritoneální karcinomatózy pomocí CT není zcela spolehlivá. Nové typy spirálních CT přístrojů s rozlišením arteriální i portální fáze plnění jsou schopny zachytit delikátní morfologické

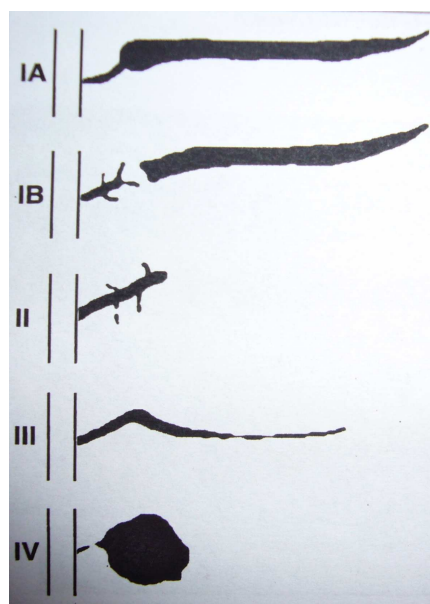
změny v oblasti pankreatu spolu s regionální lymfadenopatií a posoudit vztah tumoru k velkým cévám v dané oblasti (v. mesenterica superior, v. portae, v. lienalis, a. hepatica propria, a. hepatica communis).

Obr. 2.1.6.3 Tumor hlavy pankreatu s dilatací distálního choledochu.



Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP) - v minulosti hojně využívána jak diagnosticky, tak léčebně (sanace a drenáž pankreatických a žlučových cest). V současnosti je její diagnostický přínos čím dál více nahrazován endoskopickou ultrasonografií. Důvodem jsou potenciální vážné komplikace ERCP a také fakt, že neexistuje pankreatikogram zcela specifický pro karcinom. Senzitivita pro detekci maligních lézí pankreatu je 70-92%, specificita 94-96%. Za suspektní maligní změny jsou považovány striktury společného žlučovodu a pankreatického vývodu (double duct sign), striktury a obstrukce žlučových cest a pankreatického vývodu a nepřítomnost změn typických pro chronickou pankreatitidu. ERCP je využívána rovněž k biopsii Vaterovy papily při podezření na ampulom nebo k odběru kartáčkové, resp. klíštkové biopsie z distálního choledochu nebo Wirsungova vývodu.

Obr. 2.1.6.4 Náplň ductus pancreaticus major při maligní lézi.



Hlavní typy maligního pankreatikogramu (dle Zavorala) [90]:

- IA stenóza bez přerušení
- IB stenóza s přerušením náplně
- II blok náplně
- III zúžení a předčasné přerušení (tapering)
- IV kavernózní náplň kontrastní látkou

Obr. 2.1.6.5 ERCP - infiltrace duodena se zúžením Vaterské papily, stenóza distálního choledochu se suprastenotickou dilatací hepatocholedochu. Na snímku je patrný kontrastní duodenobiliární stent.



Endoskopická ultrasonografie (EUS) - vysoce přínosná metoda, která hraje významnou roli v TN stagingu karcinomu pankreatu a určení resekability, obzvláště ve spojení s bezpečným odběrem cytologického a histologického materiálu (EUS-FNAB). Senzitivita metody je u lézí větších než 2 cm prakticky 100%, ale u menších nádorů výrazně klesá. Navíc u malých lézí je obtížné určit, zda se jedná o benigní nebo maligní masu. EUS je standardně používána jako doplňující vyšetřovací metoda u nemocných, u kterých je dle základních modalit zjištěno resekabilní stádium onemocnění. Při popisu pankreatických lézí se hodnotí echogenita, struktura, zevní okraj, rozsah změn, okraj, tvar a charakter vývodu. EUS dokáže velmi dobře odhalit a popsat postižení spádových lymfatických uzlin v okolí pankreatu a kolem celiacké osy. Endoskopická sonografie se také zdá být přesnější v určení infiltrace portální a horní mezenterické žíly. EUS-FNAB umožňuje bezpečný a přesně cílený odběr biopsie s minimálním rizikem vzniku implantačních metastáz [90]. U lokálně pokročilých tumorů slouží k histologické diagnostice před paliativní chemoterapií nebo radioterapií. Senzitivita EUS-FNAB u rakoviny pankreatu je udávána mezi 80-95% se specificitou téměř 100%.

Obr. 2.1.6.6 EUS tumoru těla pankreatu vel 30x30 mm s mírným útlakem v. lienalis bez známek prorůstání.



Magnetická rezonance (MRI) - výtěžnost není vůči kontrastnímu spirálnímu CT signifikantně větší. Jedině u malých lézí je udávána větší senzitivita vůči CT a EUS (65). Stejně jako CT, také MRI jen obtížně rozlišuje tumor od spádových mízních uzlin. Magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie (MRCP) je naproti tomu užitečný prostředek, jehož pomocí lze získat 3D zobrazení pankreatobiliárního stromu, jaterního parenchymu a vztahem tumoru k cévním strukturám. MRCP v současnosti nahrazuje diagnostické ERCP, není však rutinně zavedeno do praxe. Indikováno je především u pacientů, u kterých není ERCP technicky možné nebo je nevýtežné. S výhodou je také prováděno u nemocných se stenózou žaludku nebo duodena, po resekčních výkonech na těchto orgánech a také u nemocných s biliodigestivními spojkami. V záchytu karcinomu slinivky břišní má senzitivitu a specifitu odpovídající ERCP, je však neinvazivní s absencí radiační zátěže a nevyžaduje použití kontrastní látky k zobrazení vývodných pankreatobiliárních cest.

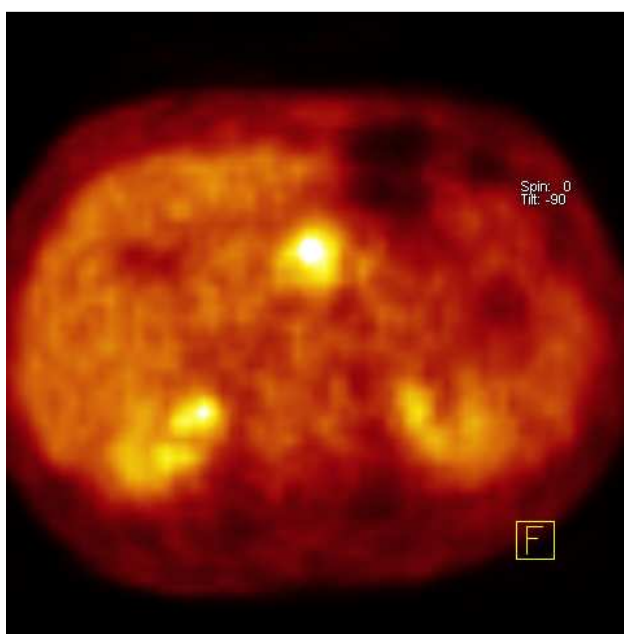
Obr. 2.1.6.7 Dilatace choledochu při tumoru hlavy pankreatu, bez známek postižení cévních struktur.



PET - maligní buňky mají obecně vysokou aktivitu transportérů glukózy, tohoto jevu je využíváno při PET snímání, které detekuje metabolický signál aktivně rostoucích nádorových buněk v těle. Tyto nádorové léze s vysokou proliferační schopností ve zvýšené

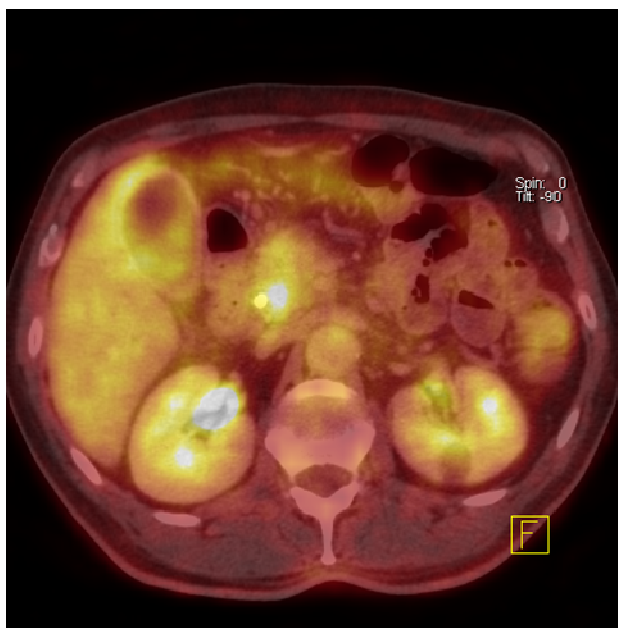
míře akumulují ^{18}F -fluorodeoxyglukózu. Na základě získaného funkčního obrazu patologické masy lze rozlišit, zda se jedná o benigní či maligní proces. PET lépe diagnostikuje vzdálené metastázy, které jsou pod rozlišovací schopností CT. Limitací metody je malé prostorové rozlišení a absence anatomického korelátu. Často proto nelze akumulující ložiska spolehlivě přesně lokalizovat.

Obr. 2.1.6.8 PET tumoru hlavy pankreatu. Zvýšená konzumpce ^{18}F -FDG odpovídá lokalizaci nádoru.



PET/CT - fúzí PET a CT skenů je získán kombinovaný obraz, který poskytne téměř kompletní informaci o lokalizaci a metabolismu nádorové tkáně. PET/CT zobrazení je v praxi standardně využíváno poměrně krátce (od roku 2002), přesto se rychle stalo spolehlivým nástrojem v diagnostice a stagingu karcinomu pankreatu. Senzitivita i specifita je vysoká, což bylo prokázáno v mnoha na sobě nezávislých studiích [6,9,15]. Metoda má také výrazný dopad na taktiku léčby, zvláště přesnější je vůči standardním metodám (CT, RTG, EUS) v detekci vzdálených metastáz.

Obr. 2.1.6.9 PET/CT u tumoru pankreatu. Akumulace radiofarmaka v hlavě slinivky břišní.



Peritoneální laváž - UIJCC/AJCC klasifikace považuje přítomnost maligních buněk při peritoneální laváži za známku generalizované choroby odpovídající stádiu M1 [67]. Metoda je někdy používána u nemocných s podezřením na tumorózní infiltraci velkých cév a u anikterických pacientů s nádory těla a kaudy pankreatu.

Explorativní laparoskopie - své místo zaujímá především v anglosaských zemích. Současné moderní zobrazovací techniky jsou přesné v predikci neresekabilních stádií nemoci, ale někdy selhávají při správném určení M stagingu. Důvodem je jejich nízká senzitivita v záchytu vzdálených metastáz menších než 1 cm. Malé metastázy jater, parietálního a viscerálního peritonea mohou být diagnostikovány laparoskopicky a nemocný může být ušetřen zbytečné laparotomie. Explorativní laparoskopie by měla být vyhrazena pro nemocné se suspekci na přítomnost okultních metastáz, pacienty s primárně velkým tumorem pankreatu (>3 cm), nádory těla nebo kaudy a pro ty, kteří mají vstupně vysoké hodnoty CA 19-9 (>1000 j/mL) [66].

Obr. 2.1.6.10 Generalizovaný karcinomu pankreatu. Mnohočetné metastázy jater viditelné při explorativní laparoskopii.



2.1.7 Minimální reziduální choroba

Minimální reziduální chorobou (MRD) rozumíme přítomnost izolovaných nádorových buněk v těle pacienta, u něhož byl odstraněn primární tumor a který je v současnosti bez klinických známek onemocnění. Tyto izolované nádorové buňky lze na základě současných znalostí považovat za prekuzory mikrometastáz. V případě karcinomu pankreatu byla ve studii Klose a kol. [77] zjištěna statisticky významná souvislost mezi mírou exprese EGFR1 v portální krvi a klinickým stádiem. Pacienti s pokročilým onemocněním mají v portálním řečišti vyšší expresi EGFR1 než pacienti s nízkým klinickým stádiem. Obdobně koreluje exprese EGFR1 v portální krvi se stupněm diferenciacie primárního tumoru, tumory G3 mají statisticky významně vyšší expresi EGFR1. U nemocných ve fázi metastatického onemocnění byla v peritoneální laváži také prokázána vysoká exprese EGFR1, na rozdíl od pacientů bez přítomnosti metastáz. Posouzení MRD by mohlo u pacientů se systémovou molekulární diseminací eliminovat provedení zatěžujícího chirurgického výkonu a podílet se na zpřesnění prognózy onemocnění.

2.1.8 Vyšetřovací algoritmus

Se stoupajícím počtem nových moderních vyšetřovacích metod se do popředí dostává otázka výběru vhodných zobrazovacích technik a jejich správného načasování. Často záleží na dostupnosti metody, termínu vyšetření, praxi personálu a ceně. Iniciálními vyšetřeními bývají u všech pacientů s podezřením na maligní proces pankreatu transabdominální ultrasonografie a CT břicha. U některých pacientů již tyto základní techniky mohou posoudit stadium choroby a odhadnout resekabilitu. Nemocní vhodní k radikálnímu chirurgickému výkonu by měli být co nejrychleji indikováni k operační revizi. Bohužel většina má v době určení diagnózy hraničně resekabilní či neresekabilní stadium nemoci. U těchto nemocných je nejčastěji indikováno endosonografické vyšetření s FNAB, ERCP či PET/CT.

Celé období vyšetřování nemocného s podezřením na tumor pankreatu je nutné provést co nejrychleji a nemělo by být v průměru delší než 2-3 týdny. Skutečnost, že někteří nemocní jsou u nás vyšetřováni řadu měsíců a finálně jsou bez stanovení stagingu indikováni k operaci či k chemoterapii, nesvědčí o dobré organizaci léčebné péče o tyto nemocné. Takový postup je v současné době nepřijatelný, neboť vede k poškození pacienta a navíc neefektivně zvyšuje náklady [72].

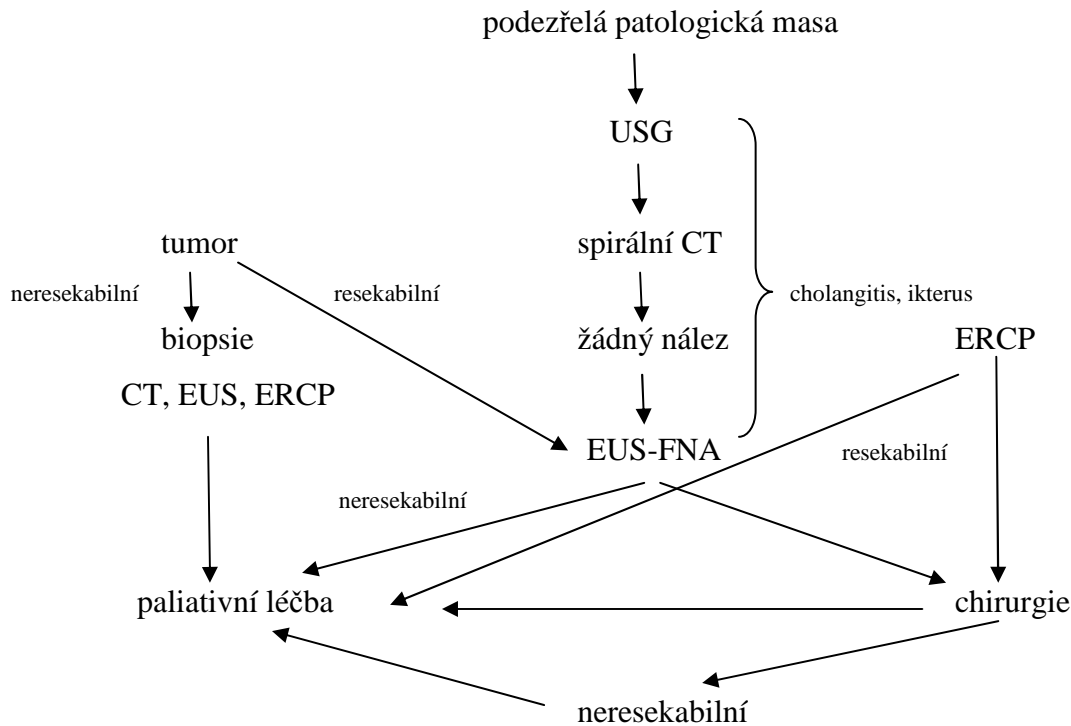
Zavoral [68] doporučuje následující vyšetřovací algoritmus:

1. abdominální USG
2. spirální CT břicha
3. pokud je negativní → EUS
4. pokud je negativní → vyloučení chronické pankreatitidy (MRCP)
5. ERCP

Alternativní postup při detekci rozsáhlé nádorové masy:

1. FNAB
2. pokud je negativní → ERCP

Tab. 2.1.8.1 Schéma vyšetřovacího algoritmu s lézí pankreatu (dle doporučení American Society of Gastrointestinal Endoscopy - ASGE).



2.1.9 Klasifikace a staging

Staging slouží ke stanovení stadia nemoci a pomáhá odhadnout prognózu nemocného. Na základě stagingu je také vybrán správný léčebný postup pro dané stádium choroby, v případě karcinomu pankreatu to znamená určení vhodných kandidátů radikálních chirurgických resekcí. Pacienti v pokročilých fázích choroby proto nemusí podstoupit zbytečnou operační zátěž a mohou rychleji profitovat z primárně podané neadjuvantní nebo paliativní onkologické léčby. Klasifikační systémy komplexně hodnotí rozsah maligního onemocnění na několika úrovních:

1. lokální růst primárního nádoru (T)
2. postižení regionálních lymfatických uzlin (N)
3. přítomnost vzdálených metastáz (M)
4. stupeň diferenciacie nádoru (grading)
5. reziduální nádorová tkáň po resekci (R0-2 resekce)

V minulosti bylo navrženo mnoho systémů pro staging karcinomu pankreatu. V současné době jsou používány výhradně dvě klasifikace. Výsledkem spolupráce mezinárodní Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a americké American Joint Committee on Cancer (AJCC) je klasifikace založená na popisu TNM (tumor, nodi, metastasis) systému. Tato obecně rozšířená soustava je doporučena a používána také v našich podmínkách. Proti ní stojí podrobný systém vytvořený Japonskou pankreatologickou společností (JPS), který rozšiřuje popis TNM faktorů o invazi nádoru na serózu, do retroperitonea a do portálního řečiště. Nově také určuje infiltraci dvanáctníku, žlučových cest a arteriálního systému [91]. Japonská klasifikace je komplexnější a přesnější, je však založena na precizní předoperační diagnostice s využitím nejmodernějších zobrazovacích metod. Je vyžadován také složitý histopatologický popis maligních lézí, které jsou předoperačně získány především invazivními technikami, např. endoskopickou ultrasonografií. Tyto nároky ve velké míře degradují zavedení japonského skórovacího systému do běžné praxe.

UICC/AJCC klasifikace (verze 2003)

Vyhrazena pouze pro nádory exokrinní části pankreatu. Řadíme sem nádory hlavy, těla, kaudy a difúzní nádory pankreatu. Mezi nevýhody tohoto systému patří podhodnocení velikosti primárního nádoru (T) a úzká škála pro určení postižení regionálních lymfatických uzlin (N0, N1).

Tab. 2.1.9.1 UICC/AJCC klasifikace pro primární nádor (T).

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	primární nádor nepřítomen
Tis	karcinom in situ
T1	nádor omezen na pankreas, v nejdelším rozměru menší než 2cm
T2	nádor omezen na pankreas, v nejdelším rozměru větší než 2 cm
T3	nádor prorůstá mimo pankreas, ale bez postižení celiakální osy nebo arteria mesenterica superior
T4	nádor postihuje celiakální osu nebo arteria mesenterica superior (primárně neresekabilní tumor)

Tab. 2.1.9.2 UICC/AJCC klasifikace pro regionální lymfatické uzliny (N).

NX	regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
N0	regionální lymfatické uzliny bez metastáz
N1	metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin - N1A: postižení jedné regionální uzliny - N1B: postižení více regionálních uzlin

Regionální lymfatické uzliny jsou peripankreatické uzliny:

- horní: lokalizované nad hlavou a tělem pankreatu
- dolní: lokalizované pod hlavou a tělem pankreatu
- přední: přední hepatoduodenální, pylorické (typicky jen pro karcinom hlavy pankreatu) a horní mezenterické
- zadní: zadní pankreatoduodenální, horní mezenterické a uzliny kolem ductus choledochus
- lienální: lokalizované v hilu sleziny a kolem kaudy pankreatu (jen pro karcinom kaudy a těla pankreatu)
- celiakální: jen pro nádory hlavy pankreatu

Tab. 2.1.9.3 UICC/AJCC klasifikace pro vzdálené metastázy (M).

MX	přítomnost vzdálených metastáz nelze stanovit
M0	vzdálené metastázy nepřítomny
M1	vzdálené metastázy přítomny

Tab. 2.1.9.4 UICC/AJCC staging karcinomu pankreatu.

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium IA	T1	N0	M0
Stádium IB	T2	N0	M0
Stádium IIA	T3	N0	M0
Stádium IIB	T1-3	N1	M0
Stádium III	T4	všechna N	M0
Stádium IV	všechna T	všechna N	M1

JPS klasifikace (verze 2003)

Hodnocení primárního nádoru a jeho invaze do okolí je podrobnější. Udává přesnější vztah tumoru k peripankreatickým strukturám, např. k distálnímu choledochu, stěně duodena, seróze, retroperitoneu, portální žíle, horní mesenterické tepně a extrapancreatickým nervovým pletením. Staging JPS je naproti tomu skoro identický jako u UICC/AJCC klasifikace, přesněji však hodnotí očekávané přežití. Nevýhody japonského systému jsou ve vyšší náročnosti a z toho plynoucí nevhodnosti pro praktické použití mimo specializovaná centra.

Tab. 2.1.9.5 JPS klasifikace, primární nádor (T).

T1	nádory S0, RP0, PV0, A0, DU0, CH0,1: T1a: nádory ≤ 2 cm v nejdelším rozměru T1b: nádory > 2 cm v nejdelším rozměru
T2	nádory splňující jedno nebo více kritérií: S1, RP1, PV1, A1, DU1,2,3, CH2,3 bez ohledu na velikost
T3	nádory splňující jedno nebo více kritérií: S2,3, RP2,3, PV2,3, A2,3 bez ohledu na velikost

Vysvětlivky: S = invaze na serózu, RP = invaze do retroperitonea, PV = invaze do portální žíly, DU = invaze do stěny duodena, A = invaze do arterií, CH = invaze do ductus choledochus, P = diseminace na peritoneum, H = metastatické postižení jater; index 0 = invaze nepřítomna, index 1 = suspektní invaze, index 2 = jistá invaze, index 3 = masivní invaze

Tab. 2.1.9.6 JPS klasifikace, regionální lymfatické uzliny (N).

N0	bez metastáz
N1	metastázy do skupiny primárních lymfatických uzlin uložených v blízkosti nádoru: přední a zadní strana hlavy pankreatu (13a, 13b, 17a, 17b)
N2	metastázy do sekundárních lymfatických uzlin mezi N1 a N3: (8a, 8p, 12a, 12b, 12p, 14p, 14d)
N3	metastázy do terciárních, juxtaregionálních lymfatických uzlin zahrnující oblast coeliackého trunku, lienální arterie, hilu slezinného a podél a.colica media (16a2, 16b1 a 18)

Dělení lymfatických uzlin dle JPS klasifikace:

1 Pravá kardie 2 Levá kardie 3 Podél malé kurvatury 4 Podél velké kurvatury 5 Suprapyloricky 6 Infrapyloricky 7 Podél a.gastrica l.sin. 8 Podél a.hepatica comm. 8a Anterosuperior 8b Posterior 9 Podél truncus coeliacus 10 V hilu sleziny 11 Podél a.lienalis 12 V lig.hepatoduodenale 12 V lig.hepatoduodenale 12h V porta hepatis 12a Podél a.hepatica 12a1 Superior 12a2 Inferior 12p Vzadu od v.portae 12p1 Superior 12p2 Inferior 12b Podél d.hepaticus 12b1 Superior 12b2 Inferior 12c Podél d.cystikus 13 Na zadní straně hlavy pankreatu 13a Nad Vaterskou papilou 13b Pod V.papilou 14 V mesenteriu 14a Na začátku a.mesenterica sup. 14b Podél a.pancreaticoduodenalis inf. 14c Na začátku a.colica media 14d Podél první jejunální kličky 14V Podél horní mezenterické žíly 15 Podél střední kolické žíly 16 Podél abdominální aorty 16a1 Podél hilus aorticus bránice 16a2 Mezi horní částí coeliackého trunku k dolnímu okraji levé renální žíly 16b1 Od dolního okraje levé renální žíly k hornímu okraji a.mesenterica inf. 16b2 Od dolního okraje a.mesenterica inf. k bifurkaci aorty 17 Na přední straně hlavy pankreatu 17a Nad Vaterskou papilou 17b Pod Vaterskou papilou 18 Podél dolního okraje těla a kaudy pankreatu

Tab. 2.1.9.7 JPS klasifikace, vzdálené metastázy (M).

M0	vzdálené metastázy nepřítomny
M1	vzdálené metastázy jsou přítomny, včetně postižení peritonea (P) nebo jater (H)

Tab. 2.1.9.8 JPS staging karcinomu pankreatu.

Stádium I	T1a	N0	M0
Stádium II	T1a	N1	M0
	T1b	N0,1	M0
Stádium III	T1a,b	N2	M0
	T2	N0,1	M0
Stádium IVa	T1a,b	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0,1	M0
Stádium IVb	T2	N3	M0
	T3	N2,3	M0
	všechna T	všechna N	M1

Tab. 2.1.9.9 JPS staging dle invaze do okolních struktur.

	M0, P0, H0				M1 nebo P1,2,3 nebo H1,2,3
	N0	N1	N2	N3	
T1a	I	II	III	IVa	IVb
T1b	II	II	III	IVa	IVb
T2	III	III	IVa	IVb	IVb
T3	IVa	IVb	IVb	IVb	IVb

Oba tyto skórovací systémy jsou odlišné a mají své výhody i nevýhody. Nejde je jednoduše srovnávat a výsledky jednoho systému nelze volně převádět do druhého. Proto byl iniciován vznik nového mezinárodního dokumentačního systému, ve kterém je možné klinicko-patologická data volně zařadit do obou klasifikací [69]. Cílem tohoto dokumentačního systému je precizní analýza výsledků léčby karcinomu pankreatu a porovnání validních prognostických faktorů získaných z různých specializovaných center na celém světě [70].

2.1.10 Určení resektability

K radikálnímu chirurgickému výkonu jsou indikováni nemocní se stagingem T1-3, N0-1, M0. Kritéria resektability se mohou částečně lišit dle zvyklostí daného pracoviště, ovšem většina chirurgů považuje za limitaci potenciálně kurativních resekcí výkonů na pankreatu infiltraci horní mezenterické tepny, aorty, truncus coeliacus nebo společné hepatické tepny [74]. Invaze nádoru do těchto struktur svědčí pro pokročilé onemocnění a

resekce významně nezvyšuje přežívání [72]. Vzdálené metastázy a masivní postižení peripankreatických lymfatických uzlin rovněž znemožňují kurativní výkon. V poslední době se mění náhled na vztah k v. mesenterica superior (VMS) i k v. portae (VP) a není hodnocen za známku invazivity tumoru, ale jeho lokalizace [73,74]. Na našem pracovišti v současnosti provádíme resekci mezenterikoportální oblasti nejčastěji až při zjištěné infiltraci těchto struktur během operace a toto postižení za kontraindikaci radikální resekce nepovažujeme [75].

Nejdůležitějším prognostickým faktorem u R0 resekcí je infiltrace regionálních lymfatických uzlin. U pacientů bez jejich postižení je pětileté přežití 25-30%, u nemocných s metastázami v lymfatických uzlinách pouze 10% [73]. Dalšími důležitými prediktivními faktory jsou velikost nádoru menší než 3 cm, R0 resekce, stupeň vaskulární invaze, lokalizace tumoru v hlavě pankreatu (oproti tělu a ocasu), stupeň diferenciacie nádoru, úbytek hmotnosti větší než 10 kg, typ resekce a pooperační ztráta menší než 750 ml [75].

2.1.11 Léčba

Karcinom slinivky břišní je v současnosti i nadále vyléčitelný pouze chirurgicky a to i přes interdisciplinární přístup v diagnostice a terapii. Jedná se o vysoce agresivní onemocnění s incidencí prakticky stejnou jako letalitou. Možnosti screeningu jsou omezené, v době určení diagnózy je 80-85% pacientů nevhodných k potenciálně kurativní chirurgické léčbě. U téměř poloviny kandidátů radikální resekce je peroperačně zjištěna lokální pokročilost nebo generalizace choroby. Pětileté přežívání se pohybuje mezi 2-20%, přičemž zlepšení nepřináší ani extenzivní rozšířená lymfadenektomie [76] ani typ rekonstrukce po resekcii.

Morbidita a mortalita po pankreatoduodenektomii byla v minulosti velmi vysoká. Zdokonalením operační techniky, použitím nejmodernějšího instrumentaria a zkvalitněním kolemoperační péče se v současnosti snížila. Ve specializovaných centrech s velkými zkušenostmi v oblasti chirurgie pankreatu je pooperační mortalita udávána pod 5% [7]. Na našem pracovišti je časná mortalita 2,6% do 30 dnů v souvislosti s výkonem a komplikacemi [75]. Věk není limitací resekce, mezi jedny z mála kontraindikací patří vysoké anesteziologické riziko a jaterní cirhóza s ascitem a portální hypertenzí [77]. Přítomnost ikteru je spojena s poruchou koagulace, malabsorpcí a malnutricí. Předoperační drenáž žlučových cest pomocí perkutánní transhepatické drenáže (PTD) nebo endoskopicky s implantací stentu je výhodná a snižuje počet komplikací spojených s výkonem [81].

Typ resekčního výkonu závisí na lokalizaci nádoru. Pro novotvary hlavy pankreatu a Vaterovy papily je standardem proximální pankreatoduodenektomie (PDE), levostranná pankreatektomie (DPE) je indikována při tumorech těla a kaudy. Segmentální centrální pankreatektomie u nádoru těla není používána [72]. Totální pankreatektomie (TPE) je zatížena celoživotní závislostí na inzulínu a není elektivně doporučována [79]. Zřídka bývá provedena u difúzních tumorů postihující celou slinivku, při pozitivě resekčních okrajů po definitivním histologickém vyšetření a při přetrvávajících pooperačních komplikacích (zejména konzervativně neřešitelné pankreatické píštěli).

První resekci duodena a hlavy pankreatu provedl A. Codivilla (1898) v Itálii, první úspěšnou pankreatoduodenektomii W. Kausch (1912) v Německu. Operační postup zdokonalil a zpopularizoval A. O. Whipple v první polovině 20. století v USA. Whipple nejprve operoval ve dvou dobách, ale počátkem 40. let byl upřednostněn jednodobý výkon [80]. Ve své době se jednalo o velmi náročnou operaci s vysokou pooperační morbiditou a mortalitou. Ještě v šedesátých letech minulého století se mortalita pohybovala kolem 25%. Bylo prokázáno, že jedním z nejdůležitějších faktorů, který ovlivňuje výsledek operace, je erudovanost a zkušenost pracoviště. Postupně tedy byla vytvořena specializovaná centra a pankreatoduodenektomie je dnes považována za dobře tolerovaný operační výkon s následně přijatelnou kvalitou života u většiny pacientů.

Radikální resekční výkony

nádory hlavy pankreatu a ampuly:

- a) *proximální pankreatoduodenektomie* (Whipple, 1935) - odstranění žlučníku, en block resekce distálních extrahepatálních žlučových cest, hlavy pankreatu s distální částí žaludku, pyloru a celého duodena s první jejunální kličkou, rekonstrukce na jednu kličku v pořadí hepatikojejunoanastomóza (HJA) end to side, pankreatojejunoanastomóza (PJA) end to side, gastroenteroanastomóza (GEA) end to side s Braunovou enteroenteroanastomózou nebo různé modifikace pořadí a konstrukce anastomóz (end to side, end to end, pankreatogastroanastomóza)
- b) *pylorus šetřící pankreatoduodenektomie* (Traverso-Longmire, 1978) - cholecystektomie, en block resekce distálních extrahepatálních žlučových cest, hlavy pankreatu a duodena s rekonstrukcí na jednu kličku v pořadí PJA end to side, HJA end to side a duodenojejunoanastomóza end to side

nádory těla a kaudy

levostranná pankreatektomie - levostranná resekce v krčku pankreatu se splenektomií, bez splenektomie při průkazu absence postižení hilových lymfatických uzlin

difúzní nádory a multifokální nádory

totální pankreatektomie - odstranění žlučníku, distálních žlučových cest, celé slinivky břišní, duodena, první jejunální kličky, sleziny, omenta a rekonstrukce HJA end to side s GEA či duodenoanastomózou end to side

Většina chirurgů nyní preferuje pylorus šetřící pankreatoduodenektomii (PPPDE). Onkochirurgická radikalita, přežívání a pooperační kvalita života je stejná jako u klasické pankreatoduodenektomie [84]. Plně zachována je také funkce antrumpylorické oblasti s normální evakuační schopností žaludku a fyziologické gastrointestinální mechanismy nejsou významně ovlivněny. Výskyt komplikací je nižší, zvláště ulcerací v anastomóze. Whippleho metoda nachází uplatnění u tumorů infiltrujících antrum žaludku, pylorus a bulbus duodena nebo při operační příhodě, která PPPDE nedovoluje provést. Součástí standardní resekce je lymfadenektomie uzlin N1 a N2. Japonští autoři doporučují rozšířenou lymfadenektomii uzlin N3 z oblasti paraaortální, obou křivin žaludku a jaterního hilu [82]. Argumenty hovořící pro tento postup jsou zvýšení radikality a delší přežívání při stejné morbiditě. V Evropě i USA ale není tento názor široce akceptován a dle různých studií zůstává pětileté přežití stejné [83]. Intimní vztah či invaze tumoru k portomezenterálnímu úseku nejsou v poslední době považovány za kontraindikaci radikální resekce. V těchto případech je provedena excize postiženého úseku s primární suturou žíly nebo resekce cévy s náhradou venózním štěpem či cévní protézou. Naproti tomu arteriální resekce je považována za neobvyklou. Angioinvaze do horní mezenterické tepny je obecně kontraindikací resekce, na dosud publikovaných malých sestavách zatím přínos arteriálních resekcí hodnotit nelze [72].

Ze specifických pooperačních komplikací je nutno zmínit opožděnou evakuaci žaludku (delayed gastric emptying, DGE), která je způsobena prolongovanou gastroparézou v prvních 2-4 týdnech po operaci. Dále je to vznik obávané pankreatické píštěle při insuficienci PJA a krvácení do volné dutiny břišní nebo do GIT. Pooperační iatrogenní nekrotizující pankreatitida vyžaduje agresivní komplexní léčebný přístup včetně dokončení totální pankreatektomie.

Paliativní výkony mají za cíl zlepšit kvalitu života odstraněním nebo zmírněním symptomů z:

- obstrukce žlučového stromu
- obstrukce duodena
- bolesti nereagující na konzervativní léčbu

S rozvojem radiointervenčních a endoskopických metod je v řešení obstrukčního ikteru upřednostněn miniinvazivní přístup. U pacientů nevhodných k resekci to bývá definitivní řešení v podobě perkutánní transhepatické drenáže (PTD), duodenobiliárního stentu, nazobiliární drenáže apod. Založení biliodigestivní spojky v podobě choledochoduodenoanastomózy, ev. hepatikojejunoanastomózy, by mělo být pečlivě zváženo vzhledem k výskytu pooperačních komplikací a zvýšené letalitě. Metoda drenáže žlučových cest závisí na očekávaném přežití, věku a komorbiditách. Při předpokládaném krátkodobém intervalu je na místě implantace plastického duodenobiliárního stentu, při očekávaném delším období je metodou volby chirurgická biliodigestivní spojka nebo zavedení kovového stentu [92]. Obstrukce duodena s poruchou pasáže je jasnou indikací k založení gastroenteroanastomózy, preventivně o ní lze uvažovat při peroperačním nálezu inoperabilního tumoru pankreatu u nemocného v dobré kondici. U téměř 20% nemocných se objevuje DGE [85] a i při průchodnosti spojky může být motilita žaludku negativně ovlivněna základním onemocněním [72]. Skoro všichni nemocní trpí výraznou bolestí břicha a zad. Důvodem bývá agresivní lokální invaze nádoru do splachnických nervů, obstrukce trávicího traktu, pankreatická nedostatečnost i přetlak ve žlučových cestách. Stejně bolestivé mohou být vzdálené metastázy. Moderní opiátové preparáty v různých formách aplikace mají většinou dobrý efekt, při nesnesitelné bolesti je možno analgetickou léčbu doplnit o chemickou nebo radiofrekvenční splachniectomii pod CT nebo EUS kontrolou.

Každý pacient s rakovinou slinivky břišní by měl být dispenzarizován a pravidelně sledován. Takto lze docílit pečlivého monitoringu průběhu nemoci a také zachytit časný relaps choroby. Za racionální postup, který používáme na i našem pracovišti, považujeme provádět každé 3 měsíce ultrasonografii břicha s kontrolou hladiny onkomarkerů a jedenkrát za 6 měsíců provést CT břicha. Jako u každého onkologicky nemocného by měla být uplatňována úzká mezioborová spolupráce [86].

Adjuvantní i paliativní onkologická léčba se klade za cíl prodloužení života a dočasné zlepšení jeho kvality. Ačkoliv celkově je její přínos stále omezený, po radikálním chirurgickém výkonu přináší signifikantní prodloužení přežití [94,95]. I přesto, že benefit

adjuvantní léčby byl dokázán, výběr optimálního léčebného postupu (chemoterapie či chemoradioterapie) není přesně daný. Zatímco v USA je doporučena chemoradioterapie stejně jako chemoterapie [87], v Evropě je na základě výsledků prospektivních studií téměř výhradně podávána pouze chemoterapie. Dle studie ESPAC-1 byl prokázán jednoznačně kladný účinek 5-fluorouracilu (5-FU) a leukovorinu v monoterapii bez aplikace chemoradioterapie [93]. Projekt CONCO-001 potvrdil efekt gemcitabinu, na základě studie ESPAC-3 však nebyl po podání 5-FU a gemcitabinu prokázán signifikantní rozdíl v přežití [96]. Gemcitabin má však méně nežádoucích účinků a je lépe snášen [72]. Po zveřejnění výsledků studie ESPAC-1 bylo od adjuvantní chemoradioterapie upuštěno. Důkaz o účinnosti adjuvantní radioterapie či intraoperační jednorázové radioterapie (IORT) zatím nebyl podán a tyto postupy nejsou standardně zavedeny [93]. Monoterapie gemcitabinem je dosud základem léčby lokálně pokročilého tumoru bez generalizace i metastázujícího onemocnění. I když proběhlo mnoho studií posuzujících kombinované režimy léčby, žádný významně nezvýšil počet léčebných odpovědí. Výjimkou je nedávná studie UK NCRI, ve které byla sledována účinnost podání gemcitabinu společně s erlotinibem [97] oproti monoterapii gemcitabinem. Erlotinib je biologický nízkomolekulární inhibitor tyrozinkinázy EGRF receptoru a ve spojení s gemcitabinem přinesl prodloužení mediánu přežití (6,24 vs. 5,91 měsíců) [97]. Slibnější závěry přinesla kombinace gemcitabinu a kapecitabinu s prolongovaným intervalem přežití o 6 týdnů. Na podkladě těchto randomizovaných studií by mohla být přehodnocena taktika léčby a výše zmíněné režimy by se mohly stát první linií terapie pokročilého karcinomu pankreatu [98].

Neoadjuvantní léčba, tedy „downstaging“, není u primárně inoperabilních nebo hraničně operabilních tumorů součástí standardního protokolu a je zkoušena v podstatě jen v rámci klinických studií. V principu jde o redukci nádorové masy umožňující odstranění tumoru s negativními resekcními okraji a o cílené působení chemoterapeutik na možné mikrometastázy. Testována jsou cytostatika s gemcitabinem, 5-FU nebo paclitaxelem. Medián přežití se podařilo prodloužit na 11-32 měsíců [99], přesto nebylo dosaženo signifikantního zvýšení resekability. Pokud je téměř 90% nemocných primárně nevhodných k radikální resekcii, logicky tak neoadjuvantní terapie nadále zůstává oblastí, kam by měla směřovat naše pozornost ve snaze o snížení stádia nemoci a zvětšení šance na vyléčení.

Léčba karcinomu pankreatu je náročná a výsledky stále nejsou uspokojivé. Radikální resekce zůstává jedinou potenciálně kurativní metodou, operační technika je propracovaná a žádné významné inovace ve smyslu zvýšení radikality nelze očekávat. Chemoterapie

ovlivňuje délku života u nemocných ve všech stádiích nemoci a krátkodobě zlepšuje i jeho kvalitu. Díky novým poznatkům o principech maligní transformace došlo k vývoji nových tříd léků s protinádorovým účinkem. Skupiny inhibitorů růstových faktorů, receptorů pro růstové faktory, apoptózy, signální transdukce či metastázování působí cíleně na molekulární úrovni a svým biologickým účinkem mají potenciál kancerogenezi ovlivňovat nebo dokonce na různých stupních zastavit. Do budoucna je tedy možno očekávat významné pokroky v oblasti biologické, hormonální i imunologické terapie. Nicméně až čas ukáže, zda dojde k přehodnocení současných léčebných trendů anebo ke změně celého konceptu terapeutického přístupu ke karcinomu pankreatu.

2.2 PET a PET/CT

2.2.1 Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET) je zobrazovací metoda, kdy po nitrožilním podání malého množství radioaktivní látky značené pozitronovým zářičem získáme tomografické řezy různých tkání celého těla. Principem zobrazování PET je možnost detekce a následné registrace změn metabolismu v patologicky změněné tkáni (molekulární zobrazování).

Zatímco PET hraje již poměrně dlouhou dobu významnou roli v diagnostice a stagingu různých onemocnění, hybridní zobrazování PET/CT je dynamicky rozvíjející se metoda a mezi zobrazovacími technikami patří k nejmodernějším. Kombinací PET a multidetektorového CT lze získat téměř dokonalé informace o morfologii a funkci normálních i patologicky změněných tkání během jednoho vyšetření bez nutnosti změny polohy nemocného. V praxi to znamená zachycení a přesnou identifikaci zejména maligních lézí. Díky vysoké přesnosti a senzitivitě je možno detekovat nádorové onemocnění už v časných stádiích a zvýšit tím šanci na vyléčení. Protože funkční změny (např. při transformaci normálních buněk v buňky nádorové) časově předcházejí změny anatomické, lze patologický proces ve tkáních zachytit pomocí PET dříve než konvenčními zobrazovacími metodami (např. CT nebo MRI). V menší míře je využíváno k diagnostice zánětů, v kardiologii, neurologii a psychiatrii. Kromě vysoké výpovědní hodnoty zvyšuje tato metoda i komfort pacienta, když snižuje počet kroků v diagnostickém algoritmu. Mnoho autorů a literárních

zdrojů v poslední době potvrzuje přínos PET/CT v diagnostice maligních onemocnění a jsou navrhovány nové indikační postupy i v případě i benigních nemocí. Pro svůj velký potenciál se tak může PET/CT stát do budoucna nedílnou součástí stagingu většiny maligních onemocnění. PET/CT je sice nákladná vyšetřovací metoda, není však drahá, je-li indikována racionálně (cena odpovídá nebo je nižší než jeden cyklus chemoterapie). Cenovou efektivitu potvrdilo mnoho rozsáhlých studií.

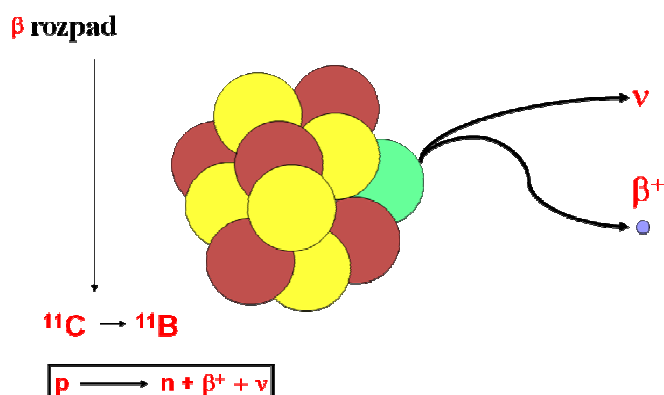
První prototyp PET/CT přístroje byl vyvinut v roce 1998 v USA a do klinické praxe byl uveden v roce 2001. V roce 2007 bylo v provozu více než 800 hybridních PET/CT přístrojů na specializovaných pracovištích po celém světě [103]. V České republice byl první PET/CT scanner instalován v roce 2003 v Nemocnici Na Homolce. V dnešní době je u nás standardně využíváno šest PET/CT přístrojů (Praha, Plzeň, Olomouc, Brno).

2.2.2 Fyzikální podstata

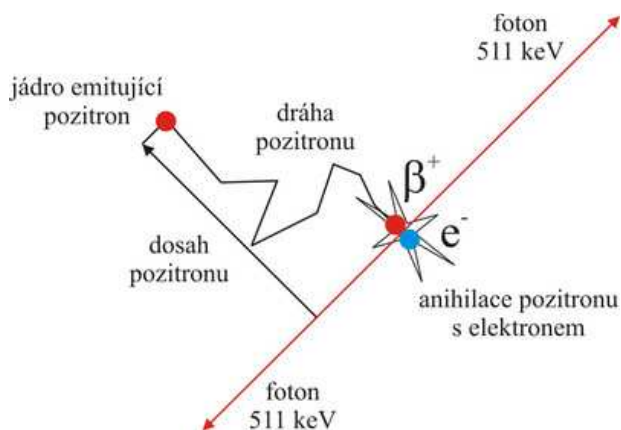
Podstatou PET je registrace elektromagnetického záření vznikajícího při srážce pozitronu s elektronem [100]. Při přeměně radionuklidu dochází k uvolnění pozitronů (pozitivní beta přeměna). Pozitron je elektron, ale s kladným elektrickým nábojem. Ve tkáni putuje uvolněný pozitron krátkou vzdálenost (typicky méně než 1 mm, záleží na druhu izotopu), během které ztrácí kinetickou energii. Po srážce s elektronem obě částice zanikají a vzniká dvojice fotonů gama o energii 511 keV, které se vyzáří opačným směrem pod úhlem 180 stupňů. Tento proces se nazývá anihilace.

Hlavním cílem PET je lokalizace místa anihilace na základě detekce páru fotonů kruhovým detektorem. Pokud dva detektory v kruhu detektorů zaregistrují v identickém dopad dvou fotonů, nazýváme tuto událost jako koincidenční. Předpokládá se poté, že k anihilaci došlo na imaginární linii spojující oba detektory, které zaregistrovaly dopad fotonu. Tato linie se nazývá LOR, neboli Line of Response (linie odezvy). Tato linie může vzniknout nejen při dopadu fotonů vzniklých z jedné anihilace, nýbrž i z jiných událostí.

Obr. 2.2.2.1 Atom sestává z jádra obklopeného elektrony. V jádře jsou pozitivně nabitě protony a neutrony. Stabilita jádra závisí na relativním množství protonů a neutronů. Pozitronové radionuklidy se vyznačují tzv. beta-plus rozpadem, kdy se proton transformuje na neutron, pozitron (β^+) a neutrino.



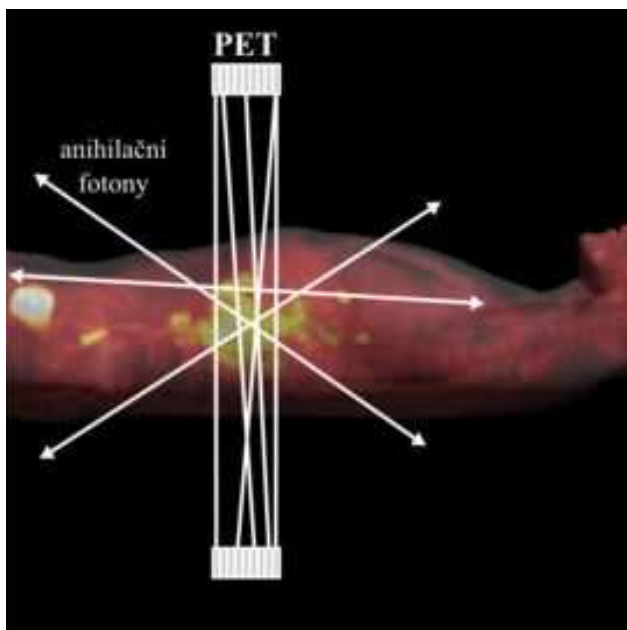
Obr. 2.2.2.2 Proces anihilace. Po srážce pozitronu s elektronem dochází k vyzáření dvojice fotonů opačným směrem.



Podle typu vzniku LOR rozlišujeme tři typy koincidenčních událostí. Jediná koincidenční událost, která je žádoucí, se nazývá pravá (true). Zde fotony dorazily do detektorů přímo z místa anihilace a místo anihilace leží opravdu na LOR. Může však dojít k tzv. rozptýlené (scatter) koincidenci, kde foton například díky Comptonovu rozptylu změnil směr své dráhy od vzniku při anihilaci. Poslední typ koincidence se nazývá náhodná (random), k ní dojde při dopadu dvou fotonů, které nevznikly z jedné anihilace, nýbrž každý z jiných, zbylé fotony z každého páru opustí prostor kruhového detektoru a ani nejsou zaregistrované. Počet pravých a rozptýlených koincidencí roste lineárně s aktivitou obsaženou v zorném poli přístroje a počet náhodných koincidencí roste s druhou mocninou aktivity v

zorném poli. Rozptýlené a náhodné koincidence mohou přispívat ke snížení kontrastu a zhoršují celkovou kvalitu snímku - označují se jako šum. Pouze detekce pravých koincidenčí nám vytváří skutečný obraz rozložení aktivity pozitronového zářiče v zorném poli [106]. Fotony jsou zachycovány detektory v kruhu PET systému jako koincidenční události. Kamery PET, které tvoří prstenec detektorů, slouží k zachycení právě těchto párů fotonů vzniklých z anihilace pozitronu s elektronem na základě přednastaveného koincidenčního časového okénka. Následnou počítačovou rekonstrukcí velkého počtu koincidenčí anihilace fotonů dochází k tvorbě tomografického obrazu příčného řezu vyšetřovanou oblastí.

Obr. 2.2.2.3 Detektory PET snímají záření dvojice gama paprsků vznikající při anihilaci pozitronů emitovaných radionuklidem. Snímky ložisek s největší koncentrací radiofarmaka jsou počítačově zpracovány do trojrozměrného obrazu.



Konvenčních PET přístroje obsahují několik za sebou řazených prstenců, které se skládají z mnoha bloků detektorů. Jestliže jsou snímány koincidenční přímky pouze v rovině prstenců, výsledkem rekonstrukce je 2D obraz. 3D obraz je získán registrací koincidenčních přímek v rovině i mezi rovinami prstenců. Takto je snímáno mnohem více fotonů a 3D modus je řádově citlivější. Nevýhodou 3D modu je vyšší četnost náhodných koincidenčí a větší podíl rozptýleného záření [104]. Registrované souřadnice koincidenčních řezů jsou rekonstruovány do transaxiálních, koronárních, sagitálních a jakýchkoliv šikmých řezů. PET přístroje

stanovují aktivitu metabolického obratu radiofarmak v jednotkách Bq/cm³. Pro potřeby klinické praxe je však tato kvantifikace nevyhovující a velice náročná [105]. Do praxe bylo proto zavedeno semikvantitativní měření SUV (standartized uptake value), které odpovídá množství aktivity ve sledované oblasti (v jednotkách Bq/ml) v poměru k průměrné měrné aktivitě radiofarmaka v těle pacienta. Hodnota SUV je vypočítána jako poměr aktivity v cílové tkáni v daném čase a aplikované aktivitě v čase podání vztažený k hmotnosti nebo povrchu těla.

2.2.3 PET

PET vyšetření je technika nukleární medicíny, která umožňuje 3D zobrazení funkčních procesů a jejich změn v organismu. Nemocnému je intravenózně podána metabolicky aktivní látka, která je označena radionuklidem. Toto radiofarmakum je po určité době distribuováno do buněk s největší metabolickou aktivitou. Jako nosič radioaktivního nuklidu je v současnosti nejčastěji užíván derivát glukózy označený radioizotopem fluoru (¹⁸F) fluorodeoxyglukóza (¹⁸F-FDG). Během jedné hodiny vstupuje takto radioaktivní monosacharid do buněk jako normální glukóza, není však metabolizována a přechodně v buňkách setrvává. Systém snímá záření dvojic gama paprsků, které vzniká při anihilaci pozitronů emitovaných radionuklidem. Snímky ložisek s největší koncentrací radiofarmaka jsou následně počítačově zpracovány do trojrozměrného obrazu. Tímto způsobem je možno detekovat oblasti se zvýšenou konzumpcí ¹⁸F-FDG ve tkáních [100]. Hypermetabolická ložiska maligních buněk v organismu tak mohou být zachycena na pozadí fyziologického metabolismu normálních tkání [101]. Vysokou metabolickou aktivitou se vyznačují také zánětlivé procesy v těle, což na jednu stranu rozšiřuje spektrum indikací, ale někdy je příčinou falešně pozitivní nálezů a diagnostických rozpaků. Limitací pozitronové emisní tomografie jsou malé léze do velikosti 5 mm, které metoda nedokáže většinou spolehlivě identifikovat. Mezi hlavní příčiny falešně negativních nálezů také patří vysoká hladina glukózy u diabetiků vedoucí ke snížené konzumpci ¹⁸F-FDG v postižených tkáních. Při PET vyšetření jsou tedy získány funkční informace o chorobném procesu v těle, ovšem schopnost přesného topograficko-anatomického zaměření patologického ložiska je omezená.

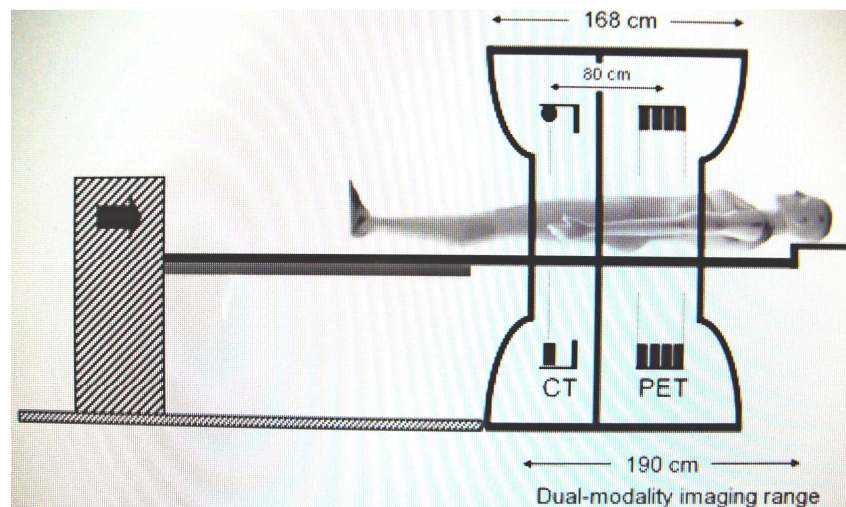
2.2.4 PET/CT

PET/CT kombinuje unikátní funkce pozitronové emisní tomografie a plnohodnotné výpočetní tomografie v jednom diagnostickém systému. Díky hybridní fúzi PET a CT nálezů je možné metabolickou aktivitu promítnout do anatomické mapy a tyto léze s velkou přesností lokalizovat při jediném vyšetření na stejném vyšetřovacím stole [102]. Hybridní zobrazování sdružuje výhody obou těchto dnes již rutinně používaných zobrazovacích metod. Odstraňuje nedostatek funkčních informací z CT, jakož i deficit anatomických a strukturálních informací PET, z čehož plyne zvýšená jistota při interpretaci nálezu.

Současné moderní systémy dovolují velmi snadnou fúzi CT a PET obrazů, na hodnotícím zařízení je tak možné sledovat PET a CT skeny i odděleně a ve stejné době prohlížet hybridní obrazy s různými funkčními i anatomickými informacemi [107]. Při vlastním vyšetření jsou obrazy obou modalit realizovány společně, přičemž prvním krokem je daná lokalita zaměřena (tzv. topogram). Tato oblast je následně podrobena snímání výpočetní tomografií a pozitronovou emisní tomografií.

PET/CT snímání standardně zahrnuje oblast od baze lební po horní třetinu femurů, v závislosti na indikaci je možné jej rozšířit o libovolnou lokalitu. Mezi anatomické oblasti s fyziologickým hypermetabolismem glukózy patří šedá hmota mozková, ORL oblast, hlasivky, myokard, močové cesty, žaludek, tenké a tlusté střevo. Velmi výrazná akumulace ^{18}F -FDG se může fyziologicky objevit i v aktivovaném hnědém tuku. V období menstruace dochází ke zvýšenému vychytávání v ovariích a v době laktace pak v prsní žláze [107]. Velká fyzická námaha a únava kosterního svalstva také vede ke zvýšené konzumci ^{18}F -FDG. Chybné interpretace PET/CT obrazů mohou být způsobeny přítomností kovových implantátů, kardiostimulátorů, koncentrovaných jodových a baryových kontrastních látek v organismu. Pohyby hlavy a hrudníku při respiraci mohou rovněž ovlivnit výsledný obraz a vést k falešnému zhodnocení. Falešně pozitivní nálezy bývají způsobeny vysokou konzumcí radiofarmaka v zánětlivě změněných tkáních, abscesech, v infitrovaných lymfatických uzlinách a v oblastech po operacích nebo úrazech.

Obr. 2.2.4.1 Schéma systému PET/CT. CT část je umístěna před PET skenerem a středy zobrazovacích polí jsou odděleny. Společně snímaný rozsah je typicky 160-190cm.



2.2.5 Radiofarmaka

Radiofarmakum je nejčastěji intravenózně podaná látka, která se skládá ze dvou částí - radionuklidu (pozitronový zářič) a biologického nosiče (např. glukóza, cholin, acetát, methionin). Velké množství pozitronových zářičů s nízkým atomovým číslem umožňuje začlenění do přirozených biologických transpondérů, které zářič dopraví do požadované hypermetabolické oblasti [106]. V PET a PET/CT zobrazování se nejvíce uplatňují radionuklidy ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N , ^{62}Cu , ^{68}Ga a ^{82}Rb .

Existuje celá řada používaných i testovaných radiofarmak. V klinické praxi je zatím nejrozšířenější aplikace radionuklidu ^{18}F na 2-deoxy-D-glukóze. Vzniklá 2-(^{18}F)-fluoro-2-deoxy-D-glukóza je transportována do buněk stejně jako normální glukóza. ^{18}F -FDG není v buňce kompletně metabolizována a po určitou dobu se zde hromadí. Zejména nádorové buňky disponují zvýšeným množstvím non-inzulíndependentních glukózových transpondérů, zrychlenou fosforylací a nižší hladinu glukóza-6-fosfatázy. Všechny tyto faktory působí souhlasně a mechanismy ovlivněné těmito skutečnostmi vedou ke zvýšenému vychytávání ^{18}F -FDG [104].

^{18}F -FDG je nejvhodnější k detekci novotvarů, viabilního myokardu a mozku. Z dalších radiofarmak stojí za zmínku ^{18}F -fluorid sodný (NaF) k diagnostice patologických kostních lézí. ^{18}F -fluorothymidin (FLT) je slibným markerem pro zobrazení nádorových buněk na základě jejich proliferační aktivity. U karcinomu prostaty dochází ke zvýšené akumulaci

značeného cholinu. K funkčnímu zobrazení distribuce krve v mozku a myokardu je používají perfúzní markery $H_2^{15}O$, značený amoniak $^{13}N-NH_3$, sloučeniny ^{15}O a kationt rubidia $^{82}Rb^+$ [104]. Nádorovou diagnostiku do budoucna zpřesní zavedení nových radiofarmak do klinické praxe, např. ^{18}F -fluoromethylcholin k detekci karcinomu prostaty. V ČR jsou nyní registrovány ^{18}F -FDG, ^{18}F -fluorothymidin a ^{18}F -fluorid sodný.

2.2.6 Vyšetřovací protokol

Hodnotné validní PET/CT vyšetření vyžaduje nezbytnou přípravu pacienta. Základním předpokladem je lačnění. Nízká hladina glukosy snižuje fyziologické vychytávání ^{18}F -FDG v kosterním svalstvu a ve stěně střeva. Normálními bazálními hodnotami glykémie lze minimalizovat nebezpečí vzniku nežádoucích artefaktů. Hyperglykémie naopak zvyšuje kompetici mezi glukózou a ^{18}F -FDG, což vede ke snížené akumulaci radiofarmaka v nádorových buňkách. Hladina glykémie v krvi nemocného se standardně měří těsně před aplikací ^{18}F -FDG. Akceptovatelná je hladina do 10, maximálně do 13 mmol/l. Při vyšších hodnotách glykémie je nejvhodnější pacienta přeobjednat na termín, kdy bude diabetes lépe kompenzován. Rychlá úprava glykémie krátkodobě působícím inzulinem je málo vhodná, protože je spojena s intenzivní akumulací ^{18}F -FDG ve svalech. Příjem tekutin není omezený do samotného vyšetření. Doporučováno je pít vodu či nesladkých nápojů, čímž je dosaženo rovnoměrné distribuce radiofarmaka v organismu. Dostatečná hydratace je žádoucí, neboť snižuje radiační zátěž a omezuje eventuální riziko poškození ledvin intravenózní jodovou látkou. K docílení správného kontrastu mezi střevem a okolními tkáněmi je 60-90 minut před vlastním CT vyšetřením podána kontrastní látka. Nejčastěji se jedná o perorální roztoky jodu, manitolu nebo baryové suspenze, k zobrazení tračníku lze kontrastní látku podat i transrektálně. ^{18}F -FDG je intravenózně aplikována 60 minut před PET/CT snímáním. Pacient potom setrvává v klidu k eliminaci zvýšené akumulace ^{18}F -FDG v kosterním svalstvu. Množství podané aktivity se pohybuje v rozmezí 300-400 MBq/70 kg hmotnosti, u dětí do 5 let je dávka 5-10 MBq/kg. Intravenózní aplikací jodové kontrastní látky těsně před vyšetřením je docíleno zlepšeného zobrazení cév a cévního zásobení fyziologických struktur i patologických lézí. Dosaženo je také lepšího rozlišení CT skenů a obrazy jsou lépe hodnotitelné. U vybraných rizikových skupin pacientů je aplikována neionická kontrastní látka nebo je CT fáze provedena bez nitrožilní aplikace kontrastní látky.

Samotné PET/CT vyšetření začíná realizací CT topogramu, poté je stanoven axiální rozsah CT fáze a počet PET sekvencí. Následuje provedení standardního CT vyšetření s intravenózně podanou kontrastní látkou a vyšetření je zakončeno PET zobrazením v sekvenčním režimu. Během snímání leží pacient nehybně na lůžku, které se posouvá skrze detekční prstenec v gantry přístroje. Celotělové vyšetření trvá 16-25 minut (závisí na aplikované aktivitě ^{18}F -FDG, výšce a hmotnosti pacienta). Vyšetřovací protokol se může lišit, některá pracoviště pro korekci dat nejprve provádějí „low dose“ CT, pokračují PET fází a nakonec plnohodnotné CT s intravenózní jodovou kontrastní látkou [107].

Obr. 2.2.6.1 Biograph 16 firmy Siemens. PET systém s kruhově uspořádanými lutecium oxyorthosilikátovými (LSO) krystaly a 3D režimem snímání, spirální CT s 16 řadami detektorů (umožňuje simultánní akvizici 16 řezů).



Vyšetřovací postup:

- informace pacienta, souhlas s vyšetřením
- kontrola hmotnosti
- kontrola hladiny glukózy v krvi
- perorální podání 1-2 l kontrastní látky (jodový roztok, manitol, sorbitol, baryum) 60-90 minut před vyšetřením
- aplikace radiofarmaka (^{18}F -FDG) i.v., aplikovaná aktivita 300-400 MBq dle hmotnosti, děti do 5 let 5-10 MBq/kg
- vyprázdnění močového měchýře
- aplikace jodové kontrastní látky i.v. těsně před vyšetřením
- akvizice v závislosti na indikaci za 60 minut po aplikaci radiofarmaka
- celotělové snímání CT a PET od proximální třetiny stehna po bazi lební v 3D módu s korekcí na samoabsorpci (doba akvizice 16-30 min.)
- hodnocení, archivace a distribuce nálezů



Obr. 2.2.6.2 Topogram (vlevo nahoře) a PET fáze vyšetření (vpravo nahoře).



Obr. 2.2.6.3. Dvoupístový přetlakový injektor jodové kontrastní látky, která je intravenózně aplikována těsně před PET/CT akvizicí.

Kontraindikace vyšetření:

- nesouhlas pacienta s vyšetřením
- gravidita (závisí na benefitu vyšetření při zhodnocení radiační zátěže)
- hmotnost nad 150 kg (nosnosti vyšetřovacího stolu)
- klaustrofobie
- deformace trupu a těla
- glykémie nad 13 mmol/l po korekci
- algický syndrom a nezvládnutelný motorický neklid

2.2.7 PET/CT v onkologii

Vedle nezpochybnitelného přínosu v rozlišení maligních a benigních lézí se hybridní zobrazování PET/CT uplatňuje v diagnostice neznámých primárních nádorů a možné diseminace onemocnění. Od roku 2001 bylo publikováno mnoho studií hodnotící výtěžnost PET/CT v onkologické diagnostice. Hany porovnával nálezy PET/CT a samotného PET u 53 nemocných s různým maligním onemocněním a dospěl ke zvýšení senzitivity, specificity a přesnosti z 90%, 93% a 91% k 98%, 99% a 98% ve prospěch PET/CT [110]. Ve studii Bar-Shaloma u 204 nemocných s 586 suspektními lézemi bylo provedeno separátně PET i CT. PET/CT poskytlo doplňující anatomické i funkční informace k těmto odděleným vyšetřením u 49% pacientů a u 30% lézí. Na základě PET/CT nálezů byla změněna taktika léčby u 14% nemocných [111]. Nanni a kol. vyšetřil 21 pacientů s metastatickým onemocněním při neznámém primárním nádoru. U všech bylo provedeno PET/CT, na základě kterého bylo u 57% (12 nemocných) nalezen skrytý primární nádor [108].

U řady malignit je metoda využívána ke zpřesnění stagingu i kontrole průběhu a úspěšnosti léčby. Dalším benefitem je schopnost záchytu neočekávaných incidentálních tumorů při vyšetření z jiných indikací, což v časných stádiích nemoci významně zlepšuje prognózu přežití. V retrospektivní studii Agressa a Coopera bylo vyšetřeno 1750 nemocných. U 53 pacientů byla zjištěna náhodná suspektní léze, která měla u 71 % z těchto nemocných maligní potenciál [109]. Pomocí PET/CT je také možno lokalizovat nejagresivnější části nádoru před biopsií. Z hlediska prognostické informace, vedle TNM stagingu a velikosti léze, je úroveň akumulace ¹⁸F-FDG nezávislým prognostickým faktorem, který koreluje s markery proliferace. Na základě kontrolních testů lze hodnotit reakci nádoru na léčbu (chemoterapie, radioterapie). Pokles akumulace ¹⁸F-FDG v nádorových buňkách svědčí pro efektivní terapii.

Čím větší je odstup PET/CT vyšetření od chemoterapie, tím vyšší je citlivost metody (doporučuje se alespoň dvoutýdenní odstup). Hodnocení v ozářené oblasti může být zhoršené po několik měsíců (vhodný je tříměsíční odstup PET/CT od radioterapie).

2.2.7.1 Karcinom pankreatu

Pro adenokarcinom pankreatu je typický hypermetabolismus glukózy, příčinou je velké množství transportérů glukózy a vysoká aktivita hexokinázy (113). Ložiska s vysokou akumulací ^{18}F -FDG bez anatomického korelátu na CT jsou vždy vysoce suspektní z malignity. Indikační kritéria jsou v současnosti rozšířeny i o diferenciální diagnostiku chronické pankreatitidy a karcinomu slinivky břišní. Chronická pankreatitida ve většině případů neakumuluje ve zvýšeném množství radiofarmakum, diagnostickým problémem však může být akutní exacerbace nebo akutní pankreatitida. K odlišení od karcinomu může být použito dynamického zobrazení. Zatímco při zánětu dochází během dvou hodin k poklesu konzumce ^{18}F -FDG, u karcinomu je situace opačná. V rámci primárního stagingu je metoda přesnější v určení lokálního růstu tumoru a ve zhodnocení vzdálených metastáz než v popisu postižení regionálních lymfatických uzlin. Metastázy vykazují vysoký stupeň metabolismu glukózy a jsou nejčastěji přítomné v játrech a na peritoneu. Vzhledem k detekčnímu prahu metody jsou ložiska menší než 5 mm jen obtížně zachytitelná. Regionální lymfatické uzliny jsou pozitivní v 40-65% případů. Tyto drobné infiltrované uzliny ale často unikají pozornosti. Recidiva tumoru v terénu pooperačních změn může být zastižena někdy jen pomocí PET/CT. Úspěšná adjuvantní onkologická léčba se projeví sníženou konzumpcí ^{18}F -FDG v parenchymu žlázy, při kompletní odpovědi je v obraze patrné fotopenické nekrotické ložisko [112].

2.2.7.2 Nádory hlavy a krku

PET/CT přináší doplňující informace o lokalizaci tumoru a infiltrovaných lymfatických uzlinách. Z výsledků nedávné studie University of Pittsburgh vyplývá, že PET/CT má větší senzitivitu i specifitu v diagnostice dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku než CT či PET samotné [114]. Může navíc zobrazit kontralaterální postižení, které nemusí být na CT detekovatelné a tímto způsobem přispět k větší radikalitě léčby bilaterální disekcí [103]. Bylo potvrzeno, že v restagingu a v záchytu relapsu onemocnění má hybridní PET/CT větší senzitivitu (88-100%) i specifitu (75-100%) než CT (senzitivita 38-90%, specifita 38-85%) [103,115].

2.2.7.3 Nádory štítné žlázy

Standardní staging zahrnuje ultrasonografii a scintigrafické techniky. Významné uplatnění nachází PET/CT u pacientů, u nichž pozitivní hladina thyreoglobulinu svědčí pro perzistenci tumoru a přitom scintigrafie radiojodem je negativní. PET/CT je přínosné také při určení rozsahu postižení u anaplastického karcinomu [116].

2.2.7.4 Karcinom jícnu

Pro spinocelulární karcinomy i adenokarcinomy je typický hypermetabolismus glukózy na podkladě zvýšené exprese Glut-1 [117]. PET/CT přispívá k validnímu stagingu zvláště posouzením přítomnosti vzdálených metastáz a zhodnocením stavu lymfatických uzlin. Akumulující drobné lymfatické uzliny menší než 10 mm, které dle CT nesvědčí pro nádorovou infiltraci, jsou vysoce suspektní a na základě tohoto nálezu musí být stadium choroby přehodnoceno na N1. Falešně negativní nálezy vyplývají z přítomnosti nádorů menších než 5 mm a také z lokalizace tumoru v oblasti gastroezofageální junkce, kde dochází k fyziologicky vyššímu vychytávání ^{18}F -FDG. Převažující mucinová složka v adenokarcinomu jícnu snižuje akumulaci radiofarmaka a může vést k mylné interpretaci nálezu [118]. Další z indikací PET/CT je zhodnocení efektu neadjuvantní radiochemoterapie. Při tzv. complete response dochází k úplné regresi nádorového ložiska v jícnu a je možné uvažovat o radikální ezofagektomii se zvýšením šance na vyléčení.

2.2.7.5 Kolorektální karcinom

Tračník vykazuje v určitých místech fyziologický hypermetabolismus glukózy. Jedná se o ileocekální oblast, vzestupnou část a anorektum. Diagnostické potíže může činit tumor v této oblasti. Floridní nespecifické střevní záněty mohou taktéž akumulovat ve zvýšeném množství ^{18}F -FDG. Obecně se kolorektální karcinom vyznačuje nápadně vysokou konzumpcí radiofarmaka. I když endoskopické metody jsou klíčové pro diagnózu nádorů kolorekta, PET/CT může odhalit synchronní tumory při nížce uloženém obturujícím tumoru, který znemožňuje kompletní koloskopické vyšetření. Metastázy, které nejsou zastiženy při jednofázovém CT, jsou ve většině případů úspěšně identifikovány při PET/CT zobrazení [103] a to i ve steatotickém terénu jater. Abdel-Nabi a kol. zjistil, že PET/CT je přínosnější v detekci jaterních metastáz než CT. Senzitivita a specificita PET/CT byla 88% a 100% proti 38% a 97% [119]. Výhody PET/CT v určení postižení regionálních perikolických a perirektálních uzlin oproti standardním metodám zatím nebyly jednoznačně prokázány [103, 118, 119]. Po resekčním výkonu nebo po radioterapii může být obtížné správně diferencovat

lokoregionální recidivu nemoci nebo reziduální nádorovou tkáň od pooperačních či postradiačních změn. PET/CT se ukázalo být velmi užitečným nástrojem v rozlišení těchto změn. Schiepers prokázal účinnost PET v rozpoznání jizevnatých změn od recidivujícího tumoru, senzitivita a specifická PET byla vyšší (93% a 97%) v porovnání proti CT (60% a 72%) [120]. PET/CT nabývá významu zejména při pátrání po rekurentních nádorech v dutině břišní a malé pánvi při nejasných nálezech u konvenčních zobrazovacích metod [118].

2.2.7.6 Karcinom plic

PET/CT pomáhá lépe diferencovat solitární benigní a maligní léze. Prakticky všechna ložiska větší než 10 mm bez zvýšené konzumpce ^{18}F -FDG lze považovat s vysokou pravděpodobností za nezhoubná. Výjimkou jsou tumory s nízkou metabolickou aktivitou jako karcinoid nebo bronchioalveolární karcinom [121]. Jako falešně pozitivní nálezy mohou být naopak hodnoceny pozánětlivé změny, postradiační pneumonitida a specifické granulomatózní záněty. Využití PET/CT se nabízí ve stagingu NSCLC, potenciál tkví zejména v záchytu časných stádií nemoci. Může být také užitečné v přesné lokalizaci patologického ložiska, zvláště pokud se v jeho blízkosti nachází tkáň s fyziologickým hypermetabolismem glukózy (srdce). Po podání neoadjuvantní terapie u primárně neresekabilních nádorů je pomocí PET/CT umožněn přesnější restaging. Nejdůležitějším aspektem v hodnocení účinnosti neoadjuvantní léčby je odlišení reziduálního nádoru od poléčebných anatomických změn. Na CT obrazech se mohou oba tyto procesy zdát zcela identické. Jizevnaté změny, fibróza a nekrózy nevyčytávají ve zvýšeném množství ^{18}F -FDG, a PET/CT se proto jeví jako metoda volby [103]. Senzitivita PET v diferenciaci tumoru od poléčebných plicních změn je 98-100% [122]. Pro zhodnocení metastáz mozku není PET/CT vhodné vzhledem k vysoké přirozené akumulaci glukózy v mozku. Naopak jaterní metastázy větší než 10 mm jsou velmi přesně identifikovatelné, biologická povaha léze může být tedy při nejasném nálezu běžných vyšetřovacích metod jasně definována. Kostní vzdálené metastázy jsou charakterizovány vysokou akumulací ^{18}F -FDG. Senzitivita PET/CT v jejich záchytu je větší než u scintigrafie s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP [121].

2.2.7.7 Karcinom prsu

Obecné doporučení pro zařazení PET/CT do algoritmu stagingu platí při pátrání po vzdálených metastázách. Pro určení T a N stadia choroby nemá v současné době metoda širší uplatnění pro omezenou výpovědní hodnotu. Svůj význam však nachází při rekurenci onemocnění, kdy v terénu pooperačních změn lze na základě PET/CT odlišit jizevnatou a

zánětlivou tkáň a takto recidivující nádor přesně lokalizovat. Léčebný efekt chemoterapie lze poměrně dobře sledovat. Při dobré odpovědi dochází ke zmenšení tumoru a poklesu intenzity metabolismu glukózy v nádorovém ložisku.

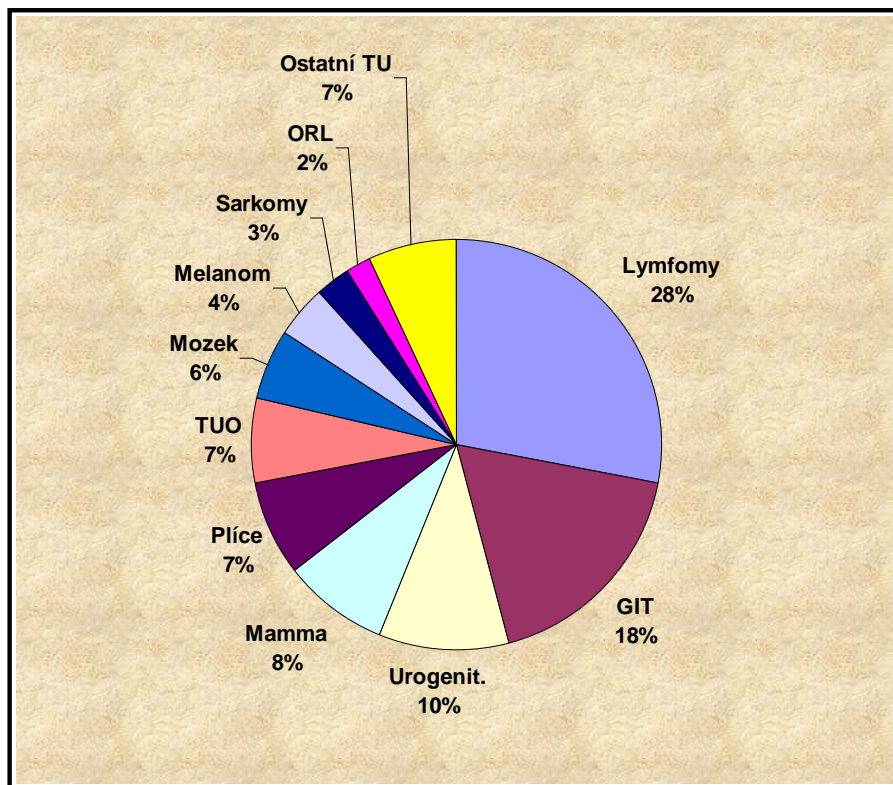
2.2.7.8 Lymfomy

Převážná většina lymfomů je charakterizována zvýšeným metabolismem glukózy. Hodgkinův lymfom akumuluje ve vysoké míře ^{18}F -FDG. V případě non-hodgkinských lymfomů je konzumpce radiofarmaka závislá na stupni diferenciacie tumoru. U pacientů s maligním lymfomem nachází PET i PET/CT uplatnění při stagingu, restagingu a při zhodnocení léčebné odpovědi [103]. Schaefer a kol. srovnával PET/CT a kontrastní CT v primárním stagingu. PET/CT mělo vyšší senzitivitu i specificitu (94%, 100%) v porovnání proti CT (88%, 50%) [123].

2.2.7.9 Maligní melanom

Melanom vykazuje velmi vysokou metabolickou aktivitu [124]. I když jsou primární kožní léze dobře detekovatelné pomocí PET/CT, zobrazovací metody se pro určení rozsahu primárního nádoru prakticky nepoužívají. Výjimku tvoří primární nádory v nezvyklé lokalizaci, např. v dutině nosní, na sliznici střeva a ve stěně jícnu. Mikrometastázy a ložiska menší než 5 mm není schopno PET/CT správně identifikovat, proto nemocní v časných stádiích maligního melanomu takto nebývají rutinně vyšetřováni. U pacientů ve stádiu III a IV je vysoká suspekce z přítomnosti vzdálených metastáz a měli by být v rámci stagingu rutinně podrobeni celotělovému PET/CT [103]. Prokázané metastázy maligního melanomu při neznámém primárním ložisku jsou další z indikací k provedení celotělového PET/CT.

Tab. 2.2.7.9.1 Spektrum indikací k provedení PET/CT.



3. Klinická část práce

3.1 Cíl práce:

Cílem práce je zhodnotit v prospektivní studii a na dostatečném počtu pacientů přínos PET/CT ke zpřesnění předoperačního stagingu karcinomu pankreatu. Konkrétně to znamená:

1. Ověření senzitivity, specificity a zhodnocení vlivu PET/CT na indikaci léčebných postupů a porovnání se zavedenými standardními metodami.
2. Určit vliv PET/CT na léčbu karcinomu pankreatu. Zde se jedná o zhodnocení poklesu neindikovaných chirurgických explorací.
3. Vymezení role PET/CT ve vyšetřovacím algoritmu u tumoru slinivky břišní.

3.2 Materiál a metody

Do prospektivní studie byli v období 1/2007-3/2009 zařazeni nemocní s ověřenou nebo suspektní lézí pankreatu, kteří byli vyšetřeni pomocí USG, CT, ERCP, EUS event. EUS FNAB. U všech bylo v rámci stagingu provedeno i celotělové ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření. Jestliže nebylo provedeno standardní kontrastní spirální CT, byly pro hodnocení použity hybridní CT skeny z PET/CT. Každý pacient zařazený do studie s vyšetřením souhlasil a podepsal informovaný souhlas. Studie byla schválena Etickou komisí LF UP v Olomouci.

Pacienti byli lační minimálně 6 hodin a před aplikací injekce ^{18}F -FDG byla změřena hladina glukózy v krvi. Nemocní s opakovanou hladinou glykémie $>13\text{mmol/l}$ nebyli vyšetřeni. Pokud glykémie nepřesahovala tuto hodnotu, bylo pacientům intravenózně podáno 400 MBq 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glukózy (^{18}F -FDG) (ÚJF a ÚJV, Řež u Prahy) na 70 kg hmotnosti pacienta s přepočtem aplikované aktivity na hmotnost aktuální (celkově rozmezí 370-555 MBq). Následně bylo podáno 1000 ml roztoku perorální kontrastní látky. Následně nemocní vleže odpočívali, myorelaxancia nebyla použita. Protokol vyžaduje vyprázdnění močového měchýře těsně před vyšetřením. Za 60 minut bylo v úvodu intravenózně podáno 100 ml neionické kontrastní jodové látky (Ultravist 370, Bayer Schering Pharma, Berlín) s použitím dvoupístového přetlakového injektoru Stellant (Medrad, USA) - průtok 3 ml/s s proplachem 50 ml fyziologického roztoku. Poté následovala akvizice CT a PET obrazů na přístroji Biograph 16 Hi-Rez firmy Siemens (Erlangen, Německo).

Iniciální kontrastní CT část byla provedena v portální fázi v rozsahu od baze lební po proximální třetinu stehů s použitím kolimace $16 \times 1,5$ mm, faktorem stoupání 1,5 a s expozičními hodnotami 120 kV a mA stanovenými systémem care dose 4D (140 mA pro referenčního pacienta). Data byla rekonstruována v šíři vrstvy 3 mm s rekonstrukčním algoritmem pro měkké tkáně. Nemocný během vyšetření normálně dýchá s komfortní fixací hlavy a s horními končetinami za hlavou. Ve stejné poloze pacienta proběhla následující akvizice PET obrazů kaudokraniálně v identickém rozsahu jako při CT. Většinou šlo o akvizici složenou z 7 pozic („beds“) doba akvizice jedné pozice trvala 3 minuty při hmotnosti pacienta do 70 kg (3,5 minuty při hmotnosti 70-95 kg a 4 minuty při hmotnosti nad 95 kg). Radiační dávka PET je asi 5 mSv, což je asi 40% dávky běžného diagnostického CT. PET data byla zpracována pomocí interaktivní AW-OSEM rekonstrukce (4 iterace, 8 subsetů, 5 mm Gaussův filtr, zoom 1, korekce na rozptyl) do matice 168x168 (voxel 4 mm). Transmisní

korekce na zeslabení záření gama byla provedena pomocí CT. Rekonstruovány byly korigované i nekorigované PET řezy.

Intenzita a akumulace ^{18}F -FDG byla hodnocena vizuálně a semikvantitativně se stanovením SUV (standartized uptake value). CT snímky byly nezávisle prohlédnuty a vyhodnoceny dvěma specializovanými radiology. PET obraz byl hodnocen lékařem se specializací v nukleární medicíně. Ani jeden z lékařů neznal klinická data, symptomy ani výsledky ostatních zobrazovacích metod u nemocného.

Interpretace definovala nález podle TNM klasifikace. PET/CT obrazy byly u operovaných nemocných následně porovnány s peroperačním nálezem a definitivní histologií jako referenčními standardy. U pacientů, kteří nebyli indikováni k chirurgickému výkonu (z důvodu benigní léze či pokročilého stadia nemoci), byla diagnóza potvrzena dlouhodobým výsledkem klinického follow-up.

Data byla analyzována pomocí statistického software STATISTICA verze 8.0 (StatSoft, Inc.). Výsledky jsou prezentovány jako medián, směrodatné odchylky a rozmezí hodnot. Jednotlivé parametry byly vyhodnoceny statisticky párovým T-testem s analýzou rozptylu. K porovnání diagnostické přesnosti metod byl použit test rovnosti dvou relativních podílů. Hodnota signifikance $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

3.3 Výsledky

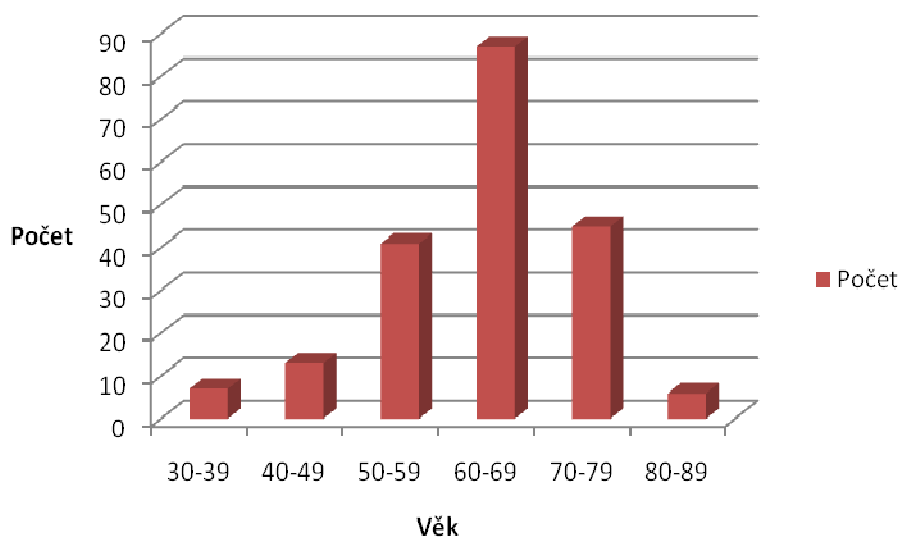
Předoperační PET/CT bylo provedeno u 195 pacientů. Charakteristika vyšetřovaných je uvedena v tabulce 3.3.1.

Střední věk nemocných byl 66,7 roku (32-88 let) a v sestavě bylo větší zastoupení mužů ($n=103$). Malignita byla následně potvrzena u 153 nemocných. Z celkového počtu nebylo 114 nemocných indikováno k operaci. Z toho u 42 pacientů se jednalo o benigní onemocnění a 72 nemocných nebylo vhodných k chirurgické léčbě z důvodu pokročilého lokálního nálezu (T4) nebo generalizace nemoci (M1). Z 81 operovaných podstoupilo radikální resekci 51 nemocných, u zbývajících ($n=30$) byla provedena pouze explorace nebo paliativní výkon.

Tab. 3.3.1 Charakteristika nemocných. Ve většině případů se jednalo o zhoubné onemocnění s mírnou převahou u mužů.

Pacienti	195
muži	103 (53 %)
ženy	92 (47 %)
Věk	66,7 (32-88) let
Histologická verifikace	128 (66 %)
resekce, peroperační biopsie	81 (42 %)
EUS FNAB	47 (24 %)
Maligní léze	153 (78 %)
Benigní léze	42 (22 %)
Lokalizace	
hlava	157 (81 %)
tělo	19 (10 %)
kauda	8 (4 %)
multifokálně	11 (6 %)

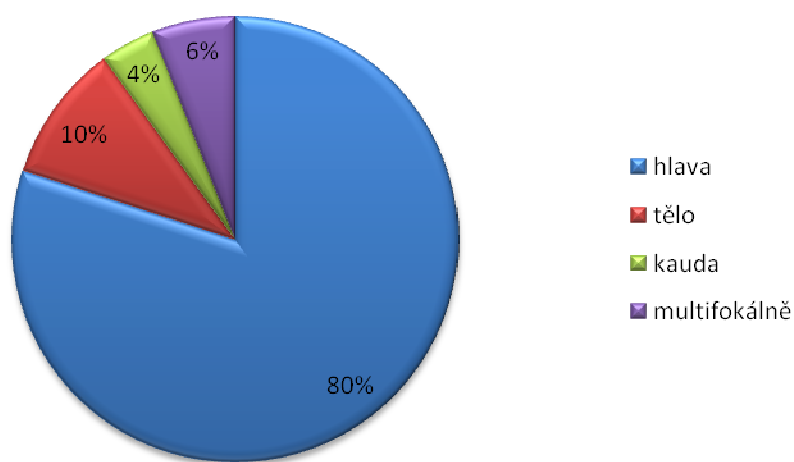
Tab. 3.3.2 Věkový profil pacientů. Nejvíce pankreatických lézí bylo diagnostikováno v 7. deцениu.



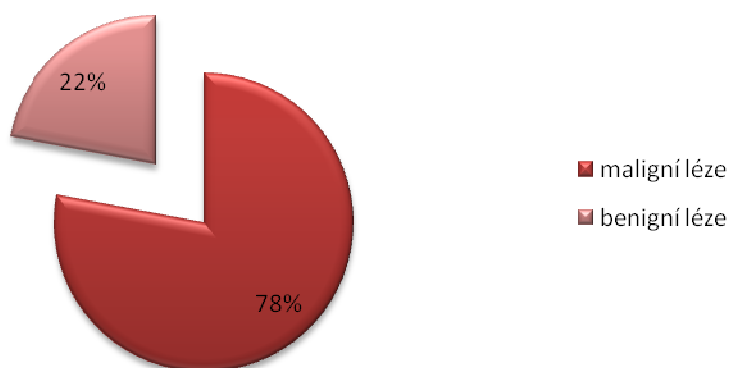
Nejvíce lézí (n=157) bylo lokalizovaných v hlavě pankreatu. Zastoupení ložisek v těle (n=19) a v kaudě (n=8) bylo výrazně nižší. Vícečetná ložiska v parenchymu pankreatu byla zaznamenána u 11 nemocných. Na základě histopatologického popisu byla definitivní diagnóza stanovena u 128 nemocných. Resekcí nebo peroperační biopsií byla získána v 81

případech, u 47 pacientů byla biopsie odebrána pomocí EUS-FNAB. Pacienti, u kterých diagnóza nebyla potvrzena histologicky (n=67), byli dispenzarizováni a v pravidelných intervalech klinicky kontrolováni. Opakovaně byly využity zobrazovací techniky (USG, CT, PET/CT, EUS) a monitoring laboratorních hodnot (hladiny onkomarkerů). Průměrná doba sledování byla u této skupiny nemocných 17 měsíců (5-20 měsíců).

Tab. 3.3.3 Lokalizace pankreatických lézí.



Tab. 3.3.4 Podíl maligních a benigních ložisek pankreatu. Zhoubné nádory tvořily většinu.



Spektrum provedených předoperačních vyšetření bylo poměrně nejednotné, neboť mnoho pacientů bylo na naši kliniku odesláno z jiných pracovišť. Tabulka 3.3.5 ukazuje, že zatímco v roce 2007 nejvíce nemocných podstoupilo před výkonem CT a ERCP, v následujících letech vzrůstá počet nemocných vyšetřených pomocí EUS a PET/CT. Také kombinace jednotlivých zobrazovacích modalit se lišily (Tab. 3.3.6).

Tab. 3.3.5 Spektrum provedených vyšetřovacích metod u nemocných s PET/CT indikovaných k operační revizi (n=81).

rok	2007	2008	2009
PET/CT celkem 81	25	29	27
ERCP celkem 64	24	22	18
CT celkem 73	25	24	24
EUS celkem 51	12	17	22
USG celkem 81	25	29	27

Tab. 3.3.6 Kombinace jednotlivých vyšetřovacích metod u operovaných (n=81).

	USG, ERCP EUS, CT PET/CT	USG, ERCP EUS PET/CT	USG, ERCP CT PET/CT	USG, CT EUS PET/CT	USG, CT PET/CT	USG, EUS PET/CT
2007	12	0	12	0	1	0
2008	10	2	10	2	2	3
2009	13	1	4	6	1	2

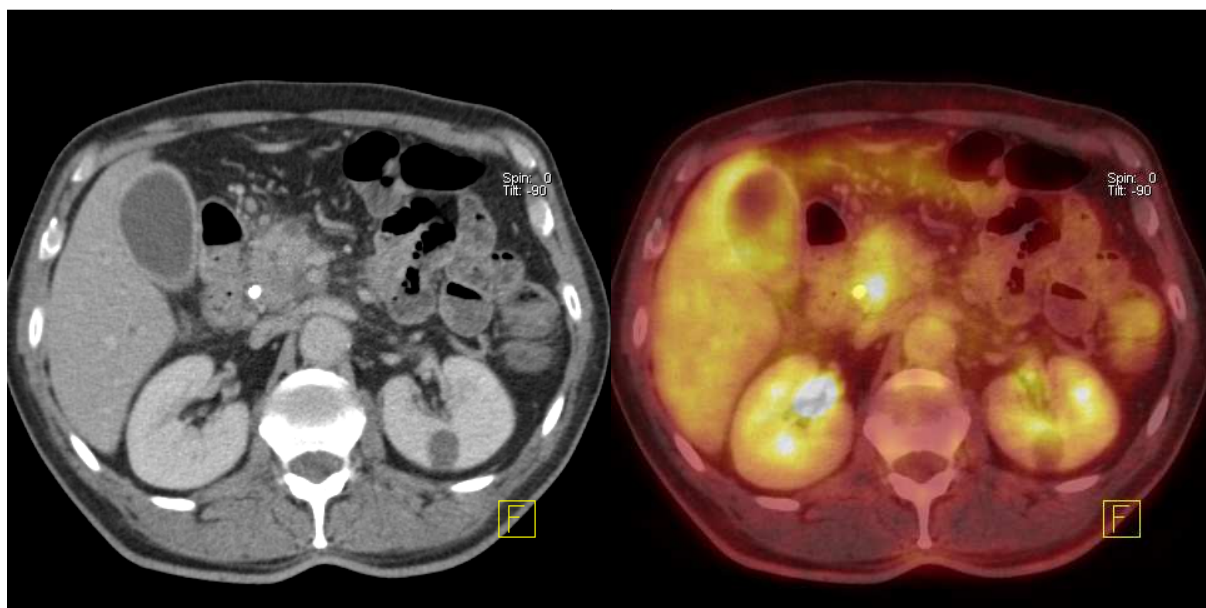
3.3.1 PET/CT v detekci primárního maligního tumoru

Definice maligní či benigní léze je nejdůležitějším krokem ve vyšetřovacím algoritmu, protože většina nezhoubných lézí nevyžaduje chirurgické řešení. Jedním z našich primárních cílů bylo zhodnotit postavení PET/CT v záchytu primární patologické masy. PET/CT správně potvrdilo či vyloučilo primární maligní tumor u 179 ze 195 nemocných (91,8%). Senzitivita PET/CT v detekci primárního tumoru byla 92,2% (95% CI, 86,7-95,9%) a specificita 90,5% (95% CI, 77,4-97,3%) s diagnostickou přesností 91,8% (95% CI, 87,0-95,2%), likelihood ratio pozitivního testu LR+ 9,67 (95% CI, 4,59-23,18) a likelihood ratio negativního testu LR- 0,087 (95% CI, 0,066-0,131). Falešně negativní nález byl prokázán ve 12 případech, kdy u téměř všech těchto nemocných se jednalo o malé nádory menší než 1 cm v průměru. Ve 4 případech došlo k falešně pozitivnímu zhodnocení, třikrát se jednalo ložiska chronické pankreatitidy a jedenkrát o cystadenom. Pozitivní a negativní prediktivní hodnota testu byla 97,2% (CI 95%, 93,1-99,2%), respektive 76,0% (CI 95%, 61,8-86,9%).

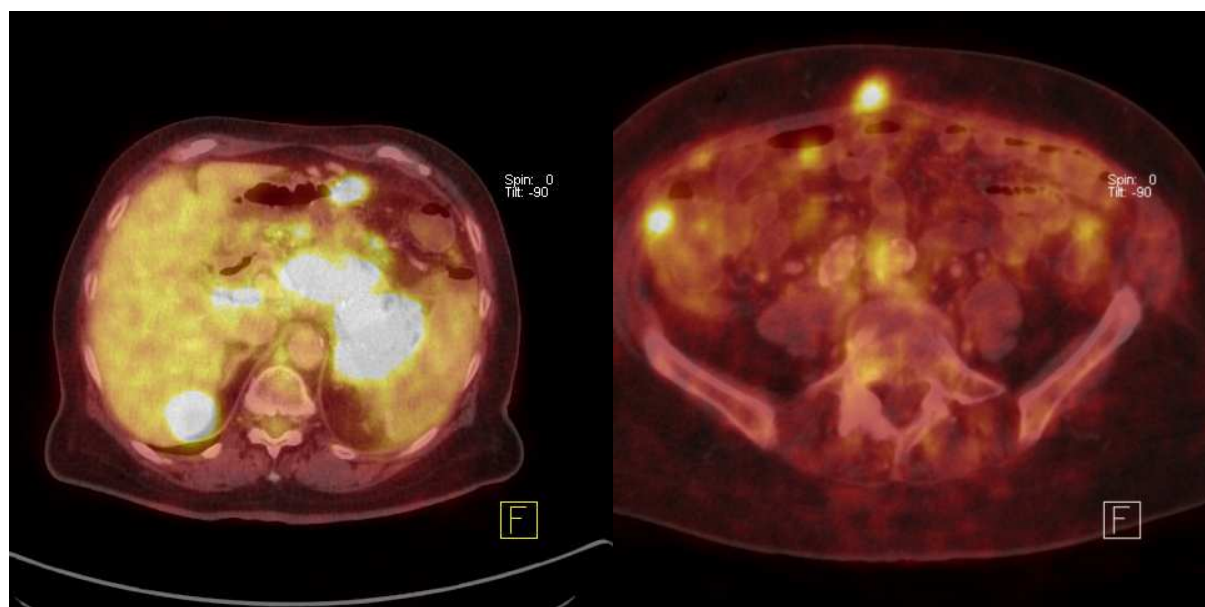
Tab. 3.3.1.1 PET/CT v evaluaci primárního tumoru.

		karcinom	
		negativní	pozitivní
PET/CT	negativní	38	12
	pozitivní	4	141
		<i>specificita 90,5%</i>	<i>senzitivita 92,2%</i>

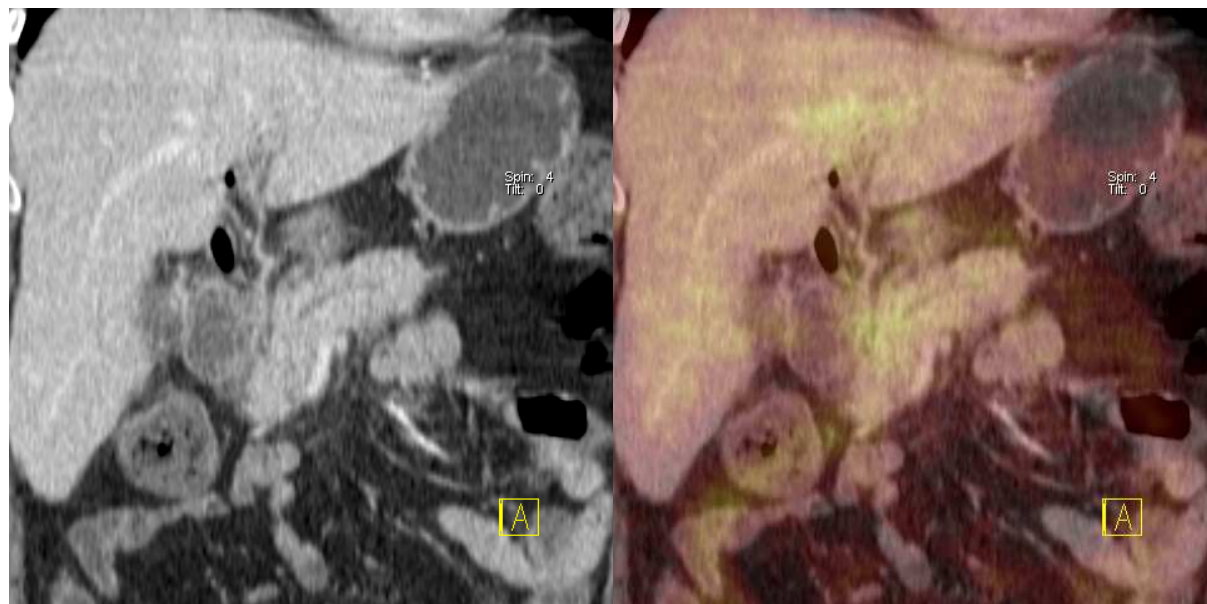
Obr. 3.3.1.2 Radikálně resekovatelný karcinom hlavy pankreatu. Provedena proximální pankreatoduodenektomie, definitivní staging pT2N0M0.



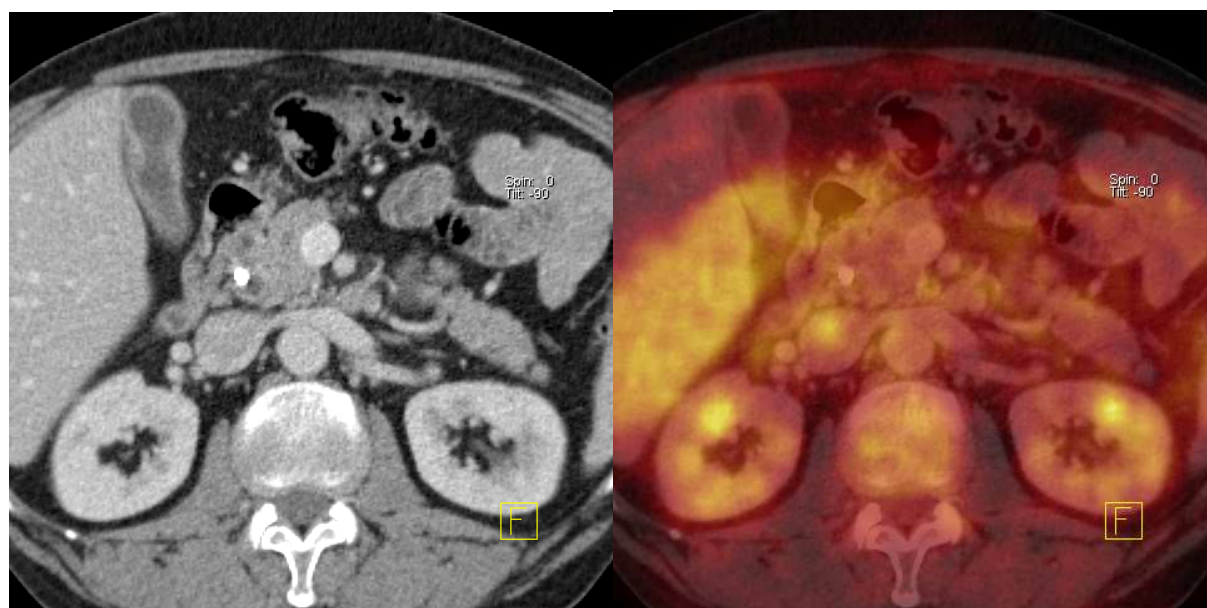
Obr. 3.3.1.3 Lokálně pokročilý karcinom kaudy pankreatu s mnohočetnými metastázami jater a peritonea, bioptická verifikace z peritonea, staging pT4N1M1.



Obr. 3.3.1.4 Chronická pankreatitida. Zvětšená hlava pankreatu v CT fázi, ale bez funkčního korelátu v PET fázi. Provedena biopsie hlavy pankreatu a choledochoduodenoanastomóza. Histologicky potvrzen chronický zánět.



Obr. 3.3.1.5 Falešná negativita T a N stagingu. Tumor hlavy pankreatu a pozitivní regionální lymfatické uzliny nebyly pomocí PET/CT detekovány. U nemocného byla provedena proximální pankreatoduodenektomie, definitivní staging pT2N1M0.



3.3.2 PET/CT v detekci regionálních lymfatických uzlin

Maligní postižení regionálních lymfatických uzlin (pN+) bylo přítomno u 52,9% (n=27) z 51 nemocných, kteří podstoupili radikální resekci pankreatu. Tyto lymfatické uzliny byly pomocí PET/CT správně zachyceny pouze v 14 případech. U 13 nemocných byl nálezn podhodnocen a interpretován jako falešně negativní, naopak 10 pacientů se stagingem pN0 bylo klasifikováno falešně pozitivně. Senzitivita vyšetření byla 51,9% (95% CI, 32,0-71,3%), specificita 58,3% (95% CI, 36,6-77,9%). Diagnostická přesnost byla nízká, t.j. 54,9% (95% CI, 40,3-68,9%), likelihood ratio pozitivního testu LR+ 1,24 (95% CI, 0,698-2,226) a likelihood ratio negativního testu LR- 0,825 (95% CI, 0,503-1,384). Důvodem nízkých hodnot senzitivity, specificity a přesnosti je detekční práh metody, udávaný dle literatury kolem 5 mm, a také lokální zánětlivé změny lymfatických uzlin v okolí pankreatu. Pozitivní prediktivní hodnota byla 58,3% (95% CI, 36,6-77,9%) a negativní prediktivní hodnota 51,9% (95% CI, 32,0-71,3%).

Tab. 3.3.2.1 PET/CT v evaluaci regionálních uzlin.

		lymfatické uzliny	
		negativní	pozitivní
PET/CT	negativní	14	13
	pozitivní	10	14
		<i>specificita 58,3%</i>	<i>senzitivita 51,9%</i>

3.3.3 PET/CT v detekci vzdálených metastáz

Přítomnost vzdálených metastáz je kontraindikací potenciálně kurativní resekce. Téměř u poloviny nemocných, kteří jsou vhodní k radikálnímu operačnímu výkonu, je peroperačně zjištěna generalizace choroby. Schopnost spirálního kontrastního CT zachytit metastázy karcinomu pankreatu větší než 1 cm dosahuje dle různých autorů 92-97%, u lézí menších než 1 cm však senzitivita CT prudce klesá k 41-58%. Vzhledem k tomu, že u karcinomu pankreatu jde nejčastěji o drobnoložiskové metastatické postižení (játra,

peritoneum), je standardní staging často velmi nepřesný a nemocní podstupují zbytečnou operační zátěž.

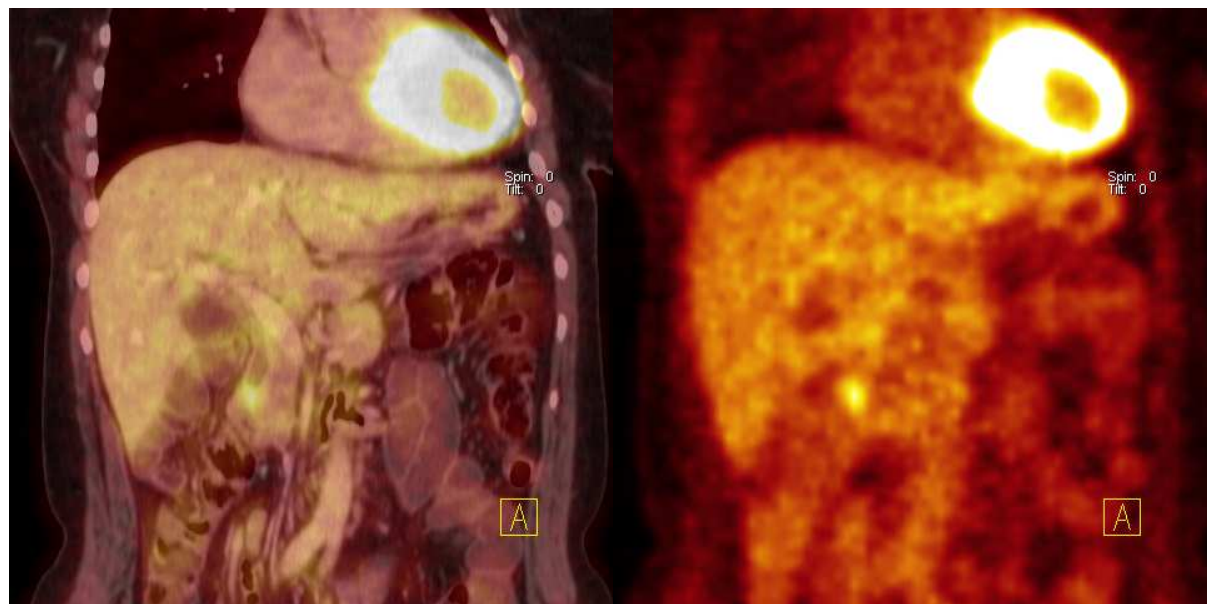
U 64 nemocných byla choroba ve stádiu generalizace. Metastázy se vyskytovaly nejčastěji v játrech, převážně byly mnohočetné (n=48). Dále byly identifikovány metastázy peritonea (n=12), plic a mediastina (n=9), omenta (n=4), skeletu (n=3), nadledviny (n=2) a štítné žlázy (n=1).

Správný výsledek, pozitivní či negativní, podalo PET/CT ve 140 případech (91,5%). Standardním stagingem byly vzdálené metastázy zjištěny u 39 nemocných. Senzitivita běžného stagingu byla 60,9% a specificita 93,8%. PET/CT zachytilo vzdálené metastázy u 53 nemocných, z toho u 12 pacientů nebyly tyto metastázy detekovány žádnými jinými modalitami (18,8%). PET/CT zlepšilo detekci vzdálených metastáz v porovnání se standardním stagingem o 21,9% (82,8% versus 60,9%). Senzitivita PET/CT byla v našem souboru 82,8% (95% CI, 71,3-91,1%), specificita dosáhla 97,8% (95% CI, 92,1-99,7%) a diagnostická přesnost 91,5% (95% CI, 85,9-95,4%). Falešně negativní nález byl popsán v 11 případech, u 8 nemocných se jednalo o nepoznané jaterní metastázy a ve 3 případech nebyla zachycena karcinomatóza peritonea. U 2 nemocných byla na základě PET/CT chybně posouzena přítomnost jaterní metastázy, v obou těchto případech se jednalo o nezhoubný hamartom jater. Pozitivní a negativní prediktivní hodnota testu byla 96,4% (95% CI, 87,5-99,6%), resp. 88,8% (95% CI, 80,8-94,3%), likelihood ratio pozitivního testu LR+ 36,8 (95% CI, 11,9-132,4) a likelihood ratio negativního testu LR- 0,176 (95% CI, 0,151-0,246). PET/CT zlepšilo detekci vzdálených metastáz v porovnání se standardním stagingem o 21,9% (82,8% versus 60,9%).

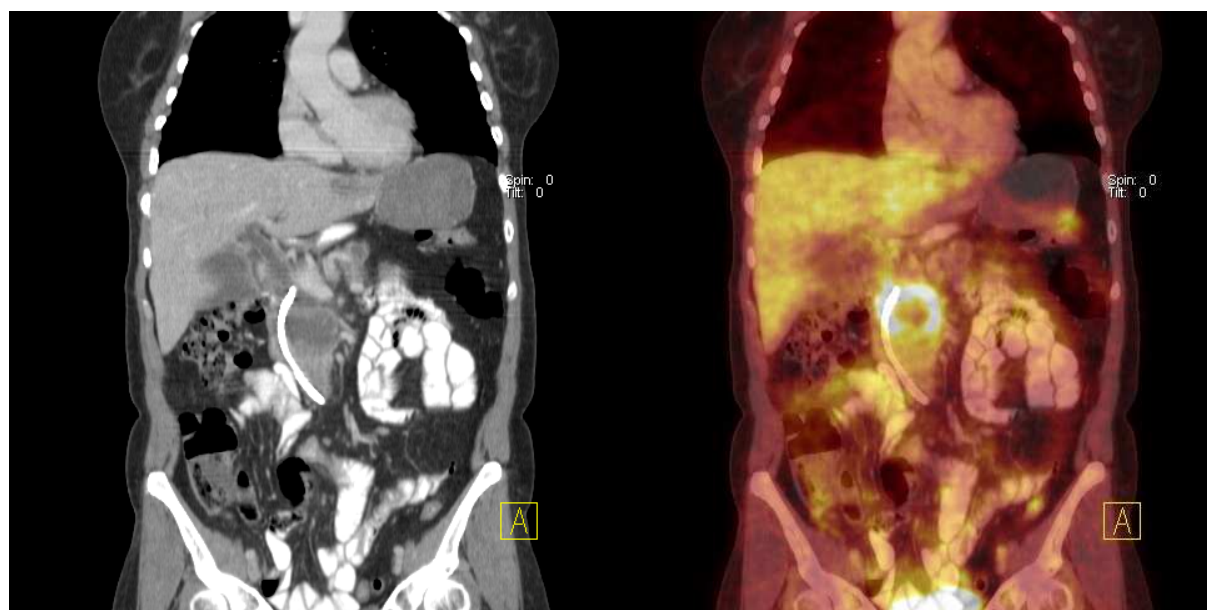
Tab. 3.3.3.1 PET/CT v evaluaci vzdálených metastáz.

		metastázy karcinomu	
		negativní	pozitivní
PET/CT	negativní	87	11
	pozitivní	2	53
		<i>specificita 97,8%</i>	<i>senzitivita 82,8%</i>

Obr. 3.3.3.2 Falešná pozitivita M stagingu. Nesprávná interpretace solitérní metastázy maligního ampulomu v játrech na základě PET/CT. Peroperačně byla vyloučena generalizace (hamartom jater) a provedena proximální pankreatoduodenektomie. Definitivní staging pT2N0M0.



Obr. 3.3.3.3 Falešná negativita M stagingu. Dle CT i PET/CT správná interpretace tumoru hlavy pankreatu, ani jedna metoda nezobrazila drobné mnohočetné metastázy jater. Provedena biopsie pankreatu a jater, paliativní choledochoduodenoanaastomóza a gastroenteroanastomóza. Definitivní staging pT3NXM1.



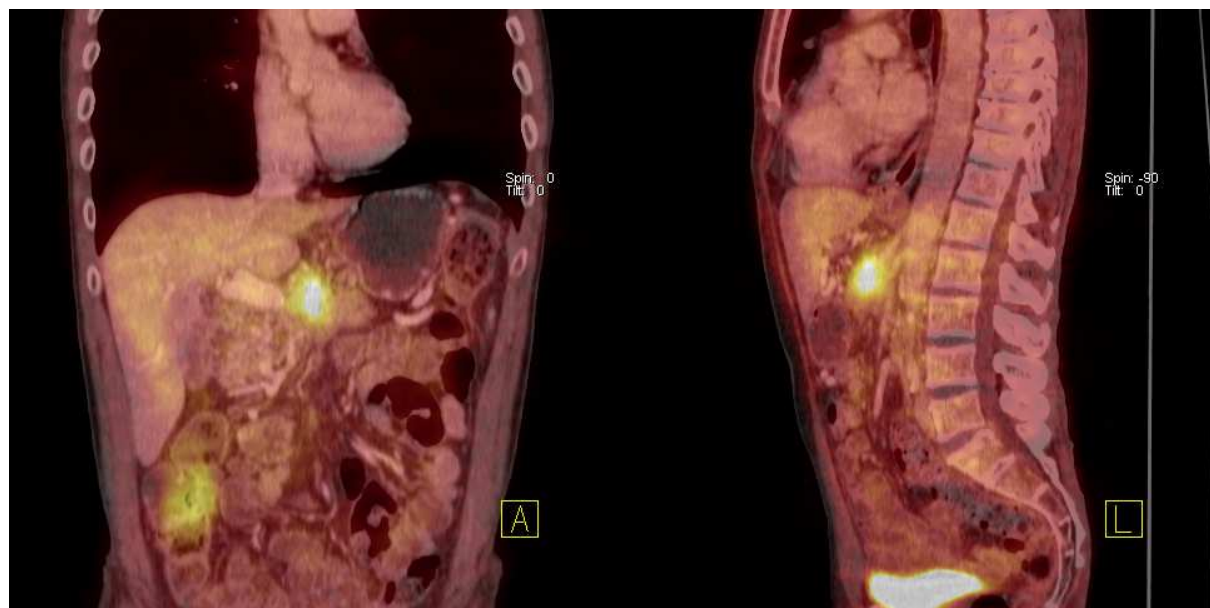
Tab. 3.3.3.4 Souhrnná tabulka sledovaných statistických parametrů v našem souboru pacientů v rámci TNM klasifikace (95% interval spolehlivosti).

<i>PET/CT</i>	<i>tumor</i>	<i>lymfatické uzliny</i>	<i>metastázy</i>
senzitivita	92,2% (86,7%-95,9%)	51,9% (32,0%-71,3%)	82,8% (71,3%-91,1%)
specifická	90,5% (77,4%-97,3%)	58,3% (36,6%-77,9%)	97,8% (92,1%-99,7%)
přesnost	91,8% (87,0%-95,2%)	54,9% (40,3%-68,9%)	91,5% (85,9%-95,4%)
PPV	97,2% (93,1%-99,2%)	58,3% (36,6%-77,9%)	96,4% (87,5%-99,6%)
NPV	76,0% (61,8%-86,9%)	51,9% (32,0%-71,3%)	88,8% (80,8%-94,3%)
LR+	9,67 (4,59-23,18)	1,24 (0,698-2,226)	36,8 (11,9-132,4)
LR-	0,087 (0,066-0,131)	0,825 (0,503-1,384)	0,176 (0,151-0,246)

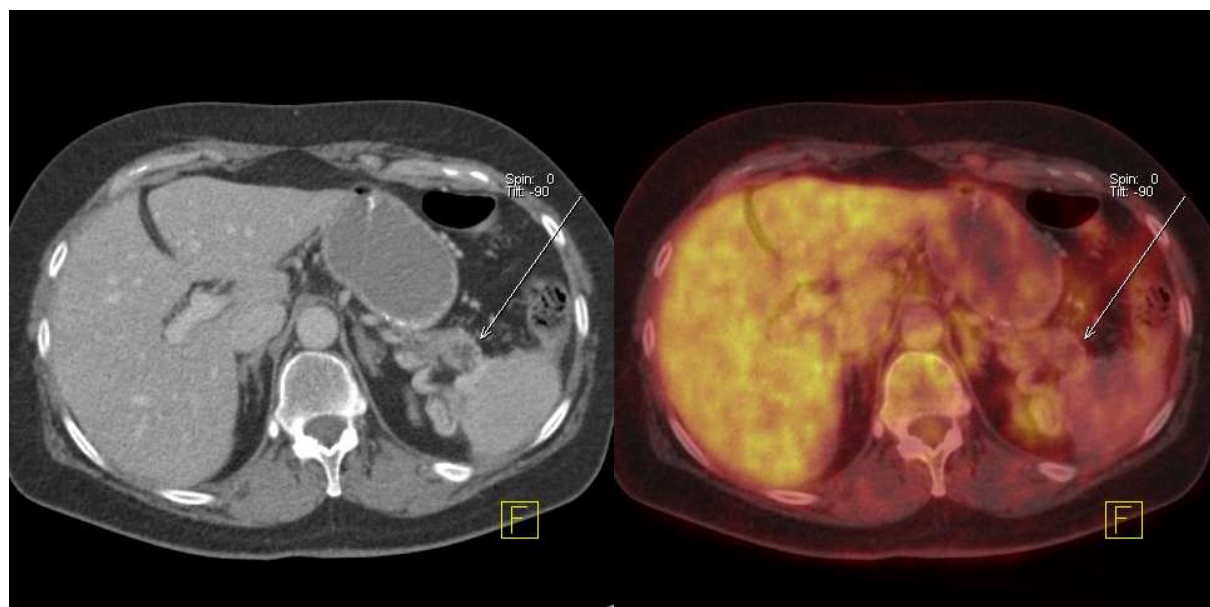
3.3.4 PET/CT v určení resekability

Z celkového počtu 81 operovaných byla na podkladě PET/CT u 24 pacientů chybně stanovena klasifikace T a M stadia v porovnání s peroperačním nálezem. Z toho v 11 případech bylo nesprávně určeno potenciálně resekabilní onemocnění (T1-3). Lokálně inoperabilní tumor znemožňující radikální výkon (T4) se u této skupiny nemocných zjistil až během operace. U 13 nemocných bylo dle PET/CT nepřesně interpretováno M postižení, v 11 případech metoda selhala v záchytu vzdálených metastáz a dvakrát byly zaměněny benigní jaterní léze za maligní.

Obr. 3.3.4.1 V rámci předoperačního stagingu dle PET/CT resekabilní tumor hlavy pankreatu. Peroperačně nález neodstranitelného nádoru s invazí do retroperitonea (T4).



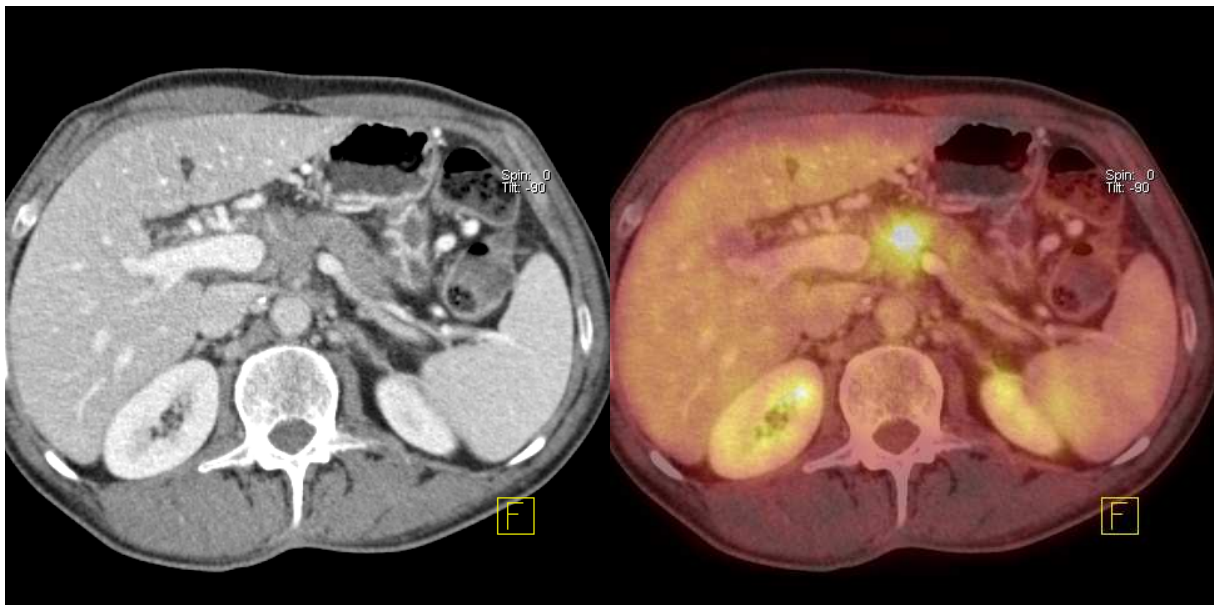
Obr. 3.3.4.2 Správná interpretace benigního cystadenomu kaudy. Na CT i PET/CT patrná patologická léze bez zvýšené konzumpce ¹⁸F-FDG. Pro výraznou klinickou symptomatologii byla provedena distální pankreatektomie.



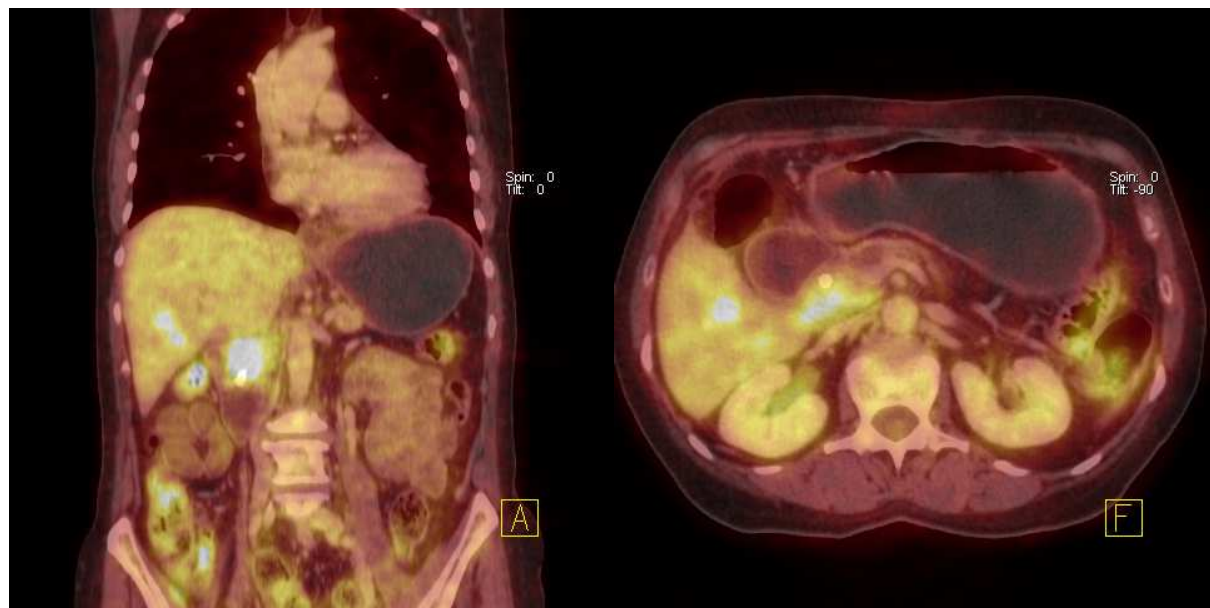
3.3.5 Dopad PET/CT na taktiku léčby

Malignita byla na základě standardních metod a PET/CT vyloučena u 42 nemocných se suspektní pankreatickou lézí a tito pacienti nebyli indikováni k operaci. V 28 případech se prokázala ložiska chronické pankreatitidy, u 11 nemocných byly přítomny pseudocysty pankreatu a u 3 pacientů byl diagnostikován benigní cystadenom pankreatu. S použitím běžných zobrazovacích technik bylo stanoveno resekabilní stádium u 96 nemocných. Z těchto kandidátů resekce byl u 15 nemocných (15,6%) operační výkon kontraindikován výhradně na základě PET/CT nálezu. Lokální inoperabilita s rozsáhlou invazí do cévních struktur (n=3) nebo přítomnost vzdálených metastáz nebyla validně zjištěna standardním stagingem (n=12). Všichni tito nemocní byli léčeni systémovou paliativní chemoterapií.

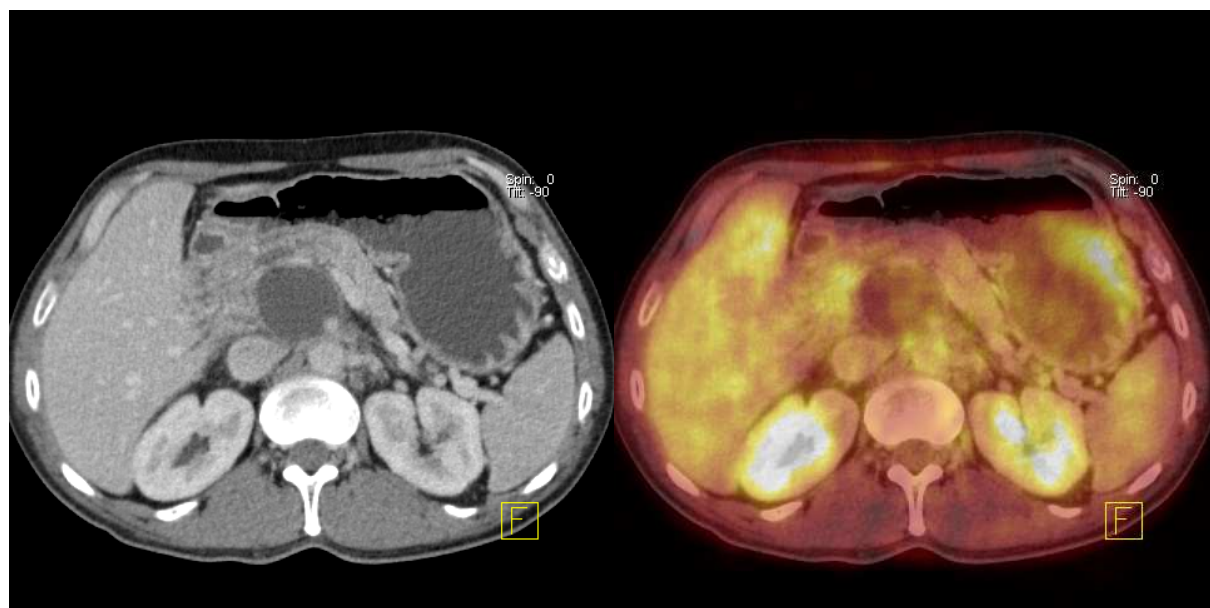
Obr. 3.3.5.1 Lokálně inoperabilní karcinom hlavy pankreatu s prorůstáním v. portae a horního mezenterického cévního svazku. Staging T4NXM0. Bez operačního řešení, indikována paliativní chemoterapie.



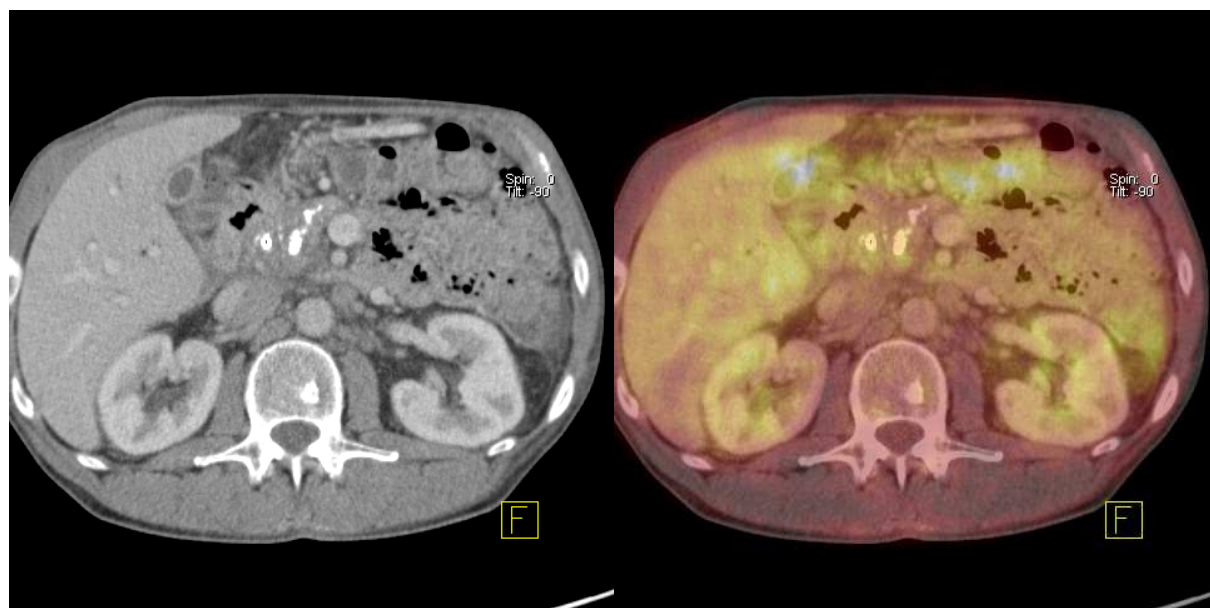
Obr. 3.3.5.2 Generalizovaný karcinom hlavy pankreatu s jaterními metastázami v segmentu 6. Staging T3-4,NX,M1. Bez operačního řešení, indikována paliativní chemoterapie.



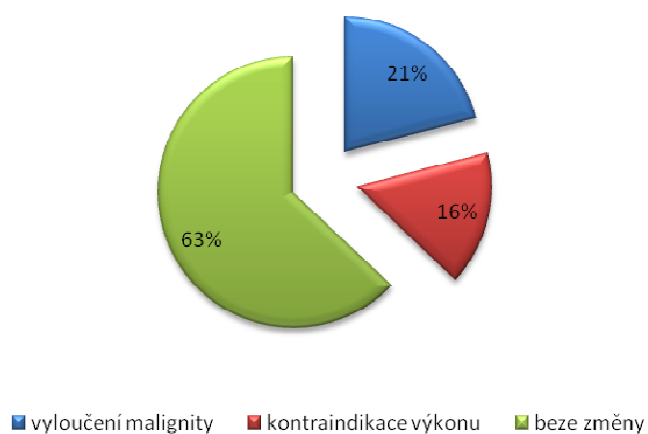
Obr. 3.3.5.3 Pseudocysta pankreatu bez funkčního korelátu na PET/CT. Ve stěně pseudocysty ani v okolí nedochází ke zvýšenému vychytávání ^{18}F -FDG. Založena pseudocystoduodenoanastomóza sec. Kerschner. Histologicky ověřena pseudocysta a chronický zánět.



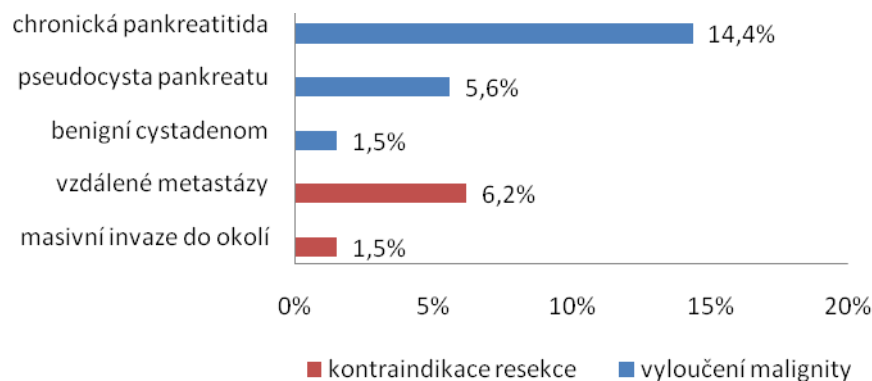
Obr. 3.3.5.4 Chronická pankreatitida. Pacient vyšetřován pro nespecifické bolesti břicha. Dle CT zvětšená hlava slinivky břišní bez zvýšené konzumpce radiofarmaka svědčící pro viabilní nádorovou tkáň. Bez indikace chirurgické léčby, nemocný dispenzarizován.



Tab. 3.3.5.5 Dopad PET/CT na taktiku léčby.



Tab. 3.3.5.6 Strategie léčby byla změněna u 57 ze 195 nemocných. Benigní ložiska byla správně diagnostikována také pomocí standardních metod, okultní maligní léze detekovalo pouze PET/CT.



3.3.6 Vedlejší nálezy

U dvou pacientů s benigními lézemi pankreatu bylo neočekávaně zjištěno jiné maligní onemocnění, konkrétně to byl karcinom plic a močového měchýře. V případě nemocného s nádorem slinivky břišní PET/CT současně rozpoznalo incidentální tumor ledviny. U jiného pacienta s karcinomem pankreatu byla zachycena retroperitoneální lymfadenopatie v rámci sarkoidózy. V tomto případě byly postižené lymfatické uzliny zřejmé na PET/CT primárně mylně hodnoceny jako falešně pozitivní metastázy, přestože u pacienta byla prokazována zvýšená utilizace glukózy i v lymfatických uzlinách mediastina.

4. Diskuze

Cílem předoperačního stagingu je odhad resekability. V případě karcinomu pankreatu to znamená zhodnocení lokálního růstu nádoru a vyloučení vzdálených metastáz [8]. U 30-50% pacientů, kteří jsou předoperačně vyšetřeni standardními metodami, se inoperabilita zjistí až během výkonu. Ultrasonografie a multidetektorové CT jsou obvykle iniciálními metodami ve vyšetřovacím algoritmu a jsou v některých případech dostačující k určení resekability. Hraničních případů je však většina, jsou doplňována další vyšetření jako ERCP, MRI, EUS, PET a nemocný je nezdědka indikován k chirurgické revizi primárně nesprávně či pozdě ve fázi generalizace nemoci.

Základním úkolem tedy zůstává co nejrychleji vybrat pacienty vhodné k radikálnímu chirurgickému výkonu a ušetřit zbytečné explorační ty nemocné, kteří nemohou mít z operace žádný prospěch. U nemocných v pokročilých stádiích onemocnění má i pouhá explorativní laparotomie až 25% morbiditu.

V poslední době bylo publikováno několik prací prokazujících důležitost PET/CT v diagnostice karcinomu pankreatu. Všechny zdůrazňují zlepšení výběru potenciálně operabilních nemocných a taktéž ekonomické úspory [6,9,12]. Dále bylo prokázáno, že pouze na základě doplňujícího PET/CT vyšetření je změněna taktika léčby u 11-17% pacientů [6,7,8,10]. Bylo také navrženo, že PET/CT by mohlo být zvažováno za metodu první, případně jediné volby u nádoru pankreatu, ale toto musí být potvrzeno v dalších studiích [11].

Senzitivita PET/CT v detekci primárního tumoru je dle různých autorů 89-96%, specificita se pohybuje mezi 82-100% [4,6,8,13,14]. Současně hodnocená senzitivita pro N a M staging je 61-100% a specificita pro N a M staging 67-100% [15]. PET/CT je hybridní kombinací PET a CT, detekční práh PET i CT tedy zůstávají stejné jako pro samotné jednotlivé modality. Hlavní výhodou PET/CT je současná dostupnost funkčních i anatomických informací v jedné době, což usnadňuje optimální fúzi obou zobrazovacích technik. Pouze zdokonalením této fúze, mohou být FDG-pozitivní nálezy, např. vzdálené a regionální lymfatické metastázy, správně rozpoznány [6].

V recentní prospektivní práci Heinricha a kol. [6] byl hodnocen přínos PET/CT v managementu resekabilního karcinomu pankreatu. Vyšetřeno bylo 59 nemocných s benigními i maligními lézemi, u převážné většiny nemocných se však jednalo o adenokarcinom. Senzitivita PET/CT v detekci primární léze dosahovala 89% a změna taktiky léčby byla zaznamenána u 16% nemocných. Nicméně tato studie měla heterogenních populaci

a malý počet pacientů. Strobel a kol. [4] u 50 pacientů s nádorem pankreatu doplnil PET/CT. Senzitivita v záchytu tumoru byla 96% se specificitou 82%. Jaterní metastázy byly přítomné u 11 nemocných, PET/CT zachytilo tyto metastázy u 9 pacientů (senzitivita 82%, specificita 97%). U jednoho nemocného byly zachyceny jaterní metastázy pouze díky PET/CT. Z této práce také vyplývá fakt, že s kvalitnější CT fází při PET/CT se zvyšuje specificita tohoto vyšetření. Přesnějším zhodnocením patologických ložisek se zvýšenou akumulací ¹⁸F-FDG pomocí takového CT se snižuje počet falešně pozitivních hybridních PET/CT nálezů. Autoři také PET/CT navrhuji jako „1-stop-shop“ modalitu u suspektní pankreatické léze. V práci Kauhanena a kol. [127] byla diagnostická přesnost záchytu primárního tumoru karcinomu 76% pomocí MDCT a 79% při využití MRI. Senzitivita detekce postižených lymfatických uzlin pomocí MDCT byla 30%. Senzitivita MDCT v průkazu vzdálených metastáz byla 38%. Na základě provedení PET/CT byl změněn léčebný postup u 26% pacientů.

Casneuf [128] hodnotil přesnost MDCT a PET při záchytu primárního nádoru u 32 nemocných. Dosáhl diagnostické přesnosti 88,2% při použití MDCT oproti přesnosti 82,3% samotného PET. Přesnost v určení vzdálených metastáz byla 83,8% proti 79,4% ve prospěch MDCT. Autor nadále doporučuje MDCT za základní zobrazovací techniku pro diagnostiku i staging karcinomu pankreatu. Pouze málo prací porovnávalo EUS a MDCT. DeWitt [129] považuje EUS za nadřazenější proti MDCT při T stagingu (senzitivita 98% versus 86%, diagnostická přesnost 67% versus 41%), ale se stejnou výtěžností pro N staging (přesnost 44% versus 47%). Ze studií Farmy a Kitajimy [8,125] vyplývá, že přímé zhodnocení fúze PET a plnohodnotného diagnostického CT u tumorů pankreatu poskytuje přesnější výsledky než samostatné zhodnocení obou těchto metod.

Náš soubor pacientů byl rozsáhlejší než v dosud publikovaných studiích. Ve spektru provedených konvenčních vyšetřovacích metod u každého pacienta panovala určitá nejednotnost (viz Tab. 3.3.5 a Tab. 3.3.6). Příčinou jsou rozdílné diagnostické zvyklosti jednotlivých pracovišť, ze kterých byli nemocní odesíláni na naši kliniku a také různá dostupnost stagingových metod. K zamezení možné časové prodlevy jsme doplnili co nejrychleji PET/CT a v případě potenciálně resekovatelného stádia tumoru slinivky břišní indikovali operační revizi. Při srovnání našich výsledků s dosud publikovanými studiiemi z posledních 10 let je v popředí jistý nesoulad jednotlivých prací, která je způsobena jak rozdílným způsobem výběru pacientů do těchto projektů, tak rychlým technologickým vývojem v dané oblasti, hodnocením výsledků i rozdílným statistickým srovnáváním [126]. Proto také dosažené statistické hodnoty nelze porovnávat ke statistickým hodnotám provedených standardních vyšetření, ale srovnání proběhlo s daty z dostupných literárních

zdrojů [8,74,91,126,127,128,129,132,133,134,135,136]. K výpočtu hodnot senzitivity, specificity a přesnosti byly zvoleny 95% intervaly spolehlivosti relativních četností. Statistická významnost byla hodnocena pouze pro diagnostickou přesnost jednotlivých vyšetřovacích metod vzhledem k omezené dostupnosti validních dat z publikovaných zdrojů pro porovnání senzitivity a specificity.

V této studii byly víceméně potvrzeny výsledky zahraničních autorů. Benigní či maligní léze byly správně diagnostikovány u 91,8% nemocných, ve 12 případech se nádor nepodařilo zachytit. Příčinou těchto falešně negativních nálezů jsou malé tumory pod rozlišovací schopností PET/CT a také tumory s velkým zastoupením mucinózní složky, které se nevyznačují zvýšeným metabolismem glukózy. Dle celosvětových metaanalýz se senzitivita, specifita a přesnost současných vyšetřovacích modalit v detekci primárního tumoru pankreatu významně liší (viz Tab. 2.1.6.1).

V detekci tumoru bylo dosaženo senzitivity 92,2%, specificity 90,5% a diagnostické přesnosti 92%. Endoskopická ultrasonografie má v diagnostice primárního tumoru EUS senzitivitu i specifitu vyšší než PET/CT (98% a 96%, DeWitt [129]). Diagnostická přesnost EUS je vůči PET/CT také mírně vyšší (94%, Fernandez-del Castillo [74], $p=0,439$), tento předpoklad však neplatí při porovnání se závěry Gresse [132] a DeWitta [129]. PET/CT je naopak senzitivnější než MDCT (86%, DeWitt [129]) a také mírně přesnější (88,2%, Casneuf [128], $p=0,493$). Vyšší senzitivity dosahuje PET/CT rovněž proti USG (75%, Zavoral [86]), MRI (84%, Kauhanen [127]) a ERCP (70%, Kauhanen [127]). Specifita je však srovnatelná s USG (90%, Zavoral [86]) a nižší než u MRI i ERCP (97%, resp. 94%, Kauhanen [127]). Karlson [135] uvádí u 140 nemocných senzitivitu abdominálního USG 90% a specifitu 98,8%. Zároveň však doplňuje, že výsledky jsou zásadně ovlivněny zkušenostmi vyšetřujícího. V naší studii jsme prokázali *signifikantně vyšší diagnostickou přesnost PET/CT pro predikci primárního tumoru pankreatu* ve srovnání s USG (73%, Karlson [135], $p<0,0001$), CT (41%, DeWitt [129], $p<0,0001$), CT (30%, Gress [132], $p<0,0001$), EUS (85%, Gress [132], $p=0,047$), EUS (67%, DeWitt [129], $p<0,0001$) a MRI (79%, Kauhanen [127], $p=0,001$).

Tab. 4.1 Přehled hodnot přesnosti jednotlivých vyšetřovacích metod a hladin signifikance v posouzení primárního tumoru pankreatu v porovnání k PET/CT. Statisticky významné rozdíly jsou označeny tučně ($p < 0,05$).

<i>metoda</i>	<i>diagnostická přesnost</i>	<i>statistická významnost</i>
PET/CT (Kysučan)	91,8%	
USG (Karlson)	73%	< 0,0001
CT (Casneuf)	88,2%	0,493
CT (DeWitt)	41%	< 0,0001
CT (Gress)	30%	< 0,0001
EUS (F.-del Castillo)	94%	0,439
EUS (Gress)	85%	0,047
EUS (DeWitt)	67%	< 0,0001
ERCP (Mueller)	86%	0,099
PET (Casneuf)	82,3%	0,084
MRI (Kauhanen)	79%	0,001
MRI (Hänninen)	91%	0,840

Na základě těchto získaných statistických hodnot můžeme konstatovat, že u našeho souboru nemocných bylo dosaženo vysokých hodnot senzitivity, specifity i diagnostické přesnosti a *PET/CT se jeví být velmi účinným nástrojem diagnostiky primárního tumoru pankreatu.*

Z našich výsledků dále vyplývá, že PET/CT selhává v určení postižení regionálních lymfatických uzlin, pokud za referenční zlatý standard považujeme definitivní histopatologické vyšetření. Zhodnocením těchto nálezů jsme získali poměrně nízké hodnoty senzitivity (51,9%), specifity (58,3%) a diagnostické přesnosti (55%). Podobné závěry jsou však v literatuře patrné i při použití ostatních vyšetřovacích metod, kdy jejich přesnost rapidně klesá se zmenšující se velikostí postižených lymfatických uzlin. Obecným problémem zobrazovacích technik je odlišení maligně infiltrovaných lymfatických uzlin od reaktivně zánětlivých, což je ve většině případů téměř nemožné. Obtížnost detekce drobných lymfatických metastáz dobře dokumentují výsledky publikované Imaiem [130], jenž posuzoval histologické výsledky u 71 pacientů indikovaných k operaci pankreatu, u kterých PET, CT ani MRI nezjišťovaly známky metastatického procesu. Z tohoto celkového počtu byly u 6 pacientů histologicky prokázány metastázy v lymfatických uzlinách a všechna uvedená vyšetření byla tedy falešně negativní [126]. Výťažnost různých zobrazovacích metod pro zhodnocení postižení regionálních lymfatických uzlin je dle literatury značně variabilní.

Gress [132] uvádí přesnost MDCT 55%, tedy identickou jako u PET/CT našeho souboru. Popisovaná přesnost EUS pro N staging karcinomu pankreatu je 44-82% [131,132]. Pokud budeme srovnávat naše dosažené hodnoty s výsledky Kauhanena [127], pak PET/CT má senzitivitu vyšší než MDCT a také než MRI (51,9% versus 30% u obou). V konfrontaci se závěry DeWitta [129] je PET/CT přesnější pro N staging než EUS (44%) i MDCT (47%), ale bez významné statistické signifikance ($p=0,220$, $p=0,374$). Na druhou stranu Gress [132] dosáhl diagnostické přesnosti EUS 72% a Hänninen [136] při použití MRI u 18 nemocných dokonce 89%. V komparaci s těmito daty pak v naší studii *prokazujeme signifikantně nižší diagnostickou přesnost PET/CT pro predikci postižení lymfatických uzlin* ve srovnání s EUS (72%, Gress [132], $p=0,026$), resp. MRI (89%, Hänninen [136], $p=0,012$).

Tab. 4.2 Přehled hodnot přesnosti jednotlivých vyšetřovacích metod a hladin signifikance v posouzení postižených lymfatických uzlin v porovnání k PET/CT. Statisticky významné rozdíly jsou označeny tučně ($p<0,05$).

<i>metoda</i>	<i>diagnostická přesnost</i>	<i>statistická významnost</i>
PET/CT (Kysučan)	54,9%	
CT (DeWitt)	47%	0,374
CT (Gress)	55%	1,000
EUS (DeWitt)	44%	0,220
EUS (Soriano)	67%	0,195
EUS (Gress)	72%	0,026
MRI (Hänninen)	89%	0,012

Každopádně po vyhodnocení našich dat a dostupné literatury lze tedy říci, že *PET/CT není zcela vhodnou technikou pro predikci postižení regionálních lymfatických uzlin u karcinomu pankreatu.*

Naproti tomu *metoda je vysoce citlivá a přesná v zachytu vzdálených metastáz*, zejména menších jaterních, které jsou typické pro karcinom pankreatu a jsou pod rozlišovací schopností CT. Senzitivita PET/CT v identifikaci metastáz je v naší práci (82,8%) výrazně vyšší než u CT v pracích Farmy [8] a Kauhanena [127] (57%, resp. 38%). Je dobře známo, že v případě CT se senzitivita snižuje s velikostí a lokalizací metastáz. Rovněž diagnostická přesnost PET/CT je v našem souboru (91,5%) větší oproti CT (83,8%, Casneuf [128], $p=0,176$; 88%, Soriano [133], $p=0,429$). Minniti a kol. [134] vyšetřoval vzdálené metastázy

karcinomu pankreatu u 64 nemocných pomocí abdominálního USG. Při diagnostické přesnosti 86% ($p=0,222$) byla senzitivita USG pouze 40%, specificita naopak 100%. Ve vztahu k USG je tedy PET/CT výrazně senzitivnější metodou s obdobnou diagnostickou přesností. Magnetická rezonance dosahuje v detekci metastáz obdobných statistických hodnot jako CT, o něco vyšší senzitivita je popisována v případě malých jaterních lézí [133]. Senzitivita PET/CT je vůči samotnému PET (70-79,4%) vyšší, specificita je ale srovnatelná (97,8% versus 95%) a stejně tak i diagnostická přesnost (92% versus 93%, $p=0,536$). V naší studii tak PET/CT patří mezi nejpřesnější techniky pro predikci metastáz karcinomu pankreatu, nicméně *signifikantně vyšší diagnostická přesnost byla prokázána* pouze ve srovnání s MRI (79%, Hänninen [136], $p=0,043$). Zajímavým zjištěním je také fakt, že PET/CT zlepšilo M staging vůči standardním metodám téměř o 22% .

Tab. 4.3 Přehled hodnot přesnosti jednotlivých vyšetřovacích metod a hladin signifikance v posouzení vzdálených metastáz v porovnání k PET/CT. Statisticky významné rozdíly jsou označeny tučně ($p<0,05$).

<i>metoda</i>	<i>diagnostická přesnost</i>	<i>statistická významnost</i>
PET/CT (Kysučan)	91,5%	
CT (Casneuf)	83,8%	0,176
CT (Soriano)	88%	0,429
USG (Minniti)	86%	0,222
PET (Hany)	93%	0,536
MRI (Hänninen)	82%	0,043

Nezvykle vysokou hodnotu specificity PET/CT při zachytu vzdálených metastáz pokládáme za velmi významnou a podstatnou skutečnost. Specificitu totiž považujeme za velmi důležitý faktor při předoperačním rozhodování o resekalitě karcinomu pankreatu, protože falešně pozitivní nález může vést k nesprávné kontraindikaci radikální resekce. Vzhledem k tomu, že tumor pankreatu lze vyléčit jen včasné provedenou operací, je nutno považovat za horší diagnostický omyl neprovedení výkonu, který by mohl pacienta zachránit, než provedení operace během níž je metastatický proces dodatečně zjištěn [126]. Z tohoto hlediska *považujeme námi získanou velmi vysokou úroveň specificity za významný faktor podporující začlenění PET/CT do předoperačního stagingu karcinomu pankreatu.*

Na základě PET/CT nálezu byla změněna taktika léčby u 15 nemocných (15,6%) s extenzivním prorůstáním do okolí a se vzdálenými metastázami, které nebyly detekovány žádnou standardní metodou. Tito nemocní byli ušetřeni zbytečné chirurgické explorační a byli léčeni systémovou chemoterapií. Při srovnání frekvence operací u pacientů vyšetřených PET/CT v období krátce po jeho zavedení do klinické praxe a po získání zkušeností operátorů s tímto vyšetřením je možno zaznamenat zřejmé rozdíly. Zatímco u prvních 50 pacientů vyšetřených PET/CT pro ložiskové změny v pankreatu bylo provedeno 38 operací (76 %), v následném období bylo operováno 43 z 102 pacientů (42%). Riziko falešně pozitivního nálezu metastatického procesu je tedy vzhledem k vysoké specificitě nízké, což lze považovat za důležitý faktor vedoucí ke změně taktiky léčby. Prokázalo se tedy, že *se vzrůstajícími zkušenostmi s hodnocením výsledků PET/CT se zvýšil podíl neoperovaných pacientů a tím klesl počet zbytečně indikovaných operací.*

Velký potenciál PET/CT také spočívá v záchytu recidivujících nádorů a relapsu základního onemocnění. Israel a kol. prokázal, že hybridní PET/CT hraje důležitou roli včasné detekci relapsu maligní choroby u nemocných se zvýšenou hladinou sérových nádorových markerů a navrhuje metodu jako nástroj budoucnosti v záchytu rekurence rakoviny [18]. Kromě toho *PET/CT je schopno zachytit incidentální nádory*, což se potvrdilo i v naší práci u 3 nemocných. Tyto náhodné nálezy pak mohou úspěšně ovlivnit komplexní onkologickou léčbu ještě předtím, než má tumor vzdálené metastázy [4]. Zkušenosti s jinými radiofarmaky jako ^{18}F -fluorothymidin pro adenokarcinomy pankreatu jsou omezené [16] a srovnávací studie s ^{18}F -FDG chybí [4]. Je však známo, že u neuroendokrinních nádorů pankreatu fungují alternativní látky jako ^{68}Ga -DOTA-NOC a ^{18}F -DOPA PET lépe než ^{18}F -FDG [17].

Kvalitnější staging s sebou takto přináší benefit pro nemocné a má i taktéž nezanedbatelný ekonomický efekt. Pacienti s generalizovaným procesem často znamenají pro společnost zvýšení ekonomických nákladů, neboť potřebují různou paliativní léčbu, např. chemoterapii, opakované stentáže žlučových cest apod. Nicméně nemocným, kteří podstupují radikální resekce pankreatu, je také často podána adjuvantní chemoterapie a celkové náklady jsou tedy minimálně stejné. Proto také zlepšení výběru nemocných k resekci pomocí PET/CT může přinést zvýšení celkového přežití a zároveň i snížení celkových nákladů [6]. Pokles ekonomických nákladů byl sledován ve velké kanadské studii monitorující dopad PET/CT na léčbu rakoviny plic, prsu a střeva [12].

Na základě analýzy námi dosažených statistických hodnot při stážování tumoru pankreatu můžeme prohlásit, že i nadále *není možno považovat PET/CT za jedinou zobrazovací metodu schopnou determinovat stádium a resekalibilitu karcinomu slinivky břišní. Standardní vyšetřovací metody hrají v diagnostickém algoritmu stále významnou roli, dle našeho názoru prostor pro provedení PET/CT nastává v případě nejasných nálezů* [126].

5. Závěr:

¹⁸F-FDG PET/CT je vysoce senzitivní a specifická metoda vhodná k předoperačnímu stagingu u karcinomu pankreatu. Zvláště citlivá a přesná je v zachytu primárního nádoru a vzdálených metastáz. Při detekci tumoru bylo PET/CT v naší studii signifikantně diagnosticky přesnější než USG, CT, EUS a MRI. V případě metastáz toto platilo pouze ve srovnání s MRI. Vysoká specificita v detekci metastáz činí z PET/CT účinný nástroj v posouzení resekability tumoru pankreatu, neboť riziko neprovedení operace při odstranitelném primárním nádoru z důvodu přítomnosti falešně pozitivní metastázy je velmi nízké.

Další přínos PET/CT vidíme ve zlepšeném výběru nemocných k radikálnímu chirurgickému výkonu, kteří z něj mohou profitovat a snížení počtu zbytečných a nesprávně indikovaných explorací. V naší práci jsme dokázali, že PET/CT má schopnost změnit léčebnou strategii až u téměř pětiny nemocných s maligní lézí pankreatu. Významně taktéž ovlivňuje taktiku léčby a prognózu u pacientů, u kterých náhodně identifikovalo zhoubný novotvar jiné etiologie. Potenciál metody tkví rovněž ve sledování účinnosti neadjuvantní či adjuvantní chemoterapie a v detekci časné recidivy onemocnění po radikální resekci.

I když nadále je kontrastní multidetektorové CT, ev. endoskopická ultrasonografie nejvhodnější v časném určení resekability tumoru, kontrastní PET/CT hraje významnou roli v hodnocení resekability u nejasných a hraničních případů. V budoucnu by mohlo toto vyšetření nahradit standardní zobrazovací techniky jako „all-in-one“ metoda s cílem co nejčasnější diagnostiky karcinomu pankreatu a snížení počtu aplikovaných vyšetřovacích metod ke stanovení stagingu choroby.

Z výše uvedeného vyplývá, že PET/CT by mohlo být zvažováno jako standardní vyšetření u pacientů s nejednoznačným nálezem dle konvenčních metod a také u hraničně resekaibilních nádorů pankreatu. Naše závěry je však nutno ověřit dalšími studiemi na větších prospektivních sestavách a v našich socio-ekonomických podmínkách.

6. Souhrn a klíčová slova

Úvod:

Jedinou šancí na vyléčení karcinomu pankreatu je záchyt choroby v časném stádiu a následný radikální operační výkon. Většina pacientů není v době stanovení diagnózy vhodná k resekci z důvodu lokální pokročilosti primárního nádoru nebo diseminace onemocnění. Bohužel i u téměř poloviny potenciálně operabilních je během výkonu zjištěn neodstranitelný tumor (T4) nebo jsou přítomny vzdálené metastázy (M1). Z toho vyplývá, že současné možnosti diagnostiky nejsou zdaleka dostatečné a mnoho nemocných podstupují zbytečnou operační zátěž. Cílem práce je zhodnotit přínos a vymezit roli ^{18}F -FDG PET/CT v předoperačním stagingu karcinomu pankreatu.

Materiál a metody:

V rámci předoperačního stagingu bylo u 195 nemocných (103 mužů, 92 žen, střední věk 66,7 roku, 32-88 let) se suspektní lézí pankreatu kromě standardních zobrazovacích metod doplněno také hybridní ^{18}F -FDG PET/CT. Interpretace nálezu definovala rozsah onemocnění dle TNM klasifikace. PET/CT nálezy u operovaných pacientů byly následně porovnány s peroperačním nálezem a definitivní histologií jako referenčními standardy. Limitací radikální resekce byla lokální pokročilost tumoru a přítomnost vzdálených metastáz. U těch nemocných, kteří nebyli indikováni k chirurgickému výkonu (z důvodu benigní léze či pokročilého stadia nemoci), byla diagnóza potvrzena dlouhodobým výsledkem klinického follow-up.

Výsledky:

U 153 nemocných se jednalo o maligní onemocnění pankreatu, z nichž 72 nebylo vhodných k radikálnímu chirurgickému výkonu. Z 81 operovaných podstoupilo radikální resekci 51 nemocných, u zbývajících ($n=30$) byla provedena pouze explorace nebo paliativní výkon. V našem souboru bylo u PET/CT dosaženo vysokých hodnot senzitivity, specifity a diagnostické přesnosti v detekci primární léze i vzdálených metastáz. Ve zhodnocení T stagingu je signifikantně přesnější než USG ($p<0,0001$), CT ($p<0,0001$), EUS ($p=0,047$, $p<0,0001$) a MRI ($p=0,001$). V určení metastatického postižení je PET/CT statisticky významně přesnější než MRI ($p=0,043$). Vysokou specifitu považujeme za velmi důležitý

faktor při předoperačním rozhodování o resekabilitě karcinomu pankreatu, protože falešně pozitivní nález může vést k nesprávné kontraindikaci radikální resekce. Naproti tomu metoda není zcela vhodná k posouzení regionálních lymfatických uzlin. V naší studii jsme prokázali signifikantně nižší diagnostickou přesnost PET/CT ve srovnání s EUS ($p=0,026$), resp. MRI ($p=0,012$).

U 15 nemocných (15,6%) s potenciálně radikálně resekabilním nálezem byl výkon na základě PET/CT kontraindikován a taktika léčby byla změněna. Pomocí PET/CT byly ve 12 případech (18,8%) zjištěny vzdálené metastázy, které standardní techniky vyloučily. PET/CT také třikrát neočekávaně zachytilo jiné maligní onemocnění jako vedlejší nález, konkrétně to byl tumor plic, ledvin a močového měchýře.

Závěr:

^{18}F -FDG PET/CT je zobrazovací metoda vhodná k předoperačnímu stagingu karcinomu pankreatu. Zlepšuje výběr nemocných k radikálnímu chirurgickému výkonu, kteří z něj mohou profitovat a snižuje počet nesprávně indikovaných operací. Mezi její další výhody patří schopnost detekce incidentalomů a časně rekurence nemoci. V budoucnu by mohlo PET/CT nahradit celou škálu dosud používaných vyšetřovacích technik, ovšem tento předpoklad musí být potvrzen dalšími studiemi.

Klíčová slova: tumor pankreatu - staging - zobrazovací metody - PET/CT - resekce

7. Summary and Keywords

Objective:

The only chance to cure pancreatic cancer is an early detection and subsequent radical surgery. Most patients are not suitable for resection at the time of diagnosis because of local advancement of the primary tumor or dissemination of the disease. Unfortunately, even almost half of potentially operable patients have unresectable tumor (T4) or distant metastasis (M1) found during surgery. It is clear that the current diagnostic opportunities are not quite sufficient and many patients undergo unnecessary operation. Aim of this work is to evaluate the benefits and define the role of ^{18}F -FDG PET/CT in preoperative staging.

Material and Methods:

195 patients (103 men, 92 women, mean age 66.7 year, range 32-88 years) with suspected pancreatic lesions underwent contrast-enhanced ^{18}F -FDG PET/CT in the preoperative staging, in addition to standard imaging methods. Interpretation of the findings defined the extent of the disease by TNM classification. Then PET/CT findings were compared with peroperative findings and definitive histology in surgical patients as the reference standards. Limitation of the local resectability was advanced local stage (T4) and presence of distant metastasis (M1). In those patients who were not indicated for surgery (due to benign lesions or advanced stage of the disease), the diagnosis was confirmed by the result of long-term clinical follow-up.

Results:

153 patients with pancreatic cancer, 72 of which were not suitable for radical resection. 81 patients underwent surgery, of those 51 had radical resection, in the remaining group (n=30) only exploration or palliative performance was performed. In the focus group, PET/CT achieved high levels of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy in detecting the primary lesion and distant metastasis. It was significantly more accurate than ultrasound ($p < 0.0001$), CT ($p < 0.0001$), EUS ($p = 0.047$, $p < 0.0001$) and MRI ($p = 0.001$) in the evaluation of T staging. PET/CT is also significantly more accurate than MRI ($p = 0.043$) in determining the metastatic disease. High specificity is a very important factor when deciding on preoperative resectability of pancreatic cancer, because false-positive finding may lead to

improper cancellation of radical resection. On the contrary, the method is not suitable for assessing nodal disease. In our study, we have proved a significantly lower diagnostic accuracy of PET/CT compared with EUS ($p = 0.026$) and MRI ($p = 0.012$). Surgery was cancelled in 15 patients (15.6%) with potentially resectable finding based only on the performance of PET/CT and the management of treatment was changed. PET/CT found distant metastasis in 12 patients (18.8%), which standard methods failed to detect. PET/CT also unexpectedly captured three other malignant diseases as incidental findings, namely tumor of the lung, kidney and urinary bladder.

Conclusion:

^{18}F -FDG PET/CT is imaging method suitable for preoperative staging of pancreatic cancer. It improves the selection of patients for surgery, who can benefit from and reduces the number of incorrectly indicated operations. Other benefits include the ability to detect incidentaloma and early recurrence of the disease. In the future, PET/CT could replace a wide range of investigative techniques used so far, but this assumption is to be confirmed by other studies.

Keywords: pancreatic cancer - staging - imaging methods - PET/CT - resection

8. Použitá literatura

1. Cress R.D. et al: Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas, a population-based study (United States). *Cancer Cause Control*, 2006, 17, p. 403-9.
2. Imamura M. et al.: A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery*, 2004, 136, p. 1003-11.
3. Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada Publishing, 2002.
4. Strobel K., Heinrich S., Bhure U. et al: Contrast-Enhanced ¹⁸F-FDG PET/CT: 1-Stop-Shop Imaging for Assessing the Resectability of Pancreatic Cancer., *J Nucl Med* 2008, 49 (9), p. 1408-1413.
5. Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice. *Gastroenterology*. 2005;128:1626-1641.
6. Heinrich S., Goerres G.W., Schafer M. et al: Positron Emission Tomography/Computed Tomography Influences on the Management of Resectable Pancreatic Cancer and Its Cost Effectiveness. *Ann Surg* 2005, 242 (2), p. 235-243.
7. Gerald Antoch, Nina Saoudi, Hilmar Kuehl et al: Accuracy of Whole-Body Dual-Modality Fluorine-18-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography (FDG-PET/CT) for Tumor Staging in Solid Tumors: Comparison With CT and PET, *J Clin Onc*, 2004, 22 (21), p. 4357-4368.
8. Farma J.M., Santillan A.A., Melis M. et al: PET/CT Fusion Scan Enhances CT Staging in Patients with Pancreatic Neoplasms, *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(9), p. 2465-2471.
9. Nishivama Y., Yamamoto Y., Yokoe K. et al.: Contribution of Whole Body FDG-PET to the Detection of Distant Metastasis in Pancreatic Cancer, *Ann Nucl Med*, 2005, 19(6), p. 491-497.
10. Bar-Shalom R., Yefremov N., Guralnik L. et al.: Clinical Performance of PET/CT in Evaluation of Cancer: Additional Value for Diagnostic Imaging and Patient Management, *J Nucl Med*, 2003, 44(8), p. 1200-1209.

11. Hicks R.J., Ware R.E., Lau E.W.: PET/CT: Will It Change the Way That We Use CT in Cancer Imaging?, *Cancer Imaging*, 2006, 31(6), p. 52-62.
12. Sloka J.S., Hollet P.D.: Cost Effectiveness of Positron Emission Tomography in Canada, *Med Sci Monit*, 2005, 11, p. 1-6.
13. Lemke A.J., Niehues S.M., Hosten N. et al.: Retrospective Digital Image Fusion of Multidetector CT and ^{18}F -FDG PET: Clinical value in Pancreatic Lesions - A Prospective Study with 104 Patients, *J Nucl Med*, 2004, 45, 1279-86.
14. Schick V., Franzius Ch., Beyna T. et al.: Diagnostic Impact of ^{18}F -FDG PET-CT Evaluating Solid Pancreatic Lesions vs Endosonography, Endoscopic Retrograde Cholangio-pancreatography with Intraductal Ultrasonography and Abdominal Ultrasound, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35, p. 1775-1785.
15. Pakzad F., Groves A.M., Ell P.J.: The Role of Positron Emission Tomography in the Management of Pancreatic Cancer, *Semin Nucl Med*, 2006, 36(3), p. 248-25.
16. Quon A, Chang ST, Chin F, et al. Initial evaluation of ^{18}F -fluorothymidine (FLT) PET/CT scanning for primary pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2008;35:527-531.
17. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between ^{68}Ga -DOTA-NOC and ^{18}F -DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. April 17, 2008 [Epub ahead of print].
18. Israel O., Mor M., Guralnik L. et al.: Is ^{18}F -FDG PET/CT Useful for Imaging and Management of Patients with Suspected Occult Recurrence of Cancer?, *J Nucl Med*, 2004,45, p. 2045-2051.
19. Klos D., Havlík R., Loveček M., Srovnal J., Kesselová M., Radová L., Hajdúch M., Neoral Č.: Klinický význam stanovení minimální reziduální choroby u karcinomu pankreatu - pilotní studie, *Miniinvazívna chir a endoskop*, 2009, 4, 5-10.
20. Šálek, C. Epidemiologie a rizikové faktory In: Zavoral et al.: *Karcinom pankreatu*, Praha, Galén, 2005, str. 21-37.
21. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptokemos J. Current standard of Sumery for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2004;91:1410-27.
22. <http://www.dep.iarc.fr>. Accessed March 31, 2006.
23. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.

24. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC Press, 2001.
25. Luttgies J, Stigge C, Pacena M, Kloppel G. Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. *Cancer* 2004;100:173-82.
26. Cancer statistics 2004. A Presentation from The American Cancer Society. American Cancer Society Inc, 2004 (<http://www.cancer.org>).
27. Silverman D, Hoover R, Brown L et al. Why do black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than white Americans? *Epidemiology* 2003;14:45-54.
28. Jemal, A, Siegel, R, Xu, J, Ward, E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
29. Hemminki, K, Li, X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2003; 103:525.
30. Lynch, SM, Vrieling, A, Lubin, JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170:403.
31. Wynder, EL. An epidemiological evaluation of the causes of cancer of the pancreas. *Cancer Res*, 1975, 35, No. 8, p. 2228-2233.
32. Duell, EJ, Holly, EA, Bracci, PM, et al. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:297.
33. Villeneuve, PJ., Johnson, KC, Mao Y., et al. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer, findings from a Canadian population-based case-control study. *Can J Public Health*, 2004, 95, No. 1, p. 32-37.
34. Michaud D, Giovannucci E, Willett W, Colditz G, Stampfer M, Fuchs C. Physical activity, obesity, height and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286:921-9.
35. Li, D, Morris, JS, Liu, J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301:2553.
36. Coughlin, SS, Calle, EE, Patel, AV, Thun, MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000; 11:915.
37. Qiu D, Kurosawa M, Lin Y et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol* 2005;Suppl 2:S157-S167.
38. Bueno de Mesquita H, Maisonneuve P, Moerman C, Runia S, Boyle P. Lifetime consumption of alcoholic beverages, tea and coffee and exocrine carcinoma of the

- pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer* 1992;50:514-22.
39. Villeneuve P, Johnson K, Hanley A, Mao Y. Alcohol, tobacco and coffee consumption and the risk of pancreatic cancer: results from the Canadian Enhanced Surveillance System case-control project. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:49-58.
 40. Ye, W., Lagergren, J., Weiderpass, E. et al. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut*, 2002, 51, No. 2, p.236-239.
 41. Schernhammer E, Kang J, Chan A et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:22-8.
 42. Anderson, KE., Johnson, TW., Lazovich, D., et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94,, No. 15, p. 1168-1171.
 43. Schernhammer ES, Michaud DS, Leitzmann MF, et al. Gallstones, cholecystectomy, and the risk for developing pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 2002, 86, No. 7, p. 1081-1084.
 44. Ye, W., Lagergren, J., Nyren, O. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden. *Gut*, 2001, 49, No. 5, p. 678-681.
 45. Berquist A, Ekbohm A, Olsson R et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-7.
 46. Hassan, MM, Li, D, El-Deeb, AS, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *Oncology* 1998; 26:4557.
 47. Lowenfels, AB., Maisonneuve, P., Lankisch, PG.: Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28, 673-685.
 48. Fisher, WE. Diabetes: risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World J Surg*, 2001, 25, No. 4, p. 503-508.
 49. Hruban, RH., Adsay, NV.,Albores-Saavedra, J., et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN): A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25, p. 579-586.
 50. Rozenblum, E., Schutte, M., Goggins, M., et al.: Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res.* 1997; 57, 1731-1734.
 51. Waldmann, T., Kinzler, KW., Vogelstein, B., et al.: p21 is necessary for the p53-mediated G1 arrest in human cancer cells. *Cancer Res.* 1995; 55, 5187-5190.

52. Levine, AJ.: p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997;88, 323-331.
53. Flossmann-Kast, BB., Jehle, PM., Hoeflich, A., et al.: Src stimulans insulinlike growth factor I (IGF-1) - dependent cell proliferation by increasing IGF-1 receptor number in human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res*.1998;58,3551-3554.
54. Hruban, RH., Iacobuzio-Donahue, C., Wilentz, RE.: Molecular pathology of pancreatic cancer. *Cancer J*. 2001; 7,251-258.
55. Almoguera, C., Shibata, D., Forrester, K., et al.: Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell*. 1988;53,549-554.
56. Der, CJ., Finkel, T., Cooper, GM.: Biological and biochemical properties of human rasH genes mutated at codon 61. *Cell*. 1986; 44,167-176.
57. Hruban, RH., Goggins, M., Parsons, J., et al.: Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2000; 6, 2969-2972.
58. Cheng, JQ., Ruggeri, B., Klein, WM., et al.: Amplification of AKT2 in human pancreatic cells and inhibition of AKT2 expression and tumorigenicity by antisense RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93, 3636-3641.
59. Beger, DH; Chang, H; Wood, M; Huang, L; Heath, CW; Lehman, T; Ruggeri, BA. Mutational activation of K-ras in nonneoplastic exocrine pancreatic lesions in relation to cigarette smoking status. *Cancer*, 1999, 85, 326-332.
60. Kalsner, MH, Barkin, J, MacIntyre, JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical manifestation. *Cancer* 1985;56:397.
61. Zavoral, M. Nádory pankreatu, žlučového ústrojí a Vaterovy papily. In Mařatka, Z. (Ed.), *Gastroenterologie*. Praha: Karolinum, 1999, s. 385-405.
62. Lee, YT., Williams, M. Clinical and laboratory findings of carcinoma of the pancreas and periampullary structures. *J Surg Oncol*, 1984, 25, p. 1-7.
63. Urban, T., Ricci, S., Grange, JD., et al. Detection of c-Ki-ras mutation by PCR - RFLP analysis and diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85, p. 2008-2012.
64. Tada, M., Omata, M., Ohto, M. Clinical application of ras gene mutation for diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 1991, 100, p. 233-238.
65. Mueller, MF, Meyenberger, C, Bertschinger, P, et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology*, 1994;190:745.
66. Karachristos, A, Scarmeas, N, Hoffman, JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*, 2005; 9:1286.

67. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p 241.
68. Zavoral, M., Šálek, C., Ryska, M., et al. Karcinom pankreatu - rizikové faktory, diagnostika a léčba. In: Programy kvality a standardy léčebných postupů. Praha: Verlag Dashofer, 2004, CHIR/15, 15 stran.
69. Birk, D., et al. International Documentation System for Pancreatic Cancer (IDS). In Dervenis, CG., Bassi, C. (Eds), Pancreatic tumors, achievements and prospective. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2000, p. 132-137.
70. Beger, HG., Birk, D. Pancreatic cancer staging systems and their clinical impact. In Beger, HG., et al. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Malden: Blackwell Publishing Limited. 2008, p. 678-681.
71. Havlík R. Karcinom pankreatu - slovo úvodem. *Onkologie* 2010; 4(6): 332.
72. Ryska M. Karcinom pankreatu. *Chirurgická strategie léčby. Onkologie* 2010; 4(6): 333-337.
73. Fernandes-del Castillo, C., Jimenez, RE, Steer, ML. Surgery in treatment of exocrine pancreatic cancer and prognosis. *Up To Date* v. 18.2.2010.
74. Fernandes-del Castillo, C., Tanabe, KK., Howell, DA. Clinical manifestations, diagnosis and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. *Up To Date* v. 18.1.2010
75. Loveček M, Klos D, Skalický P, Kysučan J, Neoral Č, Melichar B, Havlík R. Chirurgie karcinomu hlavy pankreatu, hodnocení přežívání. *Onkologie* 2010; 4(6): 338-341.
76. Klos D. Minimální reziduální choroba u karcinomu pankreatu. Dizertační práce. UP Olomouc.2009.
77. Nakao A. Pancreatic cancer: indications for resection. In Beger, HG., et al. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Malden: Blackwell Publishing Limited. 2008, p. 689-695.
78. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, Sharp SM, Warsaw AL, Fisher ES. Effect of hospital volume on in-house mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;125:250-6.
79. Glanemann M, Shi B, Liang F, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local resection? *World J Oncol* 2008;6: 123.

80. Jimenez RE, Warshaw AL. Pacreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: results after Kausch-Whipple and pylorus-preserving resection. In Beger, HG., et al. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Malden: Blackwell Publishing Limited. 2008, p. 678-681.
81. Mumtaz, K, Hamid, S, Jafri, W. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without stenting in patients with pancreaticobiliary malignancy, prior to surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006001.
82. Ishikawa, O, Ohhigashi, K, Sasaki, Y, et al. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg*, 1988, 208, p. 215-220.
83. Gall, FP, Zirngibl, H. Cancer of the pancreas - extensit lymph node dissection. In Beger, HG, Buchler, MW, Malfertheiner, P (Eds), *Standards in pancreas*. Cambridge: University Press, 1993, p. 654-662.
84. Mosca, F, Giulianotti, PC, Balestracci, T, et al. Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surg*, 1997, 122, p. 553-566.
85. Lillemoe, KD, Sauter, PK, Pitt, HA, et al. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *SGO*, 1993, 176, p. 1-10.
86. Zavoral, M, Šálek, C, Ryska M, et al. Karcinom pankreatu - rizikové faktory, diagnostika a léčba. In: *Programy kvality a standardy léčebných postupů*. Praha: Verlag Dashoefer, 2004, CHIR/15, 15 stran.
87. Ryan, PD, Mamon, H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for exocrine pancreatic cancer. *UpToDate* v. 18.3.2010.
88. Minárik, M, Mináriková, P. Molekulární genetika. In: Zavoral et al.: *Karcinom pankreatu*, Praha, Galén, 2005, str. 39-51.
89. Zavoral, M. Patologie a morfologická klasifikace. In: Zavoral et al.: *Karcinom pankreatu*, Praha, Galén, 2005, str. 67-97.
90. Zavoral, M. Diagnostika. In: Zavoral et al.: *Karcinom pankreatu*, Praha, Galén, 2005, str. 101-136.
91. Závada, F. Staging. In: Zavoral et al.: *Karcinom pankreatu*, Praha, Galén, 2005, str. 151-156.
92. Ryska, M, Bělina, F, Strnad, R. Chirurgická terapie. In: Zavoral et al.: *Karcinom pankreatu*, Praha, Galén, 2005, str. 167-216.

93. Novotný, J, Petruželka, L. Onkologická terapie. In: Zavoral et al.: Karcinom pankreatu, Praha, Galén, 2005, str. 257-270.
94. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabin vs. Observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. JAMA 2007; 297: 267-277.
95. Neoptolemos J, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. NEJM 2004; 350: 1200-1210.
96. Neoptolemos J, Buchler M, Stocken DD, et al. A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabin (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. J Clin Oncol, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 18S (June 20 Suppl), 2009: LBA4505.
97. Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D., et al.: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer Suppl. 2005;3:12.
98. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) [Abstract]. J Clin Oncol 2007;25:1960-6.
99. Snady, H., Bruckner, H., Cooperman, A., et al. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. Cancer, 2000, 89, p. 314-327.
100. Fencel P. Zobrazovací metody. In: Zavoral et al.: Karcinom pankreatu, Praha, Galén, 2005, str.137-150.
101. Votrubová, J. Klinické využití. In: Votrubová J, et al. Klinické PET a PET/CT, Praha, Galén, 2009, str. 11.
102. Freudenberg, LS., Antosch, G., Beyer, T., et al. Combined PET/CT staging: First Clinical Experiences at University of Essen. Hospital 2003, No. 5, p. 6-12.
103. Blodgett, TM, Meltzer, CC, Townsend, DW. PET/CT: Form and function. Radiology 2007; 242: 360-385.
104. Bělohávek, O. Pozitronová emisní tomografie. In: Votrubová J, et al. Klinické PET a PET/CT, Praha, Galén, 2009, str. 13-19.

105. Bělohávek, O., Jarůšková, M., Šimonová, K., et al. Pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG-PET) - Atlas případů klinického využití. 1. vyd. Praha : Lacomed, 2003, kap. 1-3, s. 7-17.
106. Srna, M. PET - pozitronová emisní tomografie: Webový portál PET [online]. c2009 [cit. 2009-05-24]. www: <<http://www.pet-spect.fbmi.cvut.cz/pet>>.
107. Votrubová, J., Máca, P. Hybridní zobrazování PET/CT. In: Votrubová J, et al. Klinické PET a PET/CT, Praha, Galén, 2009, str. 44-50.
108. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. E J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(5):589-592.
109. Agress H Jr, Cooper BZ. Detection of clinically unexpected malignant and premalignant tumors with whole-body FDG PET: histopatologic comparison. Radiology 2004;230(2):417-422.
110. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system - initial results. Radiology 2002;225(2):575-581.
111. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med 2003;44(8):1200-1209.
112. Votrubová J. Nádory pankreatu. In: Votrubová J, et al. Klinické PET a PET/CT, Praha, Galén, 2009, str. 105-110.
113. Bares, R., Klever, P., Hauptmann, S., et al. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. Radiology, 1994, 192, p. 79-86.
114. Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? Radiology 2005;235(2):580-586.
115. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, et al. Evaluation of head and neck cancer with 18-F FDG PET: a comparison with conventional methods. Eur J Nucl Med 2001;28(7):816-821.
116. Kantorová I. Nádory štítné žlázy. In: Votrubová J, et al. Klinické PET a PET/CT, Praha, Galén, 2009, str. 75-80.
117. Kato, H., Miyazaki, T. Nakajima, M., et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. Cancer, 2005, 103, p. 148-156.

118. Votrubová J. Nádory trávicí trubice. In: Votrubová J, et al. *Klinické PET a PET/CT*, Praha, Galén, 2009, str. 91-104.
119. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206(3):755-760.
120. Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995;21(5):517-522.
121. Votrubová J. Nádory plic. In: Votrubová J, et al. *Klinické PET a PET/CT*, Praha, Galén, 2009, str. 81-90.
122. Duhaylonsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(1):130-139.
123. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging - do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004;232(3):823-829.
124. Votrubová J. Melanom. In: Votrubová J, et al. *Klinické PET a PET/CT*, Praha, Galén, 2009, str. 159-162.
125. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, a kol. Performance of Integrated FDG-PET/Contrast-enhanced CT in the Diagnosis of Recurrent Pancreatic Cancer: Comparison with Integrated FDG-PET/Non-contrast-enhanced CT and Enhanced CT. *Mol Imaging Biol*. 2009 Dec 1. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s11307-009-0271-7.
126. Koranda P, Buriánková E, Formánek R, Kysučan J, Havlík R, Mysliveček M. ¹⁸F-FDG PET/CT v diagnostice a stážování karcinomů pankreatu, *Ces Radiol*, 2010;64(3), 185-191.
127. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, a kol. A prospective diagnostic accuracy study of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009;250(6):957-63.
128. Casneuf V, Delrue L, Kelles A, a kol. Is combined ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography superior to positron

- emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg.* 2007;70(4):331-8.
129. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M. Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Multidetector Computed Tomography for Detecting and Staging Pancreatic Cancer, *Ann Intern Med.* 2004;141:753-763.
 130. Imai H, Doi R, Kanazawa H, et al. Preoperative assessment of para-aortic lymph node metastasis in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(3):294-300.
 131. Saftoiu, A, Vilmann, P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound* 2009;37:1.
 132. Gress, FG, Hawes, RH, Savides, TJ, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999;50:786.
 133. Soriano, A, Castells, A, Ayuso, C, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance staging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;141:753.
 134. Minniti S, Bruno C, Biasiutti C, et al. Sonography versus Helical CT in Identification and Staging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Clin Ultrasound* 31:175-82,2003; Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI:10.1002/jcu10156.
 135. Karlson BM, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* October 1999;213:107-11.
 136. Hänninen, EL, Amthauer, H, Hosten, N, et al. Prospective Evaluation of Pancreatic Tumors: Accuracy of MR Imaging with MR Cholangiopancreatography and MR Angiography. *Radiology* 2002, 224, 34-41.

9. Přehled publikací a přednášková činnost

1. Seznam publikací a přednášek týkajících se tématu práce

a) Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech

Kysučan J, Loveček M, Klos D, Tozzi I, Koranda P, Buriánková E, Neoral Č, Havlík R. Přínos PET/CT v předoperačním stagingu karcinomu pankreatu, Rozhl Chir., 2010, roč. 89, č. 7, s. 433-440.

Kysučan J, Loveček M, Tozzi I, Klos D, Koranda P, Buriánková E, Neoral Č, Havlík R. ¹⁸F-FDG PET/CT zlepšuje staging karcinomu pankreatu a může ovlivnit strategii léčby, Miniinvazivna chirurgia a endoskopia chirurgia súčasnosti, 2010, roč. 14, č. 2, s. 8-16.

Koranda P, Buriánková E, Formánek R, Kysučan J, Havlík R, Mysliveček M. ¹⁸F-FDG PET/CT v diagnostice a stážování karcinomů pankreatu, Ces Radiol, 2010;64(3), 185-191.

Loveček M, Klos D, Skalický P, Kysučan J, Neoral Č, Melichar B, Havlík R.: Chirurgie karcinomu hlavy pankreatu, hodnocení přežívání, Onkologie 2010; 4(6): 338-341.

Loveček M., Neoral Č., Klos D., Skalický P., Kysučan J., Vrba R., Melichar B., Švébišová H., Tozzi di Angelo I., Kliment M., Havlík R.: Chirurgie karcinomu pankreatu na I. chirurgické klinice FN Olomouc. Rozhl. Chir., 2010, roč. 89, č. 12, s. 731-739.

b) Publikovaná abstrakta

Kysučan J., Havlík R., Loveček M., Klos D., Neoral Č.: Diagnostické možnosti PET/CT u tumorů pankreatu, Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 11, 2008, ročník 62 (Suppl 3), str. 21. ISSN 1213-323X

Havlík R., Loveček M., Procházka V., Klos D., Kysučan J., Neoral Č.: Chirurgická léčba nekrotizující pankreatitidy na I. chirurgické klinice v Olomouci, 2008, Bulletin HPB chirurgie 2007, roč. 15, č. 1. <http://www.hpb.cz/index.php?pId=07-1-08>

Havlík R., Kysučan J., Buriánková E., Loveček M., Klos D., Neoral Č.: Contribution of positron emission tomography/computed tomography in the management of pancreatic cancer, European Surgery, Vol. 40, Supplement Nr. 223, 4, 2008, p. 28.
publikace ISSN 1682-8631 (Print) 1682-4016
<http://www.springerlink.com/content/u3v113541t546717/fulltext.pdf>

Kysučan, Havlík, Loveček, Klos, Buriánková, Koranda, Vomáčeková, Neoral Č.: PET/CT in diagnostics of pancreas tumours, 2009, Eur Surg, Vol. 41, Suppl. No. 229, p. 35.

Klos D., Loveček M., Kysučan J., Srovnal J., Kesselová M., Radová L., Hajdúch M., Neoral Č., Klinický přínos stanovení minimální reziduální choroby u karcinomu pankreatu - pilotní studie, Česká a slovenská gastroenterologie a hematologie, 2009, 12, Vol. 63, Suppl 1, p. 24.

Kysučan J., Tozzi I., Havlík R., Loveček M., Koranda P., Neoral Č.: Diagnostika karcinomu pankreatu - co je standard?, Česká a slovenská gastroenterologie a hematologie, 2009, 12, Vol. 63, Suppl 1, p. 29.

Pavel Koranda, Miroslav Mysliveček, Roman Havlik, Jiri Kysucan, Eva Buriankova and Radim Formanek: Contrast-enhanced ¹⁸F-FDG PET/CT in preoperative staging of pancreatic cancer, J Nucl Med. 2009; 50 (Supplement 2):1747.

c) Přednášky

Kysučan J., Havlík R., Loveček M., Klos D., Neoral Č.: Využití PET/CT při stagingu tumorů pankreatu, VII. Dny mladých chirurgů, Seč u Chrudimi, 12.-13.6. 2008

Kysučan J., Havlík R., Loveček M., Klos D., Neoral Č.: Diagnostické možnosti PET/CT u tumorů pankreatu, 10. vzdělávací a gastroenterologické dny, Karlovy Vary, 6.-8.11.08

Kysučan J., Havlík R., Loveček M., Klos D., Neoral Č. : Možnosti PET/CT v chirurgii pankreatu, V. český chirurgický sjezd, XXXVI. Společný sjezd českých a slovenských chirurgů, XV. Pražské chirurgické dny, 8.-10.10. 2008

Kysučan J., Havlík R., Loveček M., Koranda P., Buriánková E., Neoral Č. : Přínos PET/CT v diagnostice tumorů pankreatu, Pelhřimovský chirurgický den, 7.11.2008, Pelhřimov

Havlík R., Kysučan J., Buriánková E., Loveček M., Klos D., Neoral Č.: Contribution of positron emission tomography/computed tomography in the management of pancreatic cancer, 1st Central European Congress of Surgery, 23.-26. 4.2008, Praha

Kysučan, Havlík, Loveček, Klos, Buriánková, Koranda, Vomáčková, Neoral Č.: PET/CT in diagnostics of pancreas tumours, 2nd Central European Congress of Surgery, 22.-25.4. 2009, Katowice, Poland

Kysučan J., Havlík R., Loveček M., Klos D., Buriánková E., Koranda P., Vomáčková K., Neoral Č.: PET/CT v diagnostice tumorů pankreatu, 4. kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu, 55. mezinárodní kongres českých a slovenských dětských chirurgů, Plzeň, 10.-12.6.2009

Kysučan J.: Možnosti využití PET/CT v diagnostice a stagingu tumorů pankreatu, Konference vědeckých prací studentů DSP na LF UP v Olomouci, Olomouc, 8.-9.9.2009

Kysučan J., Tozzi I., Havlík R., Loveček M., Koranda P., Neoral Č.: Diagnostika karcinomu pankreatu - co je standard?, IV. kongres České Gastroenterologické společnosti, Praha, 10.-12.12.2009

Kysučan J., Havlík R., Loveček M., Klos D., Neoral Č.: Co je standardem ve stagingu karcinomu pankreatu?, X. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Seč u Chrudimi, 10.-11.6.2010

Kysučan J., Havlík R., Tozzi I., Loveček M., Koranda P., Neoral Č.: Diagnostic impact of 18f-fdg pet/ct on management of pancreatic cancer, 6th Central European Gastroenterology Meeting, Prague, June 24-26, 2010

Kysučan J., Havlík R., Loveček M., Klos D., Koranda P., Buriánková E., Vomáčková K., Neoral Č.: PET/CT v diagnostice tumorů pankreatu – XXIII. Petřivalského-Rapantův den, Olomouc 29.-30.4.2010

2. Ostatní:

d) Původní a přehledné vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech

Herman J, Marek O, Kysučan J, Utíkal P, Kojecký Z, Bachleda P, Duda M.: Surgery of the low extremity varices as a part of a same-day surgery programme, Rozhl Chir. 2004 Dec; 83(12): 651-4.

Mihál V., Michálková K., Wiedermann J., Smolka V., Neklanová M., Kysučan J., Karásková E., Novák Z. : Akutní nekrotizující pankreatitida navazující na léčbu valproátem sodným, Pediatr. pro Praxi, 2007; 2: 112-114.

Vomáčková Katherine, Neoral Čestmír, Aujeský René, Vrba Radek, Kysučan Jiří, Mysliveček Miroslav, Formánek Radim. Využití PET/CT v plánování léčby karcinomu jícnu, Miniinvazivní chirurgie a endoskopie chirurgie současnosti, 2010, IV, str. 24-27.

Kysučan J., Malý T., Neoral Č.: Vzácné pupeční abnormality. Rozhl. Chir., 2010, roč. 89, č. 12, s. 764-769.

a) Publikovaná abstrakta

Kysučan J., Malý T., Vomáčková K., Neoral Č.: Accidental findings during surgical treatment of pediatric umbilical hernias, 2009, Eur J Ped Surg, Vol. 41, Suppl No. 228, p. 22.

Maly T., Neoral C., Chudacek J., Kysucan J., Kocher M., Michalkova K., Vospelova J., Smolka V., Klaskova E., Mihal V.: Esophageal atresia with congenital stenosis of the distal part of thoracic esophagus, 2009, Eur J Ped Surg, Vol. 41, Suppl No. 228, p. 7.

J. Kysucan, T. Maly, K. Vomackova, C. Neoral: Ileal atresia - our experiences, Eur J Ped Surg, 2010, Vol 42, Suppl Nr 234, p. 23-24.

Tozzi di Angelo I., Procháka V., Holinka M., Brůha R., Novotný I., Kysučan J., Zapletalová J.: Srovnání endosonografie a esofagogastroduodenoskopie v detekci jícnových a žaludečních varixů, Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2010;64(Suppl 2).

b) Přednášky

Kysučan, J., Herman, J., Musil, D., Loveček, M., Švach, I., Duda, M.: Limited versus total stripping of vena saphena magna. The 10th Slovak Angiological Congress with international participation. 9.-12.10.2002, Tatranské Zruby, Slovakia

Kysučan, J., Herman J, Loveček M, Švach I, Duda M. Limited versus total stripping of vena saphena magna. Tradiční angiologické dny, 3.-5.4.2003, Praha

Kysučan, J., Herman, J., Duda, M. : Limitovaný vs. Totální stripping VSM. III. Dni mladých chirurgov prof. Dr. Čárského, DrSc. 6.-7. června 2003, Bratislava, Slovenská republika

Kysučan, J., Herman, J. Limitovaný striping vena saphena magna. Flebologický seminář, II. chirurgická klinika, 26.3. 2003

Kysučan, J., Herman, J., Duda, M. Limitovaný vs. totální striping velké safény. X. konference mladých lékařů, 11.6.2003, Brno

Kysučan, J., Herman, J., Švach, I., Starý, L., Loveček, M., Duda, M.: Význam lumbální sympatektomie v léčbě bércových ulcerací žilní etiologie. XI. Slovak

angiological congress with international participation. 15.-18.10.2003, Tatranské Zruby, Slovakia

Kysučan J., Herman J., Loveček M., Švach I., Starý L., Duda M. Komplikace strippingu velké safény. XXVIII. Flebologické dny, 6.-7.11. 2003, Brno

Kysučan, J., Vyhnánek, J., Mocňáková, M., Duda, M. : Komplikace chirurgie štítné žlázy. VIII. setkání českých a slovenských chirurgů v Novém Městě na Moravě, 12.-13. května 2005, Nové Město na Moravě

Kysučan, J., Vyhnánek, J., Mocňáková, M., Duda, M. : Nejčastější komplikace chirurgie štítné žlázy. XXXVIII. endokrinologické dny s mezinárodní účastí, 20.-22. října 2005, Olomouc

Kysučan, J., Malý, T., Neoral, Č., Kantor, L. : Atrezie ilea. VI. dny mladých chirurgů. 15.-16. června 2006, Seč u Chrudimi

Kysučan, J., Malý, T., Neoral, Č. : Reoperace atrézií tenkého střeva. XXII. Petřivalského-Rapantův den, 22. září 2006, Olomouc

Kysučan, J., Malý, T., Neoral, Č. : Atrézie, klinický seminář Dětské kliniky FN Olomouc, 15. listopadu 2006, Olomouc

Kysučan J., Malý T., Neoral Č. : Umbilikální hernie dětského věku - nezvyklé peroperační nálezy. VII. Dny mladých chirurgů prof. Čárského, 7.-8.6.2007, Hotel Javorna, Drienica

Kysučan J., Neoral Č : Prevence TEN v chirurgii. VII. Dny mladých chirurgů prof. Čárského, 7.-8.6.2007, Hotel Javorna, Drienica

Kysučan J., Malý T., Neoral Č. : Netradiční nálezy při operacích dětských pupečních kýl. Pelhřimovské chirurgické dny, 23.-24.11.2007, Hotel Rekrea, Pelhřimov

Kysučan, J., Malý, T., Neoral, Č., Tenora, J., Karásková, E.: Pozdní kauzální léčba obštipace u 10-leté dívky, Hotel Palace, Nový Smokovec, Vysoké Tatry, Slovensko, 27. - 28. 4. 2009

Kysucan J., Maly T., Vomáčkova K., Neoral C.: Accidental findings during surgical treatment of pediatric umbilical hernias, 38th International Symposium of Pediatric Surgery, Obergurgl, Austria, 19.-22.4.2009

Kysučan J, Maly T, Neoral Č, Tenora J, Karaskova E.: Komplikace a léčba úporné obštipace u 10-leté dívky (kazuistika). Praha, 14.-15.5.09, XVI. Pražské chirurgické dny (Jiráskovy dny)

Kysučan J., Malý T., Skalický P., Neoral Č.: Obštipace v dětském věku - je nutné čekat na komplikace?, IX. Dni mladých chirurgů, Dolný Kubín, Slovensko, 12.6.2009

J. Kysucan, T. Maly, K. Vomackova, C. Neoral: Ileal atresia – our experiences, 39th International Symposium of Pediatric Surgery, Obergurgl, Austria, April 18-20, 2010

Kysučan J., Malý T., Vomáčková K., Neoral Č. Vady ductus omphaloentericus a urachu, 56. mezinárodní kongres českých a slovenských dětských chirurgů, Olomouc, 29.4.2010

Kysucan J, Maly T, Vomackova K, Neoral C: Urachal and omphalomesenteric anomalies - a single centre experience, 3th World Congress of Pediatric Surgery, New Delhi, October 21-24, 2010

Kysučan J.: Neúrazové NPB u dětí - současné trendy v diagnostice a léčbě, odborné sympozium sester Náhlé příhody v dětské chirurgii, 23.11.10, Olomouc

10. Příloha

- informovaný souhlas s vyšetřením PET/CT

Poučení a informovaný souhlas pacienta (zákonného zástupce pacienta) s vyšetřením PET/CT

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

Název výkonu

Vyšetření PET/CT

Účel výkonu

PET vyšetření poskytne informaci o spotřebě glukózy nebo jiné látky v různých orgánech a ložiscích – na základě této informace lze detekovat nádorová a zánětlivá ložiska a případně sledovat jejich vývoj. CT (výpočetní tomografie) umožňuje přesně lokalizovat místo abnormního zvýšení spotřeby glukózy.

Povaha výkonu

Jde o diagnostické vyšetření spojené s nitrožilní injekcí aplikací glukózy nebo jiné látky značené radioaktivním izotopem s velmi krátkým poločasem přeměny. Vyšetření bývá zahajováno většinou v odstavu 1 hodiny od podání radiofarmaka.

Těsně před zahájením snímání obrazů bývá nitrožilně podána rentgenová kontrastní látka, což je spojeno s pocitem tepla rozlévající se po celém těle. Při celém vyšetření PET/CT kamerou musí pacient ležet v klidu bez pohybu po dobu asi 35 minut, v úvodu vyšetření je nutno respektovat pokyny ošetřujícího personálu, které zabezpečí optimální koordinaci dechu při záznamu CT obrazů.

Po vyšetření s podáním rentgenové kontrastní látky je nezbytné zůstat dalších 30 minut v čekárně PET/CT.

V případě jakýchkoliv potíží při a po vyšetření (bolesti hlavy, břicha, nevolnost, dechové obtíže atd.) je třeba okamžitě upozornit ošetřujícího lékaře !!!

Předpokládaný prospěch výkonu

Určení lokalizace ložiska zvýšené spotřeby glukózy nebo jiného procesu je významné pro stanovení diagnózy a případnou léčbu, tato ložiska nemusí být detekovatelná jinou metodou.

Alternativa výkonu

K posouzení rozložení metabolismu glukózy celotělovým způsobem není alternativní vyšetření. Při některých onkologických vyšetřeních je alternativou vyšetření ultrazvukem, samotné CT vyšetření nebo vyšetření magnetickou rezonancí. O výběru metody rozhoduje indikující lékař dle charakteru a fáze onemocnění.

Možná rizika zvoleného výkonu

Radiační zátěž spojená s tímto vyšetřením je obdobná jako u většiny radiodiagnostických postupů. **Riziko alergické reakce je vázáno na podání rentgenové kontrastní látky - riziko alergie na jód.**

Následky výkonu

Pokud nedojde k závažné reakci na kontrastní látku, pak bez možných následků.

Vzor vyplnění (zatržení): Zakroužkujte správnou odpověď

ANO NE

Jste lačný/á?	ANO	NE
Měl/a jste někdy reakci na podanou jodovou kontrastní látku?	ANO	NE
Měl/a jste někdy kožní reakci na jodové dezinfekční prostředky?	ANO	NE
Máte alergii na jod v potravinách (mořské ryby, kapusta, konzervační látky)?	ANO	NE
Trpíte sennou rýmou, máte astma bronchiale, máte reakci na pylly nebo na bodnutí hmyzem?	ANO	NE
Máte alergické reakce na léky (hlavně penicilin a jiná antibiotika) nebo místní znecitlivění (prokain)?	ANO	NE
Máte vleké onemocnění ledvin s jejich sníženou funkcí?	ANO	NE
Máte cukrovku?	ANO	NE
Máte vysoký krevní tlak nebo srdeční nedostatečnost?	ANO	NE
Máte normální funkci štítné žlázy?	ANO	NE
Máte zelený zákal?	ANO	NE

Jste těhotná?	ANO	NE
Kojíte?	ANO	NE
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 poučením, které mi byly zdravotnickým pracovníkem sděleny a vysvětleny, jsem porozuměl(a), měl(a) jsem možnost klást doplňující otázky, které mi byly zdravotnickým pracovníkem zodpovězeny.	ANO	NE

Propouštěcí informace pro pacienty po vyšetření PET/CT

- Můžete bez jakýchkoli omezení cestovat veřejnými dopravními prostředky nebo osobním autem i s doprovodem.** Pokud byste však chtěli v den vyšetření opustit republiku je vhodné vyžádat si potvrzení, že jste vyšetření prodělali, kvůli možným komplikacím na hranicích.
- Váš styk s rodinnými příslušníky není žádným způsobem omezen,** obecně je však vhodné (nikoli nutné) po aplikaci co možná nejvíce (v řádu hodin) časově oddálit první kontakt s dětmi a těhotnými ženami a během styku s nimi udržovat pokud možno větší vzdálenost.
- Po vyšetření se můžete bez omezení vrátit do práce.**

Samozřejmostí je dodržování základních hygienických pravidel. V případě inkontinentních pacientů, zvracejících pacientů apod. je nutné potřísněné pleny nebo jiné materiály skladovat 24 hodin v igelitovém pytli mimo obytné prostory (např. ve sklepě, garáži apod.) a poté lze pytle odstranit jako normální odpad.

Po zhruba 24 hodinách od aplikace se ve Vašem těle bude nacházet pouze nepatrné množství radiofarmaka a již není třeba dodržovat shora uvedené zásady spojené s radiační ochranou obyvatelstva.

V případě jakýchkoliv potíží okamžitě upozornit ošetřujícího lékaře !!!

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, souhlasím s jejich provedením.	ANO	NE
- že jsem lékařům nezamlčel(a) žádné mně známé údaje o mém zdravotním stavu, jež by mohly nepříznivě ovlivnit moji léčbu či ohrozit mé 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
Souhlasím s tím, aby osoby získávající způsobilost k výkonu zdravotnického povolání (studenti SZŠ, VOŠ, studenti LF UP apod.) prováděly lékařskou a ošetrovatelskou péči v rámci výuky v souladu s vnitřními předpisy FNOL.	ANO	NE
Souhlasím s tím, aby výše uvedené osoby mohly nahlížet do mé zdravotnické dokumentace v rozsahu nezbytně nutném. Všechny tyto osoby jsou povinny o těchto skutečnostech i mém rodném čísle zachovávat mlčenlivost	ANO	NE
Souhlasím s tím, aby externí zdravotničtí auditoři mohli nahlížet do mé zdravotnické dokumentace v souvislosti s jejich kontrolní činností. O všech skutečnostech jsou povinni zachovávat mlčenlivost.	ANO	NE

Datum:	Hodina	Podpis pacienta(tky) nebo zákonného zástupce (opatrovníka)

Jméno a příjmení oprávněného zdravotnického pracovníka, který provedl poučení o přípravě a průběhu	Podpis oprávněného zdravotnického pracovníka, který provedl poučení o přípravě a průběhu

Jméno a příjmení lékaře(řky), provádějícího(cí) poučení pacienta o indikacích a kontraindikacích vyšetření a samotný výkon	Podpis lékaře(řky), provádějícího(cí) poučení pacienta o indikacích a kontraindikacích vyšetření a samotný výkon	Datum:	Hodina

Zpracoval: Vlasta Míková – vedoucí radiologická asistentka; Ing. Jaroslav Ptáček, dohlížející osoba na KNM

Zástupce přednosty pro LP: MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.

Přednosta: doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, Ph.D.

**Pokud se pacient(tka) nemůže podepsat,
uved'te důvody, pro které se pacient(ka) nemohl(a) podepsat:**

Jak pacient(ka) projevil(a) svou vůli:

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