

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

**Faktory ovlivňující přežívání pacientů
s adenokarcinomem pankreatu**

Doktorská dizertační práce

MUDr. Linda Bébarová

Olomouc 2019

Doktorand: MUDr. Linda Bébarová

Doktorský studijní program: Chirurgie

Školící pracoviště: I.chirurgická klinika Lékařské fakulty Univerzity
Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
Přednosta prof. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.

Školitel: MUDr. Martin Loveček, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem tuto práci vykonala samostatně a uvedla jsem veškerou použitou literaturu.

Projekt byl realizován na pracovištích I.chirurgické kliniky LF UP a FN Olomouc ve spolupráci s Ústavem molekulární a translační medicíny LF UP a FN Olomouc a Ústavem lékařské biofyziky LF UP a FN Olomouc a pod odborným vedením MUDr. Martina Lovečka, Ph.D.

Poděkování

Ráda bych poděkovala všem kolegům, kteří mi pomáhali při této práci. Hlavní poděkování patří mému školiteli MUDr. Martinu Lovečkovi, Ph.D. za jeho znalosti a zkušenosti, přístup, odborné vedení, neutuchající entuziasmus a víru v mé schopnosti a odhodlání a nekonečnou trpělivost při korekcích veškerých publikací. Dále děkuji MUDr. Martinu Staškovi za přátelskou i profesionální podporu a pomoc v záležitostech vědy. Můj dík patří i dalším kolegům, nejen na I.chirurgické klinice, ale i na VZ Hranice ZZS Olomouckého kraje, kteří se jakýmkoliv způsobem podíleli na celé mé dosavadní kariéře.

Nejvíce však děkuji své mamince Radce za všechnu její sílu, trpělivost a lásku, které mi celý život dávala plnými hrstmi, díky čemuž jsem se dostala tam, kde jsem. Nikdy Ti to nebudu moct dostatečně oplatit, mami. Děkuji i své babičce Božence, která se toho už bohužel nedožila. A děkuji i jedné speciální osobě, která mě pořád učí, že nejen prací živ je člověk a že život se má žít.

Obsah

1. Úvod

1.1 Historie léčby PDAC

2. Patofyziologie PDAC

2.1 Patogeneze PDAC

2.2 Molekulární genetika PDAC

2.3 Molekulární biologie PDAC

2.4 Hereditární PDAC

3. Epidemiologie

3.1 Obecná epidemiologie

3.2 Exogenní faktory

3.2.1 Kouření

3.2.2 Alkohol

3.2.3 Dietetické faktory

3.2.4 Profesionální expozice

3.2.5 Infekční agens

3.3 Endogenní faktory

3.3.1 Chronická pankreatitida

3.3.2 Diabetes mellitus

3.3.3 Hereditární vlivy

4. Klasifikace PDAC

4.1 Histopatologie

4.2 Grading

4.3 Staging

5. Diagnostika

5.1 Klinický obraz

5.2 Laboratorní vyšetření

5.3 Zobrazovací metody

5.3.1 UZ

5.3.2 CT

5.3.3 MRI

5.3.4 EUS

5.3.5 ERCP

5.3.6 PET

5.3.7 Diagnostická laparoskopie

6. Léčba PDAC

6.1 Předoperační staging

6.2 Resekabilní PDAC

6.2.1 Chirurgická léčba

6.2.2 Onkologická léčba

6.2.2.1 Adjuvantní léčba

6.2.2.2 Neoadjuvantní léčba

- 6.2.3 Stentování
- 6.3 Hraničně resekabilní PDAC
 - 6.3.1 Chirurgická léčba
 - 6.3.2 Onkologická léčba
- 6.4 Neresekabilní PDAC
 - 6.4.1 Onkologická léčba
 - 6.4.2 Chirurgická léčba
- 6.5 Metastatický PDAC

7. Prognóza

- 7.1 Přežívání pacientů s PDAC
- 7.2 Prognostické faktory
 - 7.2.1 Chirurgicko-patologické faktory
 - 7.2.2 Klinické faktory
 - 7.2.3 Laboratorní faktory
 - 7.2.4 Cirkulující nádorové buňky

8. Praktická část práce

- 8.1 Faktory ovlivňující přežívání pacientů s radikálně resekabilním PDAC
- 8.2 Faktory ovlivňující přežívání pacientů s radikálně neresekabilním PDAC
- 8.3 Vliv průkazu CTCs na přežívání pacientů s PDAC

9. Diskuze

10. Závěr

11. Souhrn

12. Summary

13. Literatura

14. Přehled publikací a přednášek autora

- 14.1 Práce související s dizertační prací
- 14.2 Ostatní práce

15. Seznam použitých zkratk

1. Úvod

Duktální adenokarcinom pankreatu (PDAC) je jedním z nejagresivnějších maligních onemocnění. Jeho špatná prognóza je dána kombinací různých faktorů, mezi něž patří agresivní biologie onemocnění, nespecifické či chybějící příznaky v časných stádiích, jejich nedocení, protražovaná diagnostika a zpoždění v zahájení léčby. Většina pacientů je diagnostikována již v pokročilém stádiu onemocnění. Incidence PDAC má celosvětově vzrůstající tendenci a i přes veškeré pokroky ve výzkumu jeho mortalita neklesá. Prognóza pacientů s PDAC je velmi špatná, pětileté přežití u pacientů s radikálně resekabilním PDAC se pohybuje kolem 20%, medián přežívání u pacientů s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním se pohybuje mezi 2-11 měsíci.

1.1 Historie léčby PDAC

První dochovaná zmínka o karcinomu pankreatu pochází z roku 1761 z publikace Giovanniho Battisty Morgagniho „de Sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque“. V této práci popsal několik případů pankreatického „skirrhu“, nicméně vzhledem k absenci mikroskopického popisu není jisté, zda se skutečně jednalo o adenokarcinom pankreatu. Až v roce 1858 Jacob Mendez Da Costa provedl revizi původního Morgagniho díla a rovněž poprvé popsal mikroskopickou podstatu adenokarcinomu, což z karcinomu pankreatu udělalo skutečnou chorobnou jednotku [1].

Samotná chirurgie pankreatu prošla během historie dlouhou a složitou cestou. Anatomická lokalizace pankreatu představovala pro chirurgy dlouhou dobu příliš velkou překážku. Až s rozvojem chirurgické anestézie a aseptických operačních technik bylo možné učinit první pokusy. Přesto množství pacientů nepřežilo v důsledku komplikací a nedostatečné pooperační péče. Jelikož se záhy zjistilo, že tělo a kauda pankreatu jsou anatomicky dostupnější, týkaly se první pokusy o resekci pankreatu právě této oblasti. První levostranná pankreatektomie (LPE) byla provedena v roce 1882 Friedrichem Trendelenburgem. Pacient sice bezprostřední pooperační období přežil, zemřel však několik týdnů poté na akutní respirační selhání. Tento případ však dokázal uskutečnitelnost pankreatických resekcí. První pokus o pravostrannou duodenohepato-pankreatektomii (DPE) pro tumor hlavy pankreatu byl proveden v roce 1898 italským chirurgem Alessandrem Codivillou. Pacient však nepřežil pooperační období. První úspěšnou DPE provedl v roce 1909 německý chirurg Walther Carl Eduard Kausch. Aby snížil operační riziko, provedl výkon jako dvoudobý, kdy nejprve obnovil biliární drenáž pomocí cholecystojejunostomy s Braunovou kličkou, a dva měsíce poté dokončil en bloc distální gastrektomii, proximální duodenohepato-pankreatektomii a parciální resekci hlavy pankreatu. Pacient přežil 9 měsíců, než zemřel na akutní cholangitidu. V roce 1935 Allen Oldfather Whipple prezentoval na každoročním setkání členů Americké chirurgické společnosti výsledky dvoudobé procedury zahrnující

resekci hlavy pankreatu a duodena pro karcinom Vaterské papily. První úspěšná DPE pro PDAC byla provedena Alexanderem Brunschwigem v roce 1937. V roce 1940 provedl Whipple neplánovaně první úspěšnou jednodobou DPE. Whippleova operace zůstala metodou volby v chirurgické léčbě karcinomu pankreatu až do roku 1978, kdy Traverso a Longmire představili pylorus šetřící duodenopankreatektomii (PPDPE), jako výkon méně náročný technicky i časově a také snižující riziko postgastrektomického syndromu a ulcerací v anastomóze. Poslední systematická review a meta-analýzy sice prokázaly, že PPDPE je spojena se signifikantně nižší krevní ztrátou a kratším operačním časem, ale co se týče mortality, morbidity a doby přežití pacientů, jsou obě procedury ekvivalentní [2,3].

Pokrokem v diagnostice PDAC byl objev biomarkeru CA 19-9 v roce 1979. Zvýšení efektivity léčby PDAC s sebou přinesl objev možnosti využití radioterapie (RT) a chemoterapie (CHT). V průběhu 80. let 20. století se nejprve ukázalo, že kombinace RT s podáváním cytostatik, především fluorouracilu, zvyšuje roční přežití pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním PDAC z 10 na 40%, a následně že kombinace RT a CHT je efektivní i jako adjuvantní terapie u pacientů s časnějšími stádii PDAC. V roce 1996 byl v léčbě diseminovaného PDAC schválen gemcitabin, který se ukázal být poněkud účinnějším oproti fluorouracilu. V letech 2004 – 2008 byla pozměněna strategie onkologické léčby. V roce 2004 bylo zjištěno, že adjuvantní podání fluorouracilu více jak zdvojnásobuje pětileté přežití u pacientů s časným stádiem PDAC. Následně v roce 2005 bylo prokázáno, že přidání protilátky erlotinibu ke standardní léčbě gemcitabinem u pacientů s inoperabilním PDAC vede k prodloužení přežití těchto pacientů a v letech 2007-2008 dvě velké studie prezentovaly, že adjuvantní léčba gemcitabinem vede k signifikantně delšímu přežívání pacientů s časným stádiem PDAC [4,5].

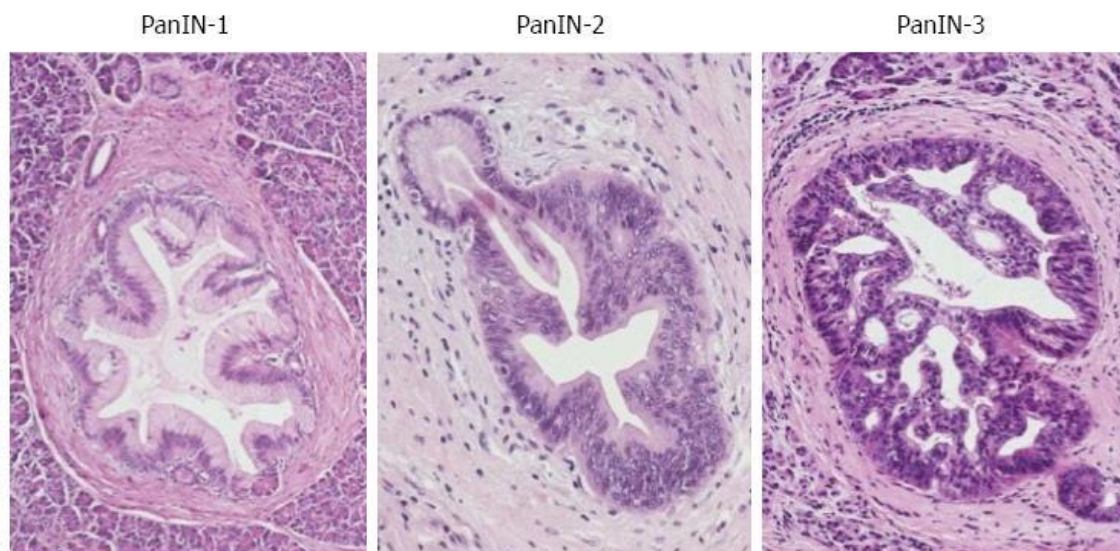
V současné době probíhá výzkum PDAC především na poli molekulární genetiky ve snaze najít vhodné biomarkery, které by umožnily časnou diagnostiku tohoto onemocnění.

2. Patofyziologie PDAC

2.1 Patogeneze PDAC

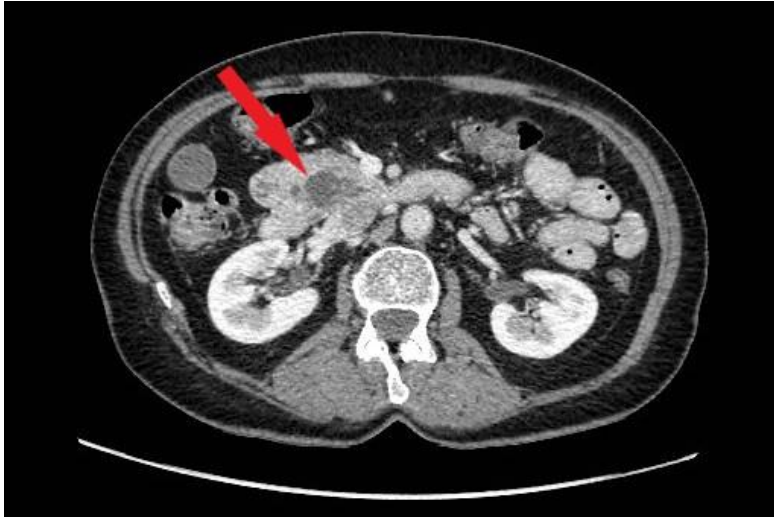
PDAC vzniká z dobře definovaných prekurzorových lézí, které definují model genetické progresy pankreatické kancerogeneze. Histologicky se tyto prekurzorové léze řadí do několika různých subtypů. Nejčastějším typem je mikroskopická pankreatická intraepiteliální neoplázie (PanIN – pancreatic intraepithelial neoplasia), dále pak intraduktální papilární mucinozní neoplázie (IPMN – intraductal papillary mucinous neoplasm) a cystická mucinozní neoplázie (MCN – mucinous cystic neoplasm).

PanIN jsou mikroskopické mucinózně-papilární léze velikosti do 5mm, které vede k rozvoji PDAC skrze sekvenci adenom – karcinom. Neinvazivní PanIN léze se dříve dělily do tří stupňů na základě rozsahu cytologických a architektonických atypií. PanIN1A a PanIN1B vykazují nízký stupeň dysplázie, u PanIN2 nacházíme ztrátu polarity, shlukování jader, zvětšení buněk a hyperchromázii. PanIN3 představuje pokročilé stádium léze s těžkými jadernými atypiami, luminální nekrózou a pučením epitelových buněk do žlázového lumen. Nedávno byla tato klasifikace nahrazena jednodušším dvoustupňovým rozdělením na low-grade léze (PanIN1 a PanIN2) a high-grade léze (PanIN3). Zatímco low-grade léze lze nalézt i u dospělých pacientů se zdravým pankreatem či chronickou pankreatitidou a riziko jejich maligního zvrhnutí je malé, high-grade léze se nechází téměř výlučně u pacientů s PDAC [6,7].

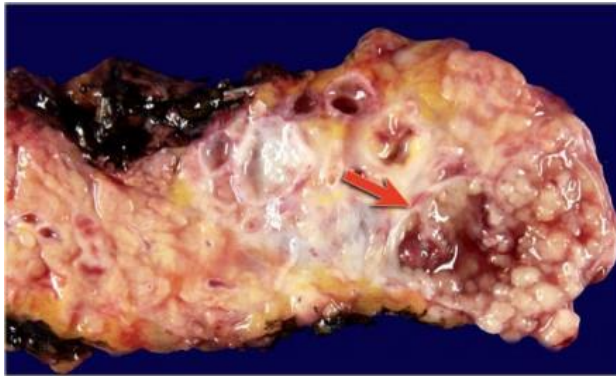


Obr.1 Mikroskopický obraz PanIN lézí [8]

IPMN jsou mucinózní cysty postihující systém pankreatických vývodů a jejich velikost přesahuje 1cm. Stejně jako PanIN se v závislosti na stupni dysplastických změn epitelu dělí na low-grade IPMN, intermediate-grade IPMN a high-grade IPMN. Vyskytuje se několik histologických subtypů IPMN – gastrický typ, intestinální typ, pankreatobiliární typ a onkotický typ. Téměř u třetiny pacientů s PDAC je v době resekce zjištěna IPMN [9].

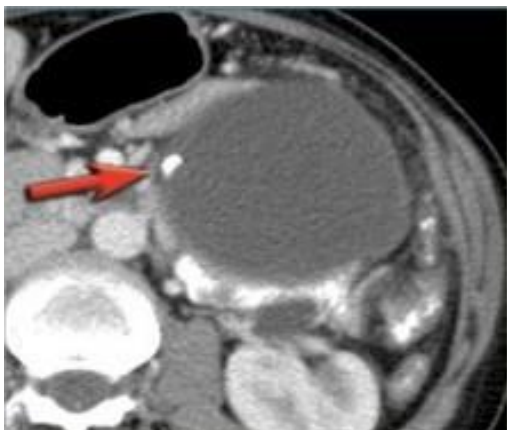


Obr.2 CT obraz ložisek IPMN v hlavě pankreatu



Obr.3 Makroskopický obraz IPMN (www.radiologyassistant.nl)

Nejméně časté jsou MCN. Vyskytují se téměř výhradně u žen a častěji v těle a kaudě pankreatu. MCN nepostihují pankreatické vývody. Mucinózní epitel MCN je doprovázen ovariálním typem stromatu, které představuje hlavní diagnostický prvek MCN a odlišuje je od IPMN. Rovněž MCN jsou klasifikovány jako low-grade, intermediate-grade a high-grade dysplázie. Asi u třetiny pacientů s PDAC je v resekátu pankreatu nalezena MCN [9].



Obr. 4 CT obraz MCN (www.radiologyassistant.nl)



Obr.5 Makroskopický obraz MCN v hlavě pankreatu (www.radiologyassistant.nl)

2.2 Molekulární genetiká PDAC

Podstata vzniku PDAC je primárně genetickou záležitostí. Vznik nádorového bujení je způsoben mutacemi genů zabezpečujících regulaci buněčného růstu a dělení. Tyto geny dělíme na onkogeny a tumor supresorové geny. Onkogeny jsou aktivními formami tzv. protoonkogenů kódujících proteiny podílející se na regulaci buněčné proliferace. Mutací dochází k aktivaci protoonkogenu na onkogen s následnou nekontrolovatelnou stimulací buněčného dělení. Druhou skupinu tvoří antiproliferační tumor supresorové geny, u nichž v důsledku mutace dochází k jejich inaktivaci a tím k omezení fyziologické kontroly buněčného dělení a přirozené apoptózy. Mutace genů mohou být buď zárodečné – přenesené z rodičů na dítě, nebo somatické – získané v průběhu života jedince. Kromě aktivace onkogenů a inaktivace tumor supresorových genů se při vzniku PDAC uplatňují také rozsáhlé chromozomální ztráty, genové amplifikace a zkrácení telomer [10,11].

Nejčastěji mutovaným genem u PDAC je K-ras. Jedná se o onkogen kódující malý GTP (guanosintrifosfát) vazebný protein, který zprostředkovává signalizaci z receptorů pro růstový faktor. K-ras mutace je přítomna až u 85% pacientů s PDAC a patří mezi nejčasnější zjistitelné genetické abnormality. Lze ji nalézt již v časných stádiích vývoje PDAC jako je PanIN1A [12].

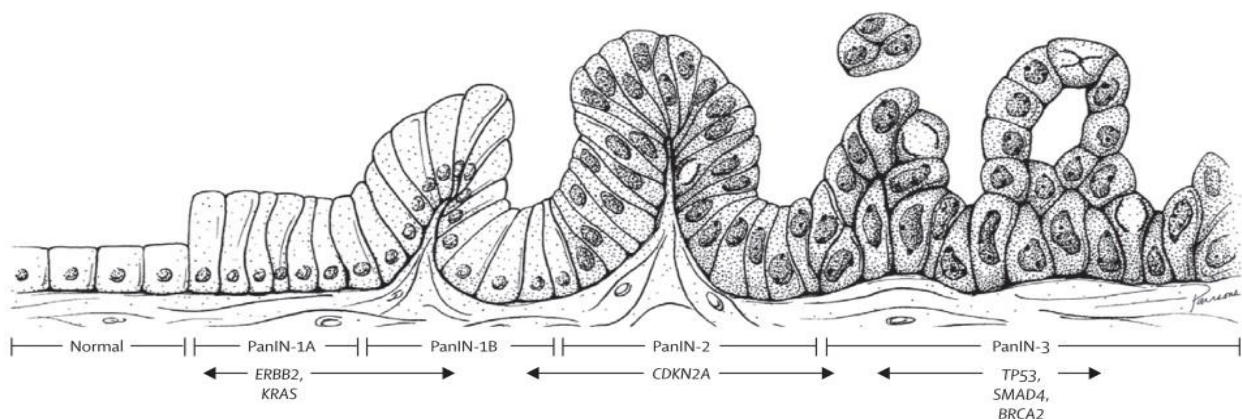
Nejčastěji mutovaným tumor supresorovým genem je u PDAC gen CDKN2A kódující protein uplatňující se jako nezbytný regulační prvek buněčného cyklu. Ztráta funkce tohoto genu byla popsána až u 90% PDAC.

Druhým nejčastějším tumor supresorovým genem je gen p53. Mutace genu vede k nadměrné expresi defektního proteinu, který nemá schopnost zprostředkovávat inhibici buněčného cyklu a indukci apoptózy. Zárodečné mutace genu p53 jsou příčinou Li-Fraumeniho syndromu.

Dalšími často mutovanými tumor supresorovými geny jsou u PDAC gen p16 a gen SMAD4. Proteinový produkt genu p16 se uplatňuje v regulaci G1 fáze buněčného cyklu. Proteinový produkt SMAD4 řídí signální dráhy růstových faktorů TGF- β , které ovlivňují regulaci buněčného cyklu, proliferace a apoptózy. Inaktivace obou genů tak ve svém důsledku vede k nekontrolovatelnému nádorovému bujení.

Zatímco mutace K-ras, CDKN2A a p16 jsou detekovatelné již v časných fázích vývoje PDAC, s mutacemi p16 a SMAD4 se setkáváme až ve stádiích pozdních – IPMN grade 3 a invazivní karcinom [9].

Téměř všechny hlavní geny jsou mutovány dříve, než dojde k rozvoji PDAC. Od vzniku prvního prekurzorového neoplastického buněčného klonu do vzniku skutečně maligní buňky může uplynout i několik let. I v již maligních buňkách však mohou nadále probíhat genetické změny, což vysvětluje genetickou heterogenitu metastáz PDAC [11].



Obr.6 Progrese PanIN lézí (www.pathologyoutlines.com)

2.3 Molekulární biologie

Existují různé molekulární mechanismy vedoucí od iniciální genetické mutace k vlastní biologické podstatě PDAC. V důsledku výše zmíněných genetických mutací dochází ke stimulaci nebo naopak inhibici produkce specifických proteinů. Tyto proteiny se uplatňují jako signální molekuly, povrchové receptory a mediátory buněčného růstu, diferenciaci či apoptózy [10].

U lidského PDAC byla zjištěna zvýšená exprese mnoha růstových faktorů a jejich receptorů, zahrnující epidermální růstový faktor (EGF – epidermal growth factor), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor), fibroblastový růstový faktor (FGF - fibroblast growth factor) a řadu cytokinů (TGF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-8)

Nadbytek růst stimulačních faktorů a narušení růst inhibujících faktorů vede k zablokování programované smrti buněk, nezávislosti buněk na dodaných růstových faktorech, angiogenezi a metastázování [11,12].

2.4 Hereditární PDAC

Za hereditární PDAC (FPC – familial pancreatic cancer) je považován PDAC vyskytující se v rodině u 2 a více příbuzných prvního stupně bez známého predisponujícího syndromu či genetické poruchy. V současnosti je diagnóza FPC diagnózou per exclusionem. Průměrný věk pacientů s FPC je poněkud nižší než u pacientů se sporadickým PDAC a pohybuje se okolo 64-65 let.

Asi 10% PDAC má familiární komponentu, ale jen u necelých 20% je identifikován některý ze známých syndromů asociovaných se zvýšeným rizikem vzniku PDAC. Nejčastějšími predisponujícími hereditárními syndromy jsou syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií (HBOC – hereditary breast and ovarian cancer syndrome), familiární melanom (FM – familial melanoma), Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza (FAP – familial adenomatous polyposis), Peutz-Jeghersův syndrom, Li-Fraumeni syndrom a hereditární pankreatitida. Také přítomnost ATM (Ataxia Teleangiectasia mutated) genu u heterozygotů byla definována jako potenciální predisponující faktor vzniku PDAC [13].

Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií je způsoben zárodečnou mutací v genech BRCA1 a BRCA2. Tyto autozomálně dominantně dědičné mutace způsobují zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu a ovarií zejména v časném věku. Jsou však spojeny i s vyšším rizikem vzniku dalších malignit jako kolorektální karcinom, karcinom prostaty, karcinom žaludku a pankreatu. Mutace BRCA2 je nejčastější známou příčinou FPC a nachází se u 5-20% rodin s FPC.

Familiární melanom (FM) je definován jako dva případy maligního melanomu u příbuzných prvního stupně, v oblastech s vyšší prevalencí maligního melanomu pak tři případy u blízkých příbuzných. Příčinou FM je zárodečná mutace v genu CDKN2A, která se dědí autozomálně dominantně. Souvislost mezi FM a zvýšeným rizikem FPC byla důkladně prozkoumána.

Lynchův syndrom (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom) je způsoben zárodečnou mutací MMR (mismatch repair) a EPCAM (epithelial cellular adhesion molecule) genů a je nejčastější příčinou hereditárního kolorektálního karcinomu. Pacienti s mutací MMR genů mají až devětkrát vyšší riziko vzniku PDAC.

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací APC (adenomatous polyposis coli) genu. Klinicky se manifestuje růstem stovek až tisíců adenomů tlustého střeva, ale také polypy fundu žaludku, polypy duodena, tvorbou osteomů, dentálními anomáliemi, hypertrofií epitelu sítnice, či tvorbou nádorů mozku a štítné žlázy. Pacienti s FAP mají téměř pětkrát vyšší riziko vzniku PDAC než zdravá populace.

Peutz-Jeghersův syndrom způsobený mutací genu STK11/LKB1 je vzácným autozomálně dominantně dědičným onemocněním charakterizovaným mukokutánní pigmentací a tvorbou intestinálních hamartomů. Kromě zvýšeného rizika kolorektálního karcinomu, karcinomu žaludku či karcinomu prsu se jedná o vrozené onemocnění s nejvyšším rizikem vzniku PDAC ze všech hereditárních syndromů.

Li-Fraumeni syndrom je způsoben zárodečnou mutací genu TP53. Onemocnění je autozomálně dominantně dědičné a je charakteristické vznikem širokého spektra malignit v dětství a časně dospělém věku. Až u 50% pacientů se rozvine nádorové onemocnění před třicátým rokem věku. Riziko vzniku PDAC je u pacientů s Li-Fraumeni syndromem sedminásobně vyšší než u zdravých jedinců.

ATM gen je příčinou syndromu ataxia teleangiectasia, autozomálně recesivně dědičného onemocnění charakteristického neurologickými, imunologickými, jaterními, kožními a endokrinologickými abnormalitami. Pacienti s heterozygotní formou onemocnění mají dvakrát až třikrát vyšší riziko rozvoje PDAC [13,14,15].

Hereditární pankreatitida (HP) je extrémně vzácné onemocnění postihující asi 3 ze 100 000 obyvatel. Pacienti s HP však mají padesátkrát až sedmdesátkrát vyšší relativní riziko onemocnění PDAC oproti běžné populaci. Toto autozomálně dominantně dědičné onemocnění je způsobeno mutací PRSS1 genu kódujícího kationický trypsinogen. Aktivovaný trypsin nemůže být degradován nebo naopak dochází ke zvýšené stimulaci aktivace trypsinogenu na trypsin, což vede k zánětlivým změnám a autodestrukci pankreatu [10,13].

3. Epidemiologie

3.1 Obecná epidemiologie

Incidence PDAC neustále narůstá, výrazně však kolísá v závislosti na geografické oblasti. Nejvyšší je v Severní Americe (7,4 na 100 000 obyvatel) a západní Evropě (7,3 na 100 000 obyvatel), nejnižší pak ve střední Africe a centrální a jižní Asii (kolem 1 na 100 000 obyvatel). Celosvětově se jedná o dvanácté nejčastější maligní onemocnění. V Evropě je PDAC osmou nejčastější malignitou. Je čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění u mužů, po karcinomu plic, kolorektálním karcinomu a karcinomu prostaty, a rovněž čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění u žen, po karcinomu prsu, kolorektálním karcinomu a karcinomu plic [7,16,17].

Mortalita PDAC téměř kopíruje její incidenci a rovněž značně geograficky kolísá. Zatímco v Severní Americe a západní Evropě se pohybuje kolem 6,9 na 100 000 obyvatel až 6,8 na 100 000 obyvatel respektive, ve střední Africe a centrální a jižní Asii je to přibližně 1 na 100 000 obyvatel.

PDAC se vyskytuje častěji u mužů než u žen. Jedná se o onemocnění převážně staršího věku, pouze asi u 10% pacientů vzniká před 50. rokem života. S přibývajícím věkem rovněž narůstá incidence a mortalita onemocnění [18,19].

Vyšší incidence PDAC je u Afroamerické populace. Příčina doposud nebyla uspokojivě objasněna. Byla studována například hypotéza o odlišnosti ve schopnosti detoxikovat kancerogeny z cigaretového kouře. U Afroamerické populace byl rovněž zjištěn vyšší výskyt mutací K-ras genu než u bílé populace a také častější výskyt rizikového faktoru v podobě diabetes mellitus [9,10].

3.2 Exogenní faktory

3.2.1 Kouření

Kouření je nejsilnějším exogenním rizikovým faktorem PDAC. Je rovněž příčinou signifikantních rozdílů ve výskytu PDAC u mužů a u žen a také v různých geografických oblastech. Aktivní kouření je spojeno s až trojnásobným zvýšením rizika vzniku PDAC a u 25% pacientů je přímou příčinou vzniku PDAC. Riziko odpovídá délce a intenzitě kouření. Pasivní kouření nezpůsobuje signifikantní nárůst rizika vzniku PDAC. Příčinou vlivu kouření na vznik PDAC jsou zřejmě individuální rozdíly v aktivitě detoxikačních mechanismů zodpovědných za eliminaci kancerogenů z lidského organismu (systém cytochromů a n-Acetyltransferázové enzymy) [10,19].

3.2.2 Alkohol

Přímý efekt konzumace alkoholu na zvýšení rizika vzniku PDAC nebyl jednoznačně prokázán žádnou randomizovanou studií, jen některé studie případů na tuto souvislost ukazují [20]. Konzumace alkoholu je však velmi často příčinou rozvoje chronické pankreatitidy, která je známým rizikovým faktorem vzniku PDAC. Rovněž bývá konzumace alkoholu často doprovázena aktivním kouřením. Lze tedy říct, že jako sekundární rizikový faktor se i alkohol uplatňuje na zvyšování rizika vzniku PDAC [10,19].

3.2.3 Dietetické faktory

Rovněž nebylo prokázáno přímé spojení mezi různými dietetickými faktory a vznikem PDAC, přestože existuje řada studií, v nichž byl nadměrný kalorický přísun spojený s konzumací velkého množství masa a tuků asociován s vyšším rizikem vzniku PDAC. Naproti tomu konzumace ovoce a zeleniny jako zdrojů antioxidantů působí v tomto ohledu spíše protektivně. Vliv obezity na vznik PDAC je podobně jako u alkoholu spíše sekundární, prostřednictvím zvýšení rizika inzulinorezistence a rozvoje diabetes mellitus [19,21].

3.2.4 Profesionální expozice

Profesionální expozice kancerogenním látkám (chlorované uhlovodíky, aromatické aminy, některé kovy) a profesionální či incidentální expozice radiaci jsou etiologickými faktory obecně zvyšujícími riziko vzniku maligního onemocnění. Souvislost specifického kancerogenu či záření se vznikem PDAC však dosud prokázána nebyla [10].

3.2.5 Infekční agens

Infekce jako etiologický faktor se podílí na vzniku některých maligních onemocnění – karcinom jater, karcinom děložního čípku, karcinom žaludku. Mezi prokázané kancerogeny se řadí *Helicobacter pylori*, který hraje významnou roli v případě karcinomu žaludku. Přestože prozatím studie neprokázaly jednoznačné spojení mezi infekcí *H.pylori* a vznikem PDAC, zůstává tento faktor předmětem dalšího výzkumu [22].

3.3 Endogenní faktory

3.3.1 Chronická pankreatitida

Jedním z nejčastěji zmiňovaných endogenních faktorů účastnících se na vzniku PDAC je chronická pankreatitida. Riziko vzniku PDAC je u nemocných s chronickou pankreatitidou až osmkrát vyšší než u zdravé populace. Předpokládá se, že chronický zánět indukuje genetické změny ve tkáni a současně probíhající hojivý proces vystavuje defektní buňky růstovým faktorům, čímž dochází k facilitaci neoplastických procesů v buňkách epitelu (tzv. pěstitelská teorie). Hlavními zprostředkovateli zánětlivé reakce jsou makrofágy a jejich produkty – TNF- α (tumor nekrotizující faktor), interleukiny IL-1, IL-6 a IL-8, EGF (epiteliální růstový faktor), PDGF (destičkový růstový faktor), TGF- α a TGF- β (transformující růstový faktor). Prostřednictvím těchto působků dochází ke stimulaci angiogeneze, buněčné proliferace a desmoplastické reakce, které se uplatňují rovněž v patogenezi PDAC. Na genetické úrovni bývá u pacientů s chronickou pankreatitidou a PDAC často detekována mutace K-ras onkogenu či ztráta exprese tumor supresorového genu p16 [10].

Několik studií prokázalo, že riziko vzniku PDAC v terénu chronické pankreatitidy roste lineárně s dobou trvání nemoci. PDAC diagnostikovaný krátce po diagnostice chronické pankreatitidy je méně pravděpodobně zapříčiněn tímto onemocněním [23,24].

Nejčastějším rizikovým faktorem vzniku chronické pankreatitidy je konzumace alkoholu. Existují však další příčiny, u nichž rovněž dochází ke zvýšení rizika vzniku PDAC. Kouření snižuje věkovou hranici vzniku PDAC, nejspíše na výše popsaném geneticko-environmentálním podkladě. Hereditární pankreatitida je autosomálně dominantně dědičné onemocnění, které se projevuje obvykle v dětství či ranném mládí a kumulativní riziko vzniku PDAC se u těchto pacientů pohybuje kolem 40%. Tropicá pankreatitida se svou podstatou velmi podobá jiným formám chronické pankreatitidy, ale vyskytuje se především v jihoindické oblasti a subsaharské Africe [13,14].

Kouření
konzumace alkoholu
operační výkon pro CHP
mutace K-ras či p16 genu
nízká detoxikační aktivita uridindifosfátglukuronyltransferázy

Tab.1 Rizikové faktory chronické pankreatitidy

3.3.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je považován za rizikový faktor vzniku PDAC, přestože není snadné určit, zda se jedná o jeho příčinu či následek dysfunkce nádorově změněné tkáně. Řada studií však prokázala pozitivní vztah mezi diabetem a vznikem PDAC, zejména tam, kde diagnostika PDAC následuje 5 a více let po vzniku diabetu. Pacienti s anamnézou více než 20 let trvání diabetu mají až o 30% vyšší riziko vzniku PDAC. Zhruba 1% nově vzniklých diabetů je zapříčiněno PDAC. Hlavním promotorem rozvoje PDAC je samotný inzulin, jelikož nádorové buňky exprimují inzulinové receptory, jejichž aktivace může stimulovat mitózu [25,26].

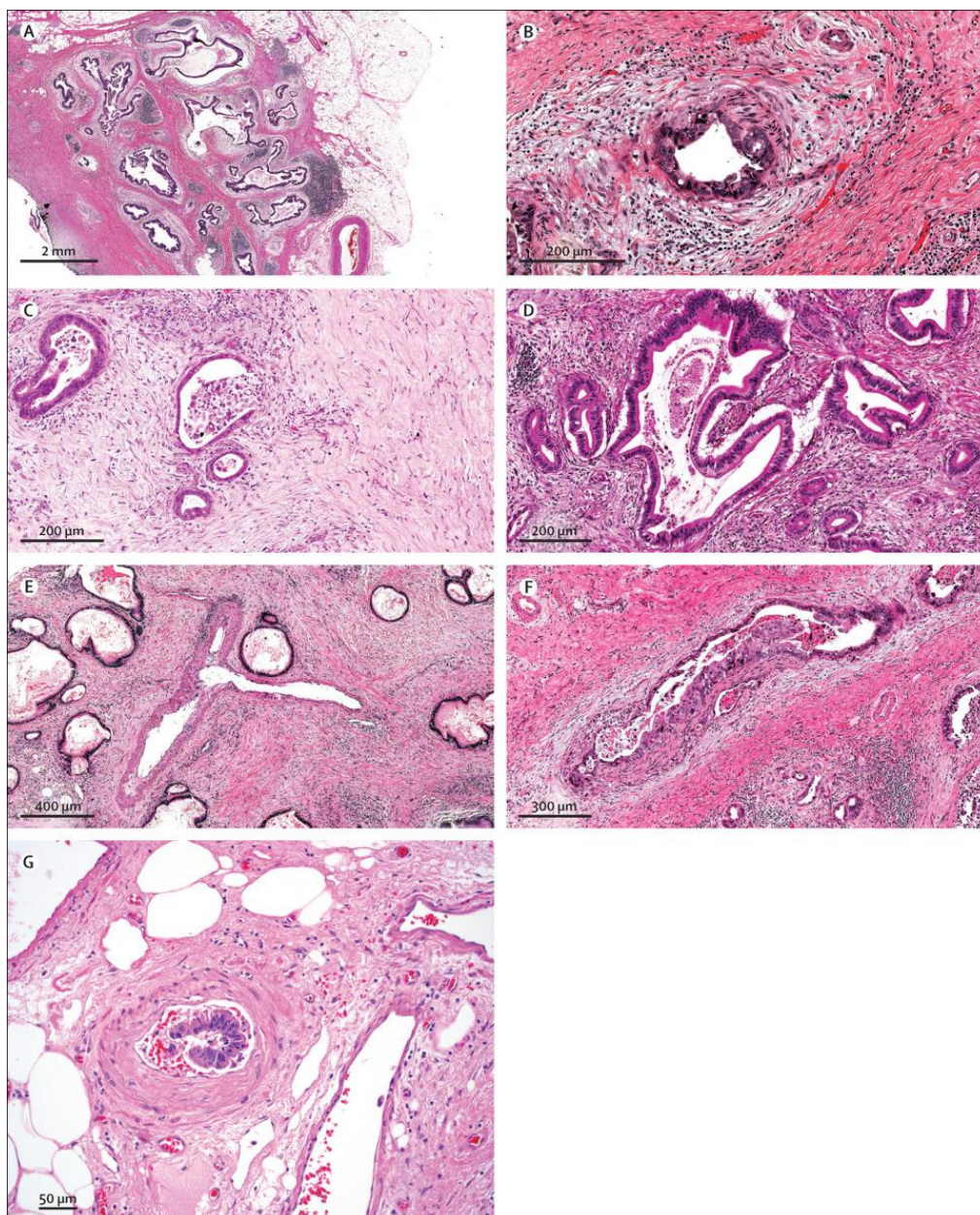
3.3.3 Hereditární vlivy

Tato problematika byla podrobně popsána v kapitole 2.4 Hereditární PDAC.

4. Klasifikace PDAC

4.1 Histopatologie

PDAC je nejčastějším novotvarem slinivky břišní. Jedná se o invazivní hlen produkující žlázotvorný novotvar, který vytváří silnou stromální desmoplastickou reakci. K diagnóze PDAC přispívá několik histologických kritérií – náhodné uspořádání žlázek, jaderný pleomorfismus, nekompletní žlázové lumen, luminální nekróza a časně perivaskulární, perineurální a perilymfatické šíření [9].



Obr.7 Histologická kritéria PDAC [9]

(A) Náhodné uspořádání žlázek. (B) Jaderný pleomorfismus. (C) Nekompletní žlazové lumen. (D) Luminální nekróza. (E) Žlázky přiléhající ke svalovým cévám. (F) Perineurální šíření. (G) Lymfovaskulární invaze.

4.2. Grading

Na základě míry odlišnosti tumorózních buněk od normální žlazové struktury je stanoven tzv. grading nádoru. Stejně jako u všech epitelových nádorů je 3-4 stupňový, přičemž bere v úvahu stupeň diferenciace žlazových formací, mitotickou aktivitu a stupeň nádorových atypií. Grading PDAC se pohybuje od velmi dobře diferencovaných nádorů, které se svou strukturou téměř neliší od normální

struktury pankreatu, až po anaplastické tumory, jejichž diagnostika je pak možná pouze na základě imunofenotypizace [27].

GX	grading nelze hodnotit
G1	low grade - dobře diferencovaný PDAC
G2	intermediate grade - středně diferencovaný PDAC
G3	high grade - špatně diferencovaný PDAC
G4	high grade - nediferencovaný PDAC

Tab.2 Grading PDAC

4.3. Staging

Staging PDAC se řídí kritérii TNM klasifikace. Rozlišujeme klasifikaci klinickou – cTNM, stanovenou předoperačně na základě klinického nálezu a zobrazovacích metod, a klasifikaci patologickou – pTNM, stanovenou na základě pooperačního histopatologického vyšetření. Obě klasifikace hrají zásadní roli při volbě správné terapeutické modality a do značné míry určují i prognózu pacienta.

Hodnota T (tumour) je stanovena na základě velikosti nádoru, jeho vztahu k pankreatu a peripankreatické tkáni a okolním cévám, tedy CA (coeliac axis), SMA (superior mesenteric artery) a CHA (common hepatic artery). Hodnota N je dána počtem metastaticky postižených peroperačně odebraných lymfatických uzlin. Hodnotu M určuje přítomnost/nepřítomnost vzdálených metastáz. Na základě kombinace hodnot T, N a M je určen staging PDAC a to od stádia 0 po stádium IV [27].

V současné době je v platnosti 8. edice UICC/AJCC (Union For International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer), která byla zveřejněna v lednu 2017. Oproti 7. edici (2009) doznala změn jednak kategorie T, ve které byly redefinovány kategorie T1 – T3 na základě velikosti tumoru, jednak kategorie N, která byla dále rozdělena na základě počtu pozitivních lymfatických uzlin, čímž došlo i ke změně celkového stagingu PDAC rozšířením kritérií pro stádium III [28].

7. edice UICC/AJCC		8. edice UICC/AJCC	
TX	primární tumor nelze hodnotit		
T0	primární tumor nenalezen		
T1	tumor omezen na pankreas, ≤ 2cm v průměru		
T2	tumor omezen na pankreas, ≥ 2cm v průměru	T2	tumor 2-4cm
T3	tumor se šíří mimo pankreas, nezasahuje CA a SMA	T3	tumor ≥ 4cm
T4	tumor zasahuje CA/SMA	T4	tumor zasahuje CA, SMA nebo CHA

Tab.3 Rozdíly v 7. a 8. edici UICC/AJCC (parametr T)

7. edice UICC/AJCC		8. edice UICC/AJCC	
NX	postižení regionálních mízních uzlin nelze hodnotit		
N0	bez postižení regionálních mízních uzlin		
N1	metastáza v regionálních lymfatických uzlinách	N1	metastáza v 1-3 regionálních lymfatických uzlinách
		N2	metastáza ve ≥ 4 regionálních lymfatických uzlinách

Tab. 4 Rozdíly v 7. a 8. edici UICC/AJCC (parametr N)

7. + 8. edice UICC/AJCC	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

Tab.5 Parametr M dle 7. i 8. edice UICC/AJCC

7. edice UICC/AJCC				8. edice UICC/AJCC			
Stádium 0	Tis	N0	M0	Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium IA	T1	N0	M0	Stádium IA	T1	N0	M0
Stádium IB	T2	N0	M0	Stádium IB	T2	N0	M0
Stádium IIA	T3	N0	M0	Stádium IIA	T3	N0	M0
Stádium IIB	T1-T3	N1	M0	Stádium IIB	T1-T3	N1	M0
Stádium III	T4	jakékoliv N	M0	Stádium III	T1-T3	N2	M0
					T4	jakékoliv N	M0
Stádium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	Stádium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Tab.6 Rozdíly ve stagingu PDAC mezi 7. a 8. edicí UICC/AJCC

Alternativou UICC/AJCC klasifikace je japonská klasifikace (JPS – Japan Pancreas Society), ve které oproti 6. edici (2009) došlo v 7. edici z roku 2016 k rozšíření T1 kategorie na T1a, T1b a T1c, byla zjednodušena kritéria kategorií T3 a T4 a rozšířena kategorie N1 na N1a a N1b [29].

6. edice JPS		7. edice JPS	
TX	primární tumor nelze hodnotit		
T0	primární tumor nenalezen		
T1	tumor omezen na pankreas, ≤ 2 cm v průměru		
		T1a	tumor ≤ 5 mm
		T1b	tumor 5 - 10mm
		T1c	tumor 10 - 20mm
T2	tumor omezen na pankreas, ≥ 2 cm v průměru		
T3	tumor prorůstá do duodena, žlučovodu či paripankreatické tkáně	T3	tumor prorůstá mimo pankreas bez zavzetí CA, SMA nebo CHA
T4	tumor prorůstá do PV, aorty, pankreatického nervového plexu či okolních orgánů	T4	tumor zasahuje CA, SMA nebo CHA

Tab. 7 Rozdíly v 6. a 7. edici JPS (parametr T)

6. edice JPS		7. edice JPS	
NX	postižení regionálních mízních uzlin nelze hodnotit		
N0	bez postižení regionálních mízních uzlin		
N1	metastáza v regionálních lymfatických uzlinách	N1a	metastáza v 1-3 regionálních lymfatických uzlinách
		N1b	metastáza ve ≥ 4 regionálních lymfatických uzlinách

Tab. 8 Rozdíly v 6. a 7. edici JPS (parametr N)

Celkový staging v 7. edici JPS odpovídá kritériím 8. edice UICC/AJCC.

5. Diagnostika PDAC

Diagnostika PDAC zahrnuje několik vyšetřovacích modalit, a to jak invazivních, tak neinvazivních. Využití kombinací různých metod zajišťuje vysokou efektivitu diagnostiky PDAC a vhodně zvolený postup může zásadně ovlivnit prognózu pacienta s PDAC.

5.1 Klinický obraz

Většina PDAC nemá v časných stádiích žádné klinické příznaky. PDAC se může vyskytovat ve všech částech pankreatu a jeho lokalizace do značné míry ovlivňuje klinický obraz. 60-70% PDAC je lokalizováno v hlavě pankreatu, 20-25% v těle a kaudě pankreatu a zbylých 10-20% postihuje pankreas difuzně. Tumory těla a kaudy pankreatu mají obecně tendenci k pozdější manifestaci, což je dáno právě anatomickou lokalizací a absencí okolních struktur, jejichž postižení by umožnilo časnější klinický projev onemocnění. PDAC je spojen se 12 hlavními symptomy – úbytkem na váze, bolestí břicha, nauzeou a zvracením, nadýmáním, dyspepsií, nově vzniklým diabetem mellitem, změnami ve vyprazdňování, pruritem, letargií, bolestmi zad, bolestmi ramenního kloubu a žloutenkou. Bolesti zad, letargie a nově vzniklý diabetes mellitus byly identifikovány jako unikátní příznaky PDAC. Pět z výše uvedených dvanácti symptomů se často vyskytuje více než půl roku před stanovením diagnózy PDAC. Jedná se o bolesti zad, bolesti ramene, dysfagii, letargii a změny ve vyprazdňování.

Jedním z prvních příznaků PDAC lokalizovaného v hlavě pankreatu je náhle vzniklý nebolestivý ikterus. Tento obstrukční ikterus bývá přítomen až u 50% pacientů s PDAC. U některých pacientů bývá doprovázen i hmatným zvětšeným nebolestivým či málo bolestivým žlučníkem – tzv. Courvoisierovým znamením. Tyto příznaky jsou způsobeny zevním útlakem intrapankreatické části ductus choledochus rostoucím tumorem, či přímým prorůstáním tumoru do něj. Obstrukční ikterus je spojen s přítomností tmavé moči, světlé stolice a úporným pruritem.

U lokálně pokročilých PDAC hlavy pankreatu může být přítomno zvracení, jako důsledek infiltrace duodena a následně vzniklé obstrukce. Zvracení však může být přítomno i při metastatickém rozsevu tumoru na peritoneu ovlivňujícím střevní peristaltiku. Méně často může infiltrace duodena způsobit vznik slizničních ulcerací s následným krvácením do zažívacího traktu ve formě hematemy či melény.

Klinická manifestace PDAC lokalizovaných v těle a kaudě pankreatu je obvykle spojena s pozdními příznaky vyplývajícími z útlaku či infiltrace peripankreatických tkání, zejména pak retroperitoneálních nervových plexů. Bolest spojená s perineurálním šířením tumoru je obvykle tupá, lokalizovaná v oblasti zad a epigastria a zpočátku mívá spíše intermitentní charakter. S postupnou progresí tumoru nabývá na intenzitě, stává se krutou až nesnesitelnou a velmi špatně reaguje na analgetika. Někdy lze tumor palpatovat jako tuhou masu v epigastriu.

Celková slabost, únava, letargie a anorexie jsou příznaky, které se často pojí s metastatickým rozsevem onemocnění. Vzácně se můžeme u PDAC setkat se sekundární pankreatitidou či migrujícími flebitidami. Naopak nově vzniklý diabetes mellitus se jako příznak PDAC objevuje u 20-40% nemocných, většinou v podobě poruchy glukózové tolerance.

Pozdní diagnostika vyplývající z absence časných a specifických příznaků je jednou z hlavních příčin špatné prognózy pacientů s PDAC [9,10,27,30].

5.2 Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření má v diagnostice PDAC zatím jen okrajový význam. Ve standardně prováděných laboratorních vyšetřeních je možno zjistit v případě obstrukčního ikteru zvýšenou hladinu sérového bilirubinu a obstrukčních enzymů (ALP – alkalická fosfatáza, a GGT – gamaglutamyltransferáza). Při obstrukci pankreatického ductu bývá zvýšená hladina pankreatické amylázy. U pacientů s PDAC indukovaným diabetem mellitem detekujeme zvýšenou glykémii. Žádný z těchto parametrů však není specifický pro PDAC.

Poněkud výtěžnější je laboratorní stanovení tzv. onkomarkerů. V současnosti však neexistuje žádný specifický marker PDAC, který by umožnil jeho diagnostiku, pokud možno v co nejčasnějším stádiu.

Výzkum biomarkerů byl umožněn vývojem molekulárně genetických diagnostických metod. K analýze různých variací RNA, mikroRNA a DNA ve vzorcích nádorových i zdravých tkání se používají různé typy polymerázové řetězové reakce (PCR – polymerase chain reaction). K identifikaci povrchových antigenů se využívá genetického profilování a metody tissue microarray (TMA). Další metody

umožňují vyhledávání specifických proteinových markerů ve tkáňových vzorcích – např. tandemová tkáňová spektrometrie (MS/MS – tandem mass spektrometry), diferenční gelová elektroforéza (DIGE – differential in-gel electrophoresis), tkáňová spektroskopie, ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay), kvantitativní proteomika a další [31].

Vhodnými vzorky pro výzkum biomarkerů PDAC jsou především pankreatická tkáň a pankreatický sekret. Alternativními zdroji RNA a DNA jsou krevní plazma, metastatická tkáň a cirkulující nádorové buňky (CTC – circulating tumour cells).

V současnosti nejpoužívanějším markerem u PDAC je tumor asociovaný karbohydrát antigen 19-9 (CA 19-9). Tento antigen byl poprvé detekován u kolorektálního karcinomu, ale jeho exprese byla následně zjištěna i u buněk jiných orgánů, jako je pankreas, žaludek a žlučové cesty. Koncentrace CA 19-9 může být kvantitativně hodnocena pomocí ELISA metody. Jeho zvýšená hladina (nad 37 U/ml) je spojena s gastrointestinálními tumory, zejména s PDAC, a se senzitivitou 81% a specificitou 90% je považován za charakteristický biomarker PDAC. Kromě diagnostického významu má CA 19-9 i význam pro predikci resekability a prognózy onemocnění. Zvýšená hladina CA 19-9 nad 300U/ml je často spojena s neresekabilními tumory. Hodnoty nad 1000 U/ml bývají detekovány u tumorů o průměru větším než 5cm. CA 19-9 se rovněž používá jako marker progresu či naopak regrese PDAC a pomáhá určovat míru odpovědi PDAC na neoadjuvantní chemoterapii a radioterapii. Vyšší hodnoty CA 19-9 lze však zaznamenat nejen u jiných maligních onemocnění, ale i u onemocnění benigních, například u chronické pankreatitidy, jaterní cirhózy nebo obstrukčního ikteru. Kromě toho mohou být falešně pozitivní výsledky následkem detekce nízkomolekulárního antigenu non-CA 19-9. Z těchto důvodů nelze využít CA 19-9 jako jediný laboratorní diagnostický marker PDAC [31,32].

Druhým nejčastějším biomarkerem PDAC je glykoprotein karcinoembryonální antigen (CEA). Jedná se o antigen, který se nachází ve fetálním gastrointestinálním traktu a v buňkách kolorektálního karcinomu. Podobně jako CA 19-9 i CEA se nachází v buňkách řady malignit, kromě PDAC i u karcinomu prsu, plic nebo štítné žlázy. U PDAC je zvýšená koncentrace CEA detekována u 30-60% pacientů a to zejména u pacientů s pokročilými a metastatickými formami PDAC, v časných stádiích je zvýšena jen asi u 15% pacientů. Senzitivita CEA se pohybuje kolem pouhých 43%, specificita je asi 82%. Jeho samostatné využití v diagnostice PDAC je omezené [33,34].

Zvýšení senzitivity i specificity lze dosáhnout vytvořením panelů, které kombinují různé biomarkery s různou senzitivitou a specificitou vůči PDAC. Velmi dobré výsledky poskytly studie s panely zahrnujícími kombinaci CA 19-9 a CEA s dalšími potenciálními biomarkery PDAC, například CA 242, CA 125 nebo CA 50, které ukázaly signifikantně vyšší diagnostický význam při použití panelů, než při použití jednotlivých biomarkerů odděleně [33].

Kromě proteinových biomarkerů mají v diagnostice PDAC význam i markery genetické. Nejčastěji používaným genetickým biomarkerem je K-ras onkogen. Nachází se ve 45-100% v tumorózní tkáni a v 77% v séru pacientů s PDAC. Kromě toho byla K-ras mutace detekována už u premaligních stádií PDAC, což by mohlo umožnit diagnostiku již velmi časných stádií PDAC. Dalšími často mutovanými geny využitelnými pro diagnostiku PDAC jsou tumor supresorové geny TP53 a p16. Ani jeden z výše uvedených genů však není specifický výhradně pro PDAC [31,35].

V současné době probíhá intenzivní výzkum v oblasti diagnostického potenciálu cirkulujících nádorových buněk (CTCs – circulating tumour cells). Tato problematika bude podrobněji popsána v kapitole Prognostické faktory.

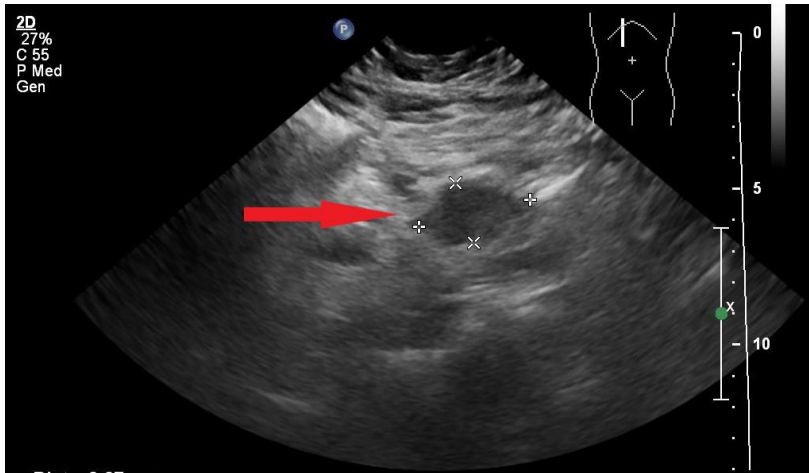
5.3 Zobrazovací metody

Využití kombinace různých zobrazovacích metod je standardem v diagnostice PDAC. Zobrazovací metody poskytují informace nezbytné ke stanovení optimálního léčebného algoritmu a hodnocení efektu léčby.

5.3.1 Ultrasonografie

Abdominální ultrasonografie (UZ) je obvykle prvním vyšetřením, které pacient s klinickými symptomy PDAC jako bolest břicha a obstrukční ikterus podstupuje. Jedná se o neinvazivní, dostupnou a levnou metodu, která však umožňuje detekovat spíše nepřímé známky PDAC jako například dilataci žlučových cest. Samotný PDAC se na UZ jeví jako hypoechogenní ložisko, tedy stejně jako jiné pankreatické léze (chronická pankreatitida, endokrinní tumory). Sonografická přehlednost pankreatu je navíc do značné míry ovlivněna tělesnou konstitucí pacienta a obsahem plynu ve střevě.

Vyšetřitelnost pankreatu u obézních pacientů a pacientů s výraznou plynovou střešní náplní je velmi limitovaná. Další limitaci představuje také zkušenost provádějícího radiologa. Výtěžnost konvenční abdominální UZ se pohybuje kolem 50-70%. Uplatnitelnost UZ jako stagingové metody je minimální.



Obr.8 UZ obraz ložiska PDAC v hlavě pankreatu

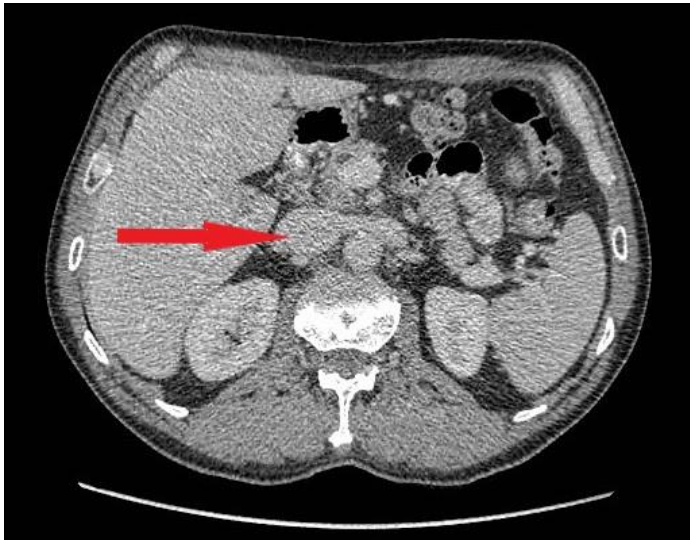
Poněkud výtěžnější je kontrastní dopplerovská ultrasonografie. Charakteristickým znakem PDAC je výrazná hypovaskularizace, na rozdíl od hypervaskularizovaných endokrinních tumorů a izovaskularizovaných mas při chronické pankreatitidě [36].

Novější ultrasonografickou metodou je kódovaná fázová inverzní harmonická ultrasonografie, která k popisu a diferenciaci pankreatických tumorů používá kombinaci fázového harmonického zobrazení a techniky kódování. Senzitivita této metody pro PDAC je 90%, specificita 95% [37].

5.3.2 CT

Počítačová tomografie (CT – computed tomography) je nejrozšířenější a nejvýznamnější zobrazovací metodou používanou v diagnostice a stagingu PDAC. Konvenční CT s intravenózním podáním kontrastní látky umožňuje získat validní informace o velikosti tumoru, jeho lokálním šíření, infiltraci přilehlých cév, přítomnosti vzdálených metastáz a přítomnosti extrapancreatických lymfatických uzlin. PDAC je charakterizován bohatým fibrózním stromatem a hypovaskularizací. Na konvenčním CT se obvykle zobrazuje jako hypodenzní okrsek. Asi 11% tumorů je však izodenzních. U takových tumorů jsou důležité nepřímé známky PDAC jako například zvětšení části pankreatu, atrofie okolní tkáně nebo „přerušovaný“ ductus pancreaticus. Ke stagingovému nadhodnocení může dojít také u PDAC v terénu chronické pankreatitidy. Ke ztlustění SMA dochází jak u PDAC, tak u chronické pankreatitidy.

Modernější multidetektorová CT (MDCT – multidetector CT) umožňují získat skeny s vysokým rozlišením během různých fází zobrazení a zobrazit tak velký objem tkáně v arteriální a venózní fázi, čímž poskytují přesnější zobrazení a staging i časných PDAC. Senzitivita MDCT v diagnostice samotného PDAC se pohybuje kolem 82-86% a specifita kolem 87%. V posouzení vaskulární invaze se díky možnosti vytvoření 3D rekonstrukcí cévního systému senzitivita zvyšuje až na 100% a specifita na 93% [38,39].



Obr.9 CT obraz zvětšené hlavy pankreatu při PDAC

5.3.3 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI – magnetic resonance imaging) je další významnou metodou, která se čím dál častěji uplatňuje v diagnostice PDAC. Senzitivita MRI pro PDAC se pohybuje kolem 84%, je tedy srovnatelná s MDCT. Lepší zobrazení měkkých tkání v porovnání s CT ji však činí výhodnější v posouzení drobných pankreatických lézí. Kromě toho MRI může vykazovat vyšší senzitivitu v detekci vzdálených metastáz, zejména drobných jaterních metastáz a karcinomatózy omenta a peritonea.

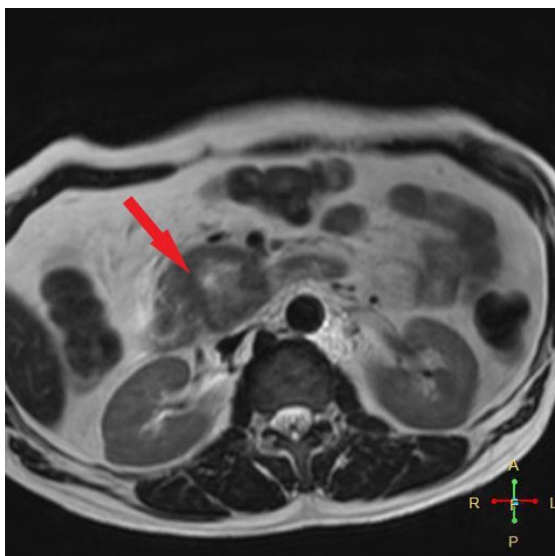
Na T1-vážených skenech s potlačením tuku se PDAC zobrazuje jako hypointenzní oproti zdravému pankreatu. V arteriální fázi se jeho intenzita snižuje a na skenech pozdní fáze naopak dochází k jejímu zvýšení. V arteriální fázi je v důsledku výrazné hypointenzity PDAC nejvíce zřejmý. Tyto charakteristické znaky jsou dány fibrózním charakterem tumoru.

MRI se stává důležitým nástrojem v případech, kde CT/MDCT chybí dostatečná rozlišovací schopnost. Zatímco drobné pankreatické tumory nemění konturu pankreatu a mohou tedy být pod rozlišovací schopností i MDCT, vynikající rozlišovací schopnosti MRI detekci těchto velmi malých lézí umožňují.

MRI může pomoci i v případě, že na CT jsou viditelné pouze nepřímé známky PDAC. V tomto ohledu je kontrastní MRI s použitím gadolinia nadřazena CT.

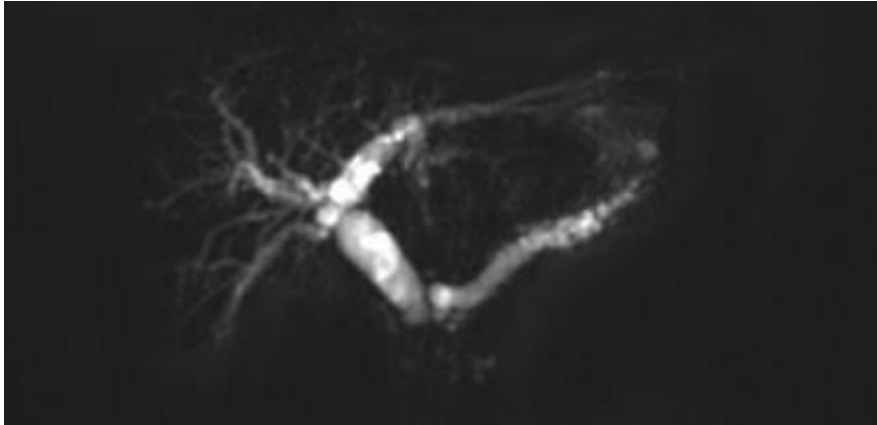
MRI rovněž umožňuje lepší rozlišení drobných jaterních lézí a odlišení metastatického postižení například od cyst a hemangiomů. Jaterní metastázy se zobrazují jako minimálně hypointenzní na T1-vážených skenech a izointenzní na T2-vážených skenech. Přesnější diagnostika metastatického postižení jater pomáhá lépe selektovat kandidáty radikální chirurgické léčby [40].

Nevýhodou MRI je její nižší dostupnost, delší doba trvání vyšetření a značná finanční náročnost.



Obr.10 MRI obraz tumoru processus uncinatus – T2-vážený sken (www.radiopaedia.org)

Modifikací MRI je MR cholangiopankreatografie (MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography) umožňující pomocí T2-vážených skenů zobrazení biliárního traktu a pankreatického vývodu. MRCP je neinvazivní metodou vhodnou pro posouzení příčiny dilatace ductus choledochus a pankreatického vývodu (double duct sign), která může být způsobena benigním i maligním procesem. Jejich rozlišení je přitom esenciální. U pacientů s chronickou pankreatitidou je specifická rozlišení benigní a maligní léze 33-75%. Na MRCP je pankreatický vývod v případě malignity často pravidelně hrbolatý, u chronické pankreatitidy je spíše nepravidelně dilatovaný. MRCP má na rozdíl od MRI a MDCT vyšší schopnost odlišení chronické pankreatitidy od PDAC. Nespornou výhodou MRCP oproti endoskopické retrográdní cholangiopankreatografii (ERCP) je její neinvazivita. Na rozdíl od ERCP se však jedná pouze o metodu diagnostickou, bez možnosti terapeutického zásahu (např. zavedení stentu) [36].



Obr.11 MRCP obraz double-duct sign u PDAC hlavy pankreatu (www.radiologyassistant.nl)

5.3.4 Endosonografie

Endoskopická ultrasonografie (EUS – endoscopic ultrasonography) se stala významnou diagnostickou metodou. Její předností je možnost detekovat malé tumory pankreatu (pod 2cm), posoudit stav regionálních lymfatických uzlin a společně s tenkojehlovou biopsií (FNAB – fine needle aspiration biopsy) či core biopsií (CNB – core needle biopsy) i cytologicky a histologicky zhodnotit pankreatické léze a odlišit benigní proces od maligního. Na základě recentních studií má EUS vyšší senzitivitu než MDCT (98-100% oproti 86% u MDCT). Kontrastní EUS vykazuje u PDAC senzitivitu 94% a specifitu 89%. Nevýhodou EUS oproti MDCT je špatná hodnotitelnost vztahu tumoru k okolním cévám, zejména TC a SMA.

Ložiska v hlavě pankreatu jsou nejlépe viditelná z antra žaludku a D2 a D3 oddílu duodena, ložiska v těle pankreatu z distální části těla žaludku a ložiska v kaudě pankreatu z těla žaludku. Při konvenčním EUS se PDAC zobrazuje stejně jako při abdominálním UZ – jako hypoechogenní nevascularizované ložisko. Při kontrastním dopplerovském EUS jsou kritérii malignity nepravidelné zobrazení arterií krátce po podání kontrastní látky a absence zobrazení venózního řečiště, což je pravděpodobně způsobeno útlakem žil uvnitř tumoru jeho fibrózní složkou. U chronické pankreatitidy a dalších benigních lézí se zobrazuje jak arteriální, tak venózní řečiště [36].

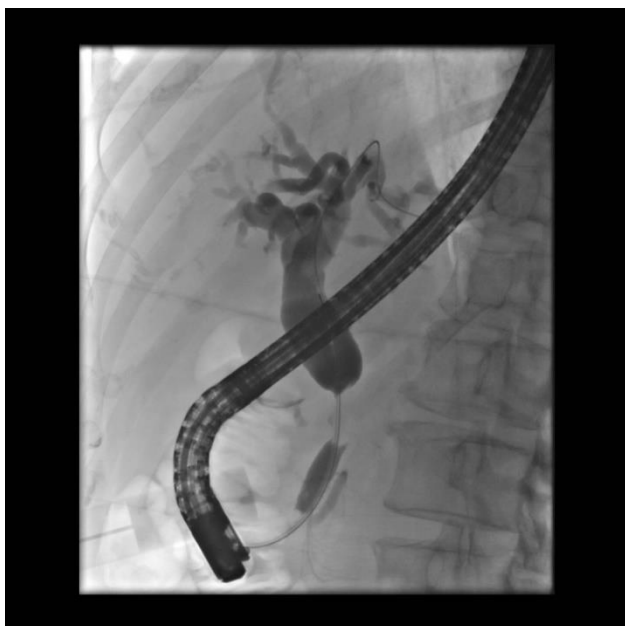


Obr.12 EUS obraz tumoru hlavy pankreatu s obstrukcí ductus hepatocholedochus
(www.radiologyassistant.nl)

Důležitou součástí EUS je odběr vzorku léze pomocí FNAB – tenkou jehlou o velikosti ≥ 22 G (Gauge). Takto je možné získat buněčný materiál, jehož následné cytologické vyšetření může zásadně zpřesnit diagnózu. Jednorázový odběr malého vzorku však nemusí postihnout přímo oblast obsahující nádorové buňky a může tak být příčinou falešně negativního výsledku. Proto byly vyvinuty nové techniky FNAB (fanning technika, slow-pull technika), jejichž cílem je především získání většího množství tkáně, respektive buněk, což zvyšuje pravděpodobnost zisku validního vzorku. Pro histologické, případně i molekulárně genetické vyšetření je nutný odběr většího celistvého vzorku metodou core biopsie využívající k odběru tkáně silnější jehlu o velikosti 14-20G [41].

5.3.5 ERCP

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) zůstává důležitou modalitou zejména v diagnostice periampulárních lézí. Jedná se o metodu tzv. diapeutickou, jelikož má nejen diagnostický, ale i terapeutický potenciál. Její diagnostický potenciál u PDAC se v dnešní době omezuje již pouze na detekci místa a rozsahu obstrukce biliárního stromu způsobené PDAC a eventuálně odběr tzv. brush cytologie z jeho lumen. Terapeuticky se ERCP využívá k řešení obstrukce, nejčastěji zavedením stentu, u pacientů, u nichž není možno obstrukci řešit kauzálně [27,30].



Obr.13 ERCP obraz stenózy distálního žlučového při tumoru hlavy pankreatu

5.3.6 PET

Pozitronová emisní tomografie (PET – positron emission tomography) v současné době neposkytuje dostatečně validní informace v rámci stagingu u pacientů s resektabilním PDAC. Ani v kombinaci s CT (PET/CT) nepředstavuje v rámci lokoregionálního hodnocení PDAC žádné výhody oproti současným běžně používaným diagnostickým modalitám. Navíc má zásadní limity v podobě rizika falešně negativních výsledků u pacientů s hyperglykemií a falešně pozitivních výsledků u pacientů s chronickou pankreatitidou. Prostřednictvím detekce diseminace a lokoregionální rekurence PDAC ale hraje důležitou roli ve sledování pacientů po radikálních chirurgických výkonech a hodnocení efektivity adjuvantní onkologické léčby [36,42].



Obr.14 Akumulace 18-FDG v tumoru hlavy pankreatu

5.3.7 Diagnostická laparoskopie

Role diagnostické laparoskopie ve stagingu PDAC je kontroverzní. Navzdory pokrokům v předoperačním stagingu PDAC s využitím moderních zobrazovacích metod stále existují pacienti, u nichž je při zamýšleném radikálním chirurgickém výkonu zjištěna lokální neresekabilita či vzdálená diseminace onemocnění. Jedná se až o třetinu pacientů s PDAC [43].

Diagnostická laparoskopie (SL – staging laparoscopy) je minimálně invazivní metodou stagingu pacientů s vysokým rizikem neresekabilního nebo diseminovaného PDAC, navzdory nálezů na CT. V současnosti však neexistují jednoznačná diagnostická kritéria, která by selektovala tyto rizikové pacienty. Nicméně velikost tumoru nad 3cm, hodnota CA 19-9 nad 150 U/ml a současně resekovatelný nález na CT by mohly být indikací k SL [44].

Hlavní benefit SL spočívá v eliminaci neterapeutické laparotomie. SL je spojena s menší pooperační bolestí, kratší dobou hospitalizace a vyšší pravděpodobností zahájení systémové onkologické léčby. Jedná se o bezpečnou metodu s minimální morbiditou a mortalitou. Nejzávažnější komplikací je poranění střeva při zavádění portů nebo při adheziolýze u pacientů s anamnézou předchozího intraabdominálního výkonu [43].

6. Léčba PDAC

6.1 Předoperační staging

Předoperační staging PDAC představuje zhodnocení nálezů na zobrazovacích metodách s následným určením celkového rozsahu onemocnění. Hlavními hodnocenými parametry jsou velikost tumoru, jeho anatomický rozsah, postižení velkých cév, postižení lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Podle tohoto je dále určen terapeutický postup.

Podle NCCN (National Comprehensive Cancer Network) se na základě předoperačního stagingu PDAC dělí na resekovatelný, hraničně resekovatelný (BRPC – borderline resectable pancreatic cancer), lokálně pokročilý (LAPC – locally advanced pancreatic cancer) a metastatický (MPC – metastatic pancreatic cancer).

Resekovatelných je v době diagnózy asi 15-20% PDAC. Jsou to tumory prakticky jakékoliv velikosti, včetně těch, které přerůstají mimo pankreas. Musí však splňovat dvě zásadní kritéria. Prvním kritériem je absence zvržení či infiltrace velkých cév, tedy truncus coeliacus (CA – coeliac axis), arteria mesenterica superior (SMA – superior mesenteric artery), arteria hepatica communis (CHA – common hepatic artery), vena mesenterica superior (SMV – superior mesenteric vein) a vena portae

(PV – portal vein) či zavzetí méně než poloviny obvodu PV. Druhým kritériem je absence vzdálených metastáz.

Jako hraničně resekabilní (BRPC) označujeme PDAC, které resekovat lze, avšak ne bez zásahu do velkých cév. Hlavními kritérii BRPC je nepřítomnost vzdálených metastáz, postižení méně než poloviny obvodu SMA či CHA, postižení méně než poloviny obvodu CA nebo více než poloviny obvodu CA s intaktní gastroduodenální arterií (GDA – gastroduodenal artery) a aortou, postižení SMV či PV nebo postižení dolní duté žíly. Za cévní postižení je přitom považováno jak obrůstání (tzv. abutment), tak i deformace cévy (tzv. impingement) a také zúžení jejího lumen. Za BRPC jsou považovány i tumory s prorůstáním do mezokola s postižením kolických a gastrických cév a s prorůstáním do okolních orgánů.

Za lokálně pokročilé PDAC (LAPC) označujeme nemetastatické tumory postihující více než polovinu obvodu SMA či CA, aortu, CHA s přesahem na arteria hepatica propria (PHA - propria hepatic artery) a nebo CA, nebo SMV či PV v takovém rozsahu, který neumožňuje jejich rekonstrukci. Také tumory s postižením lymfatických uzlin vzdálenějších, než ty, které jsou zahrnuty v rámci lymfadenektomie, jsou označovány za lokálně pokročilé. Metastatický PDAC (MPC) je každý tumor s přítomností vzdálených metastáz [29,45].

Resekabilní PDAC	bez zavzetí velkých arterií (CA, SMA, CHA) bez zavzetí velkých vén (PV, SMV)/zavzetí méně než 180° PV bez vzdálených metastáz
BRPC	CHA/SMA $\leq 180^\circ$ CA $\leq 180^\circ$ nebo $\geq 180^\circ$ s intaktní aortou a GDA SMV/PV $\geq 180^\circ$ nebo $\leq 180^\circ$ s nemožností rekonstrukce postižení dolní duté žíly bez vzdálených metastáz
LAPC	CA/SMA $\geq 180^\circ$ kontakt/invaze do aorty postižení CHA s postižením PHA/CA SMV/PV $\geq 180^\circ$ s nemožností rekonstrukce bez vzdálených metastáz
MPC	vzdálené metastázy

Tab.9 Hodnocení resekability podle NCCN

6.2 Resekabilní PDAC

Pouze u 15-20% nově diagnostikovaných pacientů s PDAC se jedná o primárně resekabilní tumor. Léčba pacientů s resekabilním PDAC je multimodální a zahrnuje jednak chirurgické řešení, jednak onkologickou léčbu.

6.2.1 Chirurgická léčba

Základem léčby resektabilního PDAC je chirurgická léčba, která je jedinou potenciálně kurativní metodou. Přesto zůstává benefitem pro méně než 20% pacientů. I přes radikální chirurgický výkon dochází u většiny pacientů (80%) k časně lokální rekurenci či metastatickému rozsevu onemocnění. K resektabilnímu výkonu jsou indikováni pacienti s lokalizovaným onemocněním, bez přítomnosti vzdálených metastáz a s dobrým performance statusem (PS).

Typ resektabilního výkonu závisí na lokalizaci tumoru. Nejčastějším chirurgickým výkonem pro PDAC je pravostranná duodenohepato pankreatektomie (DPE), spočívající v odstranění hlavy pankreatu s processus uncinatus, duodena a distálního žlučovodu. V případě klasické DPE zahrnuje resekce i antrum žaludku. V modifikaci dle Traverso-Longmire, tedy pylorus šetřící pravostranné DPE (PPDPE – pylorus-preserving duodenopancreatectomy), je antrum žaludku spolu s pylorem ponecháno. Po samotném resektabilním výkonu následuje rekonstrukční fáze spočívající v obnovení kontinuity trávicího a biliárního traktu prostřednictvím pankreatikojejunoanastomózy (PJA), hepatikojejunoanastomózy (HJA) a duodenojejunoanastomózy (DJA) u klasické DPE či gastrojejunoanastomózy (GJA) u PPDPE. Tento typ výkonu je zatížen vysokou morbiditou (až 45%) i ve vysokoobjemových centrech. Nejčastějšími typy komplikací jsou opožděné vyprazdňování žaludku (21%), pankreatická píštěl (15%) a postpankreatektomické krvácení (7%) [46].

Levostranná pankreatektomie (LPE) se splenektomií (SE) je indikována u tumorů těla a kaudy pankreatu. Pankreas je přitom přerušen v krčku a následně retrogradně nebo antegradně odstraněn spolu se slezinou. Ačkoliv mortalita je u LPE méně než 5%, morbidita zůstává relativně vysoká (32-57%). Nejčastější komplikací je pankreatická píštěl (30%) [47,48].

Nejméně častým resektabilním výkonem pro PDAC je totální pankreatektomie (TPE). Tento typ výkonu je primárně indikován u multifokálních tumorů, longitudinálně se vývodem šířících IPMN, atrofického k anastomóze nevhodného zbytku pankreatu či u tzv. měkkého pankreatu s vysokým rizikem dehiscence PJA. Další indikací je vynucené dokončení TPE v případě závažných pooperačních komplikací.

Součástí všech onkologicky radikálních resektabilních výkonů je lymfadenektomie. Standardní lymfadenektomie zahrnuje lymfatické uzliny z hepatoduodenálního ligamenta, z oblasti mezi pankreatem a SMA, podél HA, SMV, PV, TC, za hlavou pankreatu a podél horní i dolní hrany pankreatu. Rozšířená lymfadenektomie zahrnuje navíc lymfatické uzliny z jaterního hilu, paraaortálně až k hilům ledvin a uzliny ve větší vzdálenosti kolem TC a SMA. Recentní metaanalýzy však neprokázaly benefit rozšířené lymfadenektomie oproti lymfadenektomii standardní [46].

Hlavním předpokladem efektivity resekcího výkonu je R0 resekce. Nicméně v současné době neexistuje jednoznačná definice R0 resekce. Podle AJCC/UICC je R0 resekce definována jako absence nádorových buněk v resekcíni linii, zatímco mikroskopická přítomnost maligních buněk v resekcíni linii je považována za R1 resekci (pravidlo 0mm). Podle British Royal College of Pathology je za R1 resekci považována přítomnost nádorových buněk do vzdálenosti 1mm od resekcíni linie (pravidlo 1mm). Toto vede k téměř dvojnásobnému nárustu R1 resekcí oproti pravidlu 0mm [45].

6.2.2 Onkologická léčba

Onkologická léčba je součástí standardního postupu v léčbě resekcíbilního PDAC. Jejím cílem je systémová kontrola onemocnění a snížení rizika lokální rekurence (adjuvantní léčba), případně předoperační downstaging onemocnění (neoadjuvantní léčba).

6.2.2.1 Adjuvantní léčba

Podání CHT u pacientů s R0 a R1 resekcí je standardem léčby resekcíbilního PDAC. Doba podávání CHT je obvykle 6 měsíců (6 cyklů) a výběr vhodného chemoterapeutika se primárně řídí především individuálními potřebami pacienta, jeho performance statusem a toxicitou příslušného léku. Řadu let byl v systémové léčbě PDAC používán pouze gemcitabin v monoterapii. Změnu přinesly studie PRODIGE a MPACT, které prokázaly lepší klinickou odezvu a delší medián přežití u pacientů léčených FOLFIRINOXem (5-fluorouracil, leukovorin, irinotekan a oxaliplatina) nebo kombinací Gemcitabine/Nab-paclitaxel (paclitaxel ve formě nanočástic vázaných na albumin) oproti aplikaci samotného gemcitabinu [49].

Podle PRODIGE byl medián přežití pacientů s PDAC při použití FOLFIRINOX o 4,3 měsíce delší než při monoterapii gemcitabinem (11,1 vs. 6,8 měsíců, $p < 0,001$). V porovnání s gemcitabinem měl FOLFIRINOX vyšší incidenci závažných nežádoucích účinků – neutropenie (45,7% vs. 21%), febrilní neutropenie (5,4% vs. 1,2%), trombocytopenie (9,1% vs. 3,6%), průjem (12,7% vs. 1,8%) a periferní neuropatie (9% vs. 0%). Kvalita života po 6 měsících však byla s FOLFIRINOXem nižší jen u 31% pacientů s porovnání se 66% pacientů s gemcitabinem.

Podle MPACT byl medián přežití pacientů s PDAC při podání Gemcitabine/Nab-paclitaxel (Abraxane) 8,5 měsíců oproti 6,7 měsícům při monoterapii gemcitabinem ($p < 0,001$). Rovněž Gemcitabine/Nab-paclitaxel, stejně jako FOLFIRINOX vykazoval oproti samotnému gemcitabinu vyšší míru nežádoucích účinků – neutropenie (38% vs. 27%), febrilní neutropenie (3% vs. 1%), periferní neuropatie (17% vs.

1%) a průjem (6% vs. 1%). Neuropatie vyvolaná Gemcitabine/Nab-paclitaxel byla však u většiny pacientů kumulativní a reverzibilní a tedy lépe tolerovaná než v případě FOLFIRINOX [46,50].

Zatímco význam adjuvantní CHT u pacientů s resekabilním PDAC je zcela jasný, význam RT zůstává diskutabilní. Podle studie ESPAC-1 bylo přežití pacientů po podání adjuvantní RT dokonce nižší než u pacientů bez ní (15,9 vs. 17,9 měsíců). Rozsáhlá retrospektivní studie provedená v USA na souboru 6165 pacientů však prokázala lepší přežívání po RT zejména u pacientů s R1 resekci [46].

6.2.2.2 Neoadjuvantní léčba

Jednoznačná definice neoadjuvantní léčby neexistuje. Každý léčebný postup, po němž následuje operační výkon, lze považovat za neoadjuvantní léčbu. Neoadjuvantní léčba primárně resekabilního PDAC je kontroverzní záležitostí. V současné době neexistuje žádná studie ve fázi III (rozsáhlé klinické testování), která by podpořila prozatím získaná data týkající se efektivity neoadjuvantní CHT/CHRT u resekabilního PDAC. Neoadjuvantní léčba má několik teoretických výhod, ale také nevýhod. Neoadjuvantní léčba je většinou pacientů dobře tolerována, nezvyšuje perioperační morbiditu, redukuje interval mezi stanovením diagnózy a zahájením systémové léčby a má potenciální výhodu v usnadnění radikální resekce prostřednictvím zmenšení tumoru. Kromě toho může pomoci selektovat pacienty se špatnou odpovědí na systémovou léčbu a identifikovat tak ty, kteří by nemuseli profitovat z rozsáhlého chirurgického výkonu. Na druhou stranu odložení operace v důsledku probíhající léčby může zvýšit riziko progresu tumoru a následnou chirurgickou léčbu zcela znemožnit a nutné předoperační stentování žlučových cest zvyšuje riziko infekčních komplikací a perioperační morbiditu. Tento postup tudíž zůstává omezen na přísně selektovanou skupinu pacientů a je předmětem dalších studií [51,52].

6.2.2.3 Předoperační drenáž žlučových cest

Obstrukční ikterus je jedním z nejčastějších prvních projevů PDAC lokalizovaných v hlavě pankreatu. Předoperační zprůchodnění žlučových cest pomocí stentu bylo dříve standardním postupem u všech pacientů s obstrukčním ikterem. Hlavními důvody byla léčba samotného ikteru, odstranění nevolnosti, pruritu a nechutenství a snížení hepatotoxicity. Recentní studie však prokázaly, že předoperační biliární drenáž signifikantně zvyšuje perioperační morbiditu a měla by být vyhrazena pro pacienty s probíhající akutní cholangitidou, pacienty, u nichž je v plánu neoadjuvantní léčba a pacienty, u nichž není možné provést resekční výkon do 2 týdnů od stanovení diagnózy [53,54,55].

6.3 Hraničně resekabilní PDAC (BRPC)

BRPC tvoří spolu s LAPC 25-35% všech PDAC. Kritéria BRPC byla podrobně probrána v kapitole 6.1 Předoperační staging.

Cílem léčby BRPC je downstaging, který umožní dosažení R0 resekce. Optimální léčba BRPC je stále předmětem diskuzí, co se týče typu, dávkování a režimu CHT, využití RT a určení sekvence přístupů v rámci multimodální léčby zahrnující kombinaci neoadjuvantní onkologické léčby, chirurgické léčby a adjuvantní onkologické léčby [56].

6.3.1 Chirurgická léčba

V případě BRPC je sice možné provést primárně resekcí výkon, zejména v případě, že tumor postihuje pouze žilní kmeny, nicméně tyto extenzivní výkony zahrnující vaskulární resekce a následné rekonstrukce jsou nadále předmětem debaty. Hlavním problémem je zde vysoké riziko R1 resekce, která je významným negativním prognostickým faktorem a vede k časně lokální rekurenci a systémovému rozsevu onemocnění [56].

Multiviscerální resekcí výkony představují kontroverzní proceduru zatíženou vysokou morbiditou a mortalitou a celkově horším přežíváním pacientů. Naproti tomu mohou představovat jedinou možnost dosažení R0 resekce. Nejčastěji resekovanými orgány jsou játra a pravé kolon, méně často ledvina, nadledvina, žaludek či tenké střevo. Multiviscerální výkony jsou časově náročné, zatížené vyšším procentem závažných pooperačních komplikací s nutností relaparotomie, prodlužují pobyt pacienta na jednotce intenzivní péče i celkovou hospitalizaci. Neexistují žádné randomizované studie, které by jednoznačně ozřejmily benefity těchto rozsáhlých výkonů, proto nejsou multiviscerální resekcí výkony v léčbě hraničně resekabilního PDAC rutinně doporučovány [57,58,59].

6.3.2 Onkologická léčba

V rámci BRPC se významně uplatňuje neoadjuvantní onkologická léčba, jejímž cílem je downstaging a zároveň systémová kontrola onemocnění. Výhodou neoadjuvantní léčby je kromě downstagingu onemocnění a umožnění následné R0 resekce také léčba mikrometastatického onemocnění a selekce pacientů s nádory rychle progredujícími do metastatického stádia. Nevýhodou primárního resekcí výkonu bez neoadjuvantní léčby je vyšší riziko prodloužené rekonvalescence a následného pozdního zahájení adjuvantní léčby. Zatím však nejsou k dispozici žádné randomizované studie, které by přesně určily algoritmus neoadjuvantní léčby. Výběr pacientů, kteří by mohli profitovat z neoadjuvantní

léčby spíše než z primárně chirurgického výkonu, je přísně individuální a závisí na více faktorech, zejména performance statutu (PS) pacienta, jeho komorbiditách a také jeho preferencích [56].

Chemoterapie je základní modalitou neoadjuvantní léčby BRPC. Podávaná chemoterapeutika jsou shodná s chemoterapeutiky podávanými při adjuvantní léčbě resektabilního PDAC. Podání gemcitabinu v monoterapii je vhodné zejména u fragilních pacientů s horším PS. U pacientů s dobrým PS je doporučeno podání FOLFIRINOX, nebo kombinace Gemcitabine/Nab-paclitaxel, jejichž toxicita je sice vyšší, ale oproti samotnému gemcitabinu vykazují výrazně lepší odpověď nádoru na léčbu a prodlužují celkové přežití u pokročilých forem PDAC [56,60].

Přínos RT v rámci neoadjuvantní léčby BRPC je předmětem mnoha studií, ať už se jedná o konvenční či stereotakticky navigovanou RT (SBRT – stereotactic body radiation therapy), které dokladují slibné výsledky. Celková dávka, jednotlivé dávky ani doba trvání RT nejsou jednoznačně definovány.

Obvykle se pohybují kolem 45-60Gy v průběhu 6 týdnů. Výhodou SBRT oproti konvenční RT je přesné zmapování a zaměření tumoru a možnost aplikace vysoké dávky záření přímo do tumoru s minimálním ovlivněním zdravých tkání [61].

Recentní studie ALLIANCE hodnotící přínos podání FOLFIRINOX s následnou RT, operací a pooperačním podáním gemcitabinu prokázala 93% úspěšnost, co se týče dosažení R0 resekce. Tato a další studie dokladují rovněž signifikantně delší přežívání u pacientů, jimž byla v rámci neoadjuvantní léčby podána CHRT [62,63].

PS 0	Plně aktivní, je schopen všech běžných aktivit bez omezení
PS 1	Omezení fyzicky náročných aktivit, ambulantní, schopen lehčí práce např. domácí práce, kancelářská práce
PS 2	Ambulantní, schopen péče o sebe, ale neschopen jakékoli práce, mimo lůžko více než 50 % denní doby.
PS 3	Schopen omezené péče o sebe, upoután na lůžko více než 50 % denní doby
PS 4	Zcela neschopný, neschopen péče o sebe, upoután na lůžko nebo do křesla
PS 5	Mrtvý

Tab.10 Hodnocení PS dle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

6.4 Lokálně pokročilý PDAC (LAPC)

Léčba lokálně pokročilého PDAC má za cíl lokální kontrolu progresu onemocnění, léčbu symptomů spojených s LAPC a maximální možné prodloužení přežívání při dostatečné kvalitě života. Hlavní

modalitou je zde onkologická léčba, chirurgické postupy se uplatňují okrajově a mají spíše paliativní charakter [64,65].

6.4.1 Onkologická léčba

U pacientů s LAPC je zásadním parametrem určujícím strategii léčby jejich PS a přidružená onemocnění. Kombinované režimy CHT, např. FOLFIRINOX či Gemcitabin/Nab-paclitaxel, vykazují oproti monoterapii lepší celkové přežívání pacientů s LAPC. Mají však více závažných nežádoucích účinků [66,67].

Iniciální systémová CHT v kombinovaném režimu je doporučena u pacientů s PS 0 nebo 1, příznivým profilem komorbidit, jestliže pacient tento postup preferuje a také má-li dostatečné zázemí a podporu pro agresivní léčbu. Volba konkrétního režimu je individuální. U pacientů s PS 2 a nepříznivým profilem komorbidit je preferována monoterapie. Celková doba trvání CHT závisí na tom, jak je léčba tolerována pacientem a na míře odpovědi ze strany tumoru. Obvyklá délka trvání je 6 měsíců. Kontinuální CHT až do doby progresse onemocnění je možná u pacientů, kteří daný režim dobře tolerují [68].

Podání RT je možné u pacientů s lokální progresí tumoru při první linii CHT bez současných známek diseminace onemocnění a u pacientů netolerujících CHT z důvodu toxicity či vykazujících pokles v PS. U pacientů se stabilním či regredujícím onemocněním po 6 měsících indukční CHT může být RT alternativou pokračující CHT. Jak standardní RT, tak SBRT mají potenciál lokální kontroly tumoru s nízkou úrovní toxicity a mohou umožnit pauzu v podávání CHT [69].

6.4.2 Chirurgická léčba

Pacienti s LAPC jen málokdy podstupují radikální resekční výkon. Tyto výkony jsou ojedinělé, vyhrazené pro pacienty s vynikající odpovědí na systémovou léčbu a skvělým PS, a měly by být prováděny pouze ve vysokoobjemových centrech se zkušeností s extenzivními a vaskulárními resekčními výkony. Ve většině případů má chirurgická léčba u LAPC paliativní charakter a spočívá v řešení lokálních komplikací způsobených rostoucím tumorem, zejména obstrukce duodena a obstrukce žlučových cest. Až u 90% pacientů s tumorem lokalizovaným v hlavě pankreatu dochází k rozvoji obstrukčního ikteru, u 2-25% pacientů dochází ke vzniku pasážových obtíží na podkladě obstrukce duodena. Chirurgická léčba obstrukce žlučových cest spočívá ve vytvoření tzv. biliodigestivní spojky, tedy buď choledochoduodenoanastomózy (CHDA), nebo

hepatikojejunoanastomózy (HJA). CHDA je snáze konstruovatelná než HJA, ale při další progresi tumoru rychleji zaniká, proto je vhodné nejprve zvážit předpokládanou dobu přežití pacienta. V případě obstrukce duodena je metodou volby gastroenteroanastomóza (GEA) [30,70].

V terapii výše uvedených stavů jsou zejména v posledních letech preferovány minimálně invazivní metody, zejména pak v řešení obstrukce žlučových cest ve smyslu endoskopického zavádění stentů do žlučovodů, případně perkutánní transhepatální zevní či zevně vnitřní drenáž žlučových cest. Stentování duodena je méně častou procedurou a chirurgická léčba se v případě obstrukce duodena uplatňuje ve větší míře než v řešení obstrukce žlučových cest.

6.5 Metastatický PDAC

Až polovina pacientů s PDAC je diagnostikována ve stádiu metastatického onemocnění. Léčba v tomto stádiu již nemá kurativní potenciál, a jedná se tedy o paliativní postupy s cílem udržet či zlepšit kvalitu života pacienta, případně jej prodloužit. Nejčastěji metastaticky postiženými oblastmi u PDAC jsou játra, peritoneum a vzdálené lymfatické uzliny. Metastázy mohou být synchronní, tedy zjištěné již při diagnostice primárního tumoru, nebo metachronní, vzniklé s časovým odstupem po diagnostice primárního tumoru. Přítomnost metastáz je však vždy znakem systémového onemocnění. Nádorové buňky mohou být v postižených tkáních přítomny dlouho před zformováním makroskopické metastázy [64].

Základní modalitou v léčbě MPC je paliativní CHT s použitím standardních chemoterapeutik, nejčastěji gemcitabinu v monoterapii, nověji i FOLFIRINOXu a kombinace Gemcitabin/Nab-paclitaxel [71,72,73].

Přítomnost peritoneální karcinomatózy či vzdálených metastáz byly donedávna absolutní kontraindikací radikálního resekcího výkonu pro PDAC vzhledem k vysokému riziku komplikací bez adekvátního zlepšení přežívání či kvality života [74]. Peritoneální karcinomatóza má obvykle podobu difuzního rozsevu, radikální výkon proto není možný. Naproti tomu je však diskutována možnost radikální resekcí u pacientů s jaterními metastázami či postižením lymfatických uzlin, přestože medián přežití pacientů po radikální resekcí se synchronní metastázou jater je ekvivalentní mediánu přežití pacientů, kteří podstoupili pouze CHT. V posledních letech byly publikovány studie prokazující dlouhodobé přežití pacientů s metastatickým PDAC po radikálním resekcího výkonu [75]. Studie Hackerta et al. z roku 2017 prokázala lepší přežívání u pacientů po radikálním resekcího výkonu při oligometastatickém postižení jater či interaortokaválních lymfatických uzlin (medián přežití 12 měsíců) než po standardní paliativní CHT (medián přežití 6-7 měsíců), navíc s pětiletým přežitím

kolem 10%. Tento postup však vyžaduje extrémně přísnou selekci vhodných pacientů a není rutinně prováděn [76].

Součástí paliativní léčby MPC, ale i LAPC je léčba veškerých symptomů provázejících tato stádia onemocnění. Nejzávažnějším symptomem je bolest, která je obvykle velmi intenzivní a špatně reagující na analgetika. Léčba bolesti u pacientů s PDAC zahrnuje metody farmakologické (opiáty a jejich deriváty, kortikosteroidy, antiepileptika), intervenční (blokáda plexus coelicus, neurolyza), anesteziologické (epidurální katetr) a onkologické (RT), eventuálně alternativní metody ve smyslu akupunktury či hypnózy. Pokročilé nádorové onemocnění je vždy spojeno s nechutenstvím, katabolismem, malnutricí a kachexií. Nutriční podpora a často i substituce pankreatických enzymů či inzulinu jsou zásadními podmínkami pro udržení kvality života. Případný maligní ascites lze řešit opakovanými paracentézami či zavedením dlouhodobého drenážního katetru [69]. Častou komplikací je u pacientů s pokročilými formami PDAC výskyt žilní trombozy (VTE – venous thrombembolism) s rizikem následné embolizace. Profylaxe VTE není pacientům s LAPC/MPC rutinně podávána, její efekt je však nesporný a primární profylaxe by měla být zvážena u vybraných vysoce rizikových pacientů podstupujících systémovou léčbu [77,78]. Samozřejmostí je také psychologická podpora a případně léčba deprese a úzkosti.

7. Prognóza pacientů s PDAC

7.1 Přežívání pacientů s PDAC

PDAC patří mezi maligní onemocnění s nejhorší prognózou. V České republice, kde je nejvyšší incidence PDAC v Evropě, se mortalita pohybuje okolo 18/100 000 obyvatel [79]. Špatná prognóza pacientů s PDAC vyplývá z kombinace faktorů, kterými jsou agresivní povaha onemocnění a pozdní diagnostika zapříčiněná absencí specifických příznaků v časných stádiích onemocnění.

Celkové pětileté přežití v posledních letech vzrostlo ze 6 na 9% [80]. Přežívání pacientů s PDAC závisí především na stádiu onemocnění, typu léčby a věku pacientů. Ve stádiu I přežívá jeden rok až 40% pacientů, přičemž s pokročilejšími stádii se roční přežití zkracuje a u pacientů ve stádiu IV se pohybuje jen okolo 5%. Nejdelší medián přežívání mají pacienti, kteří podstoupí radikální chirurgický výkon, až kolem 25 měsíců, s pětiletým přežitím okolo 15-20% [81,82]. Pacienti léčení pouze onkologicky či podstoupivší paliativní chirurgický výkon mají medián přežívání 2-8 měsíců. Pacienti bez léčby jen okolo 1 měsíce. Medián přežívání u pacientů nad 70 let je kratší než u pacientů do 70 let [83].

7.2. Prognostické faktory

Identifikace faktorů ovlivňujících nádorovou rekurenci a generalizaci a tím i přežívání a kvalitu života pacientů s PDAC je důležitá pro výběr optimálního terapeutického algoritmu.

7.2.1 Chirurgicko-patologické faktory

Základním faktorem ovlivňujícím prognózu pacientů s PDAC je TNM klasifikace tumoru. Vliv samotné lokalizace tumoru v rámci pankreatu na rekurenci onemocnění či délku přežití u pacientů s PDAC je spíše sporný. Významnými prognostickými faktory jsou však velikost tumoru, pozitivita resekcčních okrajů, postižení lymfatických uzlin a perineurální a perivaskulární invaze tumoru. Pacienti s R1 resekcí mají kratší medián přežití než pacienti s R0 resekcí. Pozitivní resekcční okraj je považován za negativní prognostický faktor a mohl by být prediktorem agresivnějšího charakteru onemocnění [84,85].

Lepším prognostickým faktorem než N status ve vztahu k postižení lymfatických uzlin je tzv. lymph node ratio (LNR), tedy poměr pozitivních lymfatických uzlin ke všem peroperačně odstraněným lymfatickým uzlinám. LNR představuje přesnější a silnější prediktor než celkový počet pozitivní uzlin. Hodnota $LNR \geq 0,2$ je spojena s horším přežíváním a časnější rekurencí tumoru. Kromě samotné prognostické hodnoty lze LNR využít i při indikaci adjuvantní terapie [84,86].

Perineurální a perivaskulární invaze jsou důležitými indikátory přežití. Perineurální invaze je přitom zásadním negativním prognostickým faktorem po resekcčním výkonu. Jak perineurální, tak perivaskulární invaze jsou asociovány s horším přežíváním také u pacientů po neoadjuvantní terapii. Medián přežití u pacientů s perineurální či perivaskulární invazí je kratší než u pacientů bez invaze. Oba parametry jsou tedy signifikantně negativními prognostickými faktory [87,88].

Bylo prokázáno, že na přežívání pacientů s PDAC po radikálním resekcčním výkonu má zásadní vliv i peroperační krevní ztráta. Medián přežití se zkracuje s narůstajícím objemem krevní ztráty. Množství krevní ztráty nad 2010ml je cut-off hodnotou pro predikci časně mortality během 6 měsíců po resekcčním výkonu. Výrazná krevní ztráta je nejen negativním prognostickým faktorem přežití, ale může být použita i ke stratifikaci rizika mortality po resekcčním výkonu. Nezávislým prognostickým faktorem souvisejícím s peroperační krevní ztrátou je také perioperační podání krevních transfuzí [84,89].

7.2.2 Klinické faktory

Zásadním klinickým faktorem hrajícím roli v prognóze pacientů s PDAC je performance status (PS). Vyšší PS je negativním prognostickým faktorem spojeným s kratším přežíváním pacientů ve všech stádiích PDAC. Pacienti s horším PS mají menší šanci podstoupit radikální chirurgický výkon, mají vyšší procento peroperačních a pooperačních komplikací a menší šanci absolvovat či dokončit onkologickou léčbu [84].

Onkologická léčba ve smyslu CHT či CHRT je signifikantním prognostickým faktorem zejména u pacientů s PDAC ve stádiu III a IV, u nichž je její podání spojeno se signifikantně delším přežíváním pacientů oproti pacientům bez léčby [90].

7.2.3 Laboratorní faktory

Nejčastěji využívaným laboratorním prognostickým faktorem je CA 19-9. Hladina CA 19-9 může být použita nejen v predikci resekability tumoru a hodnocení efektivity neoadjuvantní či adjuvantní léčby, ale je také významným prediktivním faktorem celkového přežití pacientů s PDAC. Medián přežití pacientů s vysokou hladinou CA 19-9 je nižší než medián přežití pacientů s normální hladinou. Nízká pooperační hladina před adjuvantní léčbou a nízká hladina CA 19-9 3 měsíce po operaci je nezávislým prognostickým faktorem. Rovněž normalizace hladiny CA 19-9 v průběhu 6 měsíců po operaci je příznivým prognostickým faktorem [90,91].

Mezi potenciálně využitelné hematologické prognostické faktory patří poměr trombocytů a lymfocytů před zahájením léčby (PLR - platelet to lymphocyte ratio) a poměr neutrofilů a lymfocytů (NLR – neutrophil to lymphocyte ratio). Vysoké hodnoty PLR a NLR jsou spojeny se signifikantně kratším mediánem přežití u pacientů s PDAC [92,93].

Z testovaných biochemických markerů má potenciálně prognostickou hodnotu hladina sérového albuminu, bilirubinu, laktátdehydrogenázy (LDH) a CRP (C-reaktivní protein).

Budoucnost v predikci rekurence a diseminace onemocnění a přežití pacientů s PDAC představují molekulární a molekulárně-genetické markery. Mezi v současnosti nejintenzivněji zkoumané markery s největším významem patří nukleosidový transportér hENT1 (human equilibrative nukleoside transporter 1), jehož exprese je spojena s prodloužením celkového přežití a disease free intervalu (DFS – disease free survival) u pacientů léčených gemcitabinem [94]. Podobného výsledku bylo dosaženo i při zkoumání významu exprese proteinu SPARC (secreted protein and rich in cysteine) [95]. Z dalších proteinových markerů by prognostický význam mohly mít hypoxií indukovatelný faktor

1 alfa (HIF1 α) uplatňující se v regulaci angiogeneze, protein NEDD9 regulující invazi a metastazování některých tumorů včetně PDAC či FOXM1 (Forkhead box M1), transkripční faktor podílející se na proliferaci a tumorigenezi. Mezi hlavní genetické prediktory přežití pacientů s PDAC patří inaktivace genu SMAD4, která je často spojena s horším přežitím u resekovaných pacientů [84].

7.2.4 Cirkulující nádorové buňky

Samostatnou kapitolu mezi molekulárně-genetickými prognostickými markery představuje detekce cirkulujících nádorových buněk (CTCs). Jedná se o buňky solidních tumorů cirkulující v periferní krvi, do které pronikají v rámci tumorem indukované angiogeneze. Časný hematogenní rozsev nádorových buněk je pak podkladem pro pozdější vznik vzdálených metastáz, které představují nejčastější příčinu úmrtí na maligní onemocnění. Podíl CTCs v periferní krvi je extrémně nízký, pohybuje se kolem 1 nádorové buňky na 10^6 až 10^7 všech krevních buněk. Standardní zobrazovací, biochemické, cytogenetické a imunologické metody nejsou schopny detekovat CTCs s dostatečnou citlivostí. Až rozvoj nových detekčních metod umožnil zvýšit senzitivitu této diagnostiky a detekovat až 1 nádorovou buňku mezi 1 až 10 miliony buněk nenádorovými. V současnosti se k detekci cirkulujících nádorových buněk používají metody imunohistochemické a molekulárně genetické. Imunohistochemické metody spočívají v detekci nádorových buněk prostřednictvím protilátek, které se váží na specifické antigeny exprimované na povrchu cirkulujících nádorových buněk. Výhodnější je proto využití molekulárně genetických metod, zejména polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR), která umožňuje detekovat cirkulující nádorové buňky na základě exprese mRNA proteinových biomarkerů specifických pro danou nádorovou populaci. Vzhledem k absenci tumor specifické mRNA je často využívána detekce mRNA specifické pro epitelální buňky. Tyto transkripty se však vyskytují i v krvi zdravých jedinců, proto je nejprve nutné stanovit tzv. cut-off hodnoty, tedy nejvyšší normální hladiny, které představují prahové hodnoty pro detekci CTCs [96,97]. Potenciálně vhodnými biomarkery pro detekci CTCs metodou PCR u PDAC se ukázaly být karcinoembryonální antigen (CEA) a lidská telomeráza (h-TERT), jejichž senzitivita umožňuje detekci jedné nádorové buňky mezi až 10^7 buněk nenádorových [98,99,100]. Průkaz CTCs má negativní prognostickou roli, přítomnost CTCs je vždy spojena s horším přežíváním pacientů s PDAC. Kromě prognostického významu by však detekce CTCs mohla mít u PDAC i význam diagnostický. Význam identifikace CTCs ze vzorku periferní krve spočívá zejména v případném umožnění tzv. tekuté biopsie, tedy stanovení typu a stadia nádorového onemocnění bez nutnosti standardně prováděné invazivní tkáňové biopsie. Metodu by bylo možno použít jednak k časnému záchytu PDAC u rizikových skupin

pacientů, jednak ke stanovení optimálního algoritmu léčby a jejímu monitorování u pacientů s již prokázaným PDAC [101].

8. Praktická část – faktory ovlivňující přežívání pacientů s adenokarcinomem pankreatu

Naše práce byla rozdělena do tří samostatných částí – faktory ovlivňující přežívání pacientů s radikálně resekovatelným PDAC, faktory ovlivňující přežívání pacientů s radikálně neresekovatelným PDAC a vliv průkazu cirkulujících nádorových buněk na přežívání pacientů s PDAC.

8.1 Faktory ovlivňující přežívání pacientů s radikálně resektabilním PDAC

Materiál a metoda

Do souboru byli zařazeni pacienti, kteří v letech 2006 – 2010 na I.chirurgické klinice LF UP a FN v Olomouci podstoupili radikální reseční výkon pro karcinom pankreatu s potenciálně kurativním záměrem. Hlavními kritérii pro zařazení do studie byla tedy R0, respektive R1 resekce, a histopatologický průkaz PDAC. Všichni pacienti podstoupili standardní reseční výkon se standardní lymfadenektomií. Hodnocenými faktory ve vztahu k přežívání byly pohlaví a věk pacientů, grading onemocnění, stádium onemocnění, perineurální invaze (PNI), angioinvaze (AI), infiltrace lymfatických uzlin (LN), pooperační komplikace, nutnost podání transfuze a podání onkologické léčby. Stádium onemocnění bylo hodnoceno na základě 7. edice UICC TNM klasifikace, pooperační komplikace byly hodnoceny na základě Clavien-Dindo klasifikace [102]. Data byla statisticky zpracována a vyhodnocena s použitím statistického softwaru IBM SPSS Statistics verze 22 (USA). Přežití bylo hodnoceno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy. Vliv vybraných faktorů na přežívání pacientů byl posouzen pomocí log-rank testu a Coxovy regrese. Za signifikantní byla považována hladina signifikance $P \leq 0,05$.

I	jakákoliv odchylka od normálního pooperačního průběhu bez nutnosti farmakologické terapie a chirurgické, endoskopické či radiologické intervence; možné je požití analgetik, antiemetik, antipyretik, diuretik, elektrolytů a fyzioterapie; rané infekce ošetřitelné na lůžku
II	komplikace vyžadující farmakologickou terapii léky jinými než jsou povoleny v léčbě komplikací I.stupně, krevní transfuze, parenterální výživa
III	komplikace vyžadující chirurgickou, endoskopickou nebo radiologickou intervenci
IIIa	komplikace s nutností intervence bez celkové anestézie
IIIb	komplikace bez nutnosti intervence v celkové anestézii
IV	život ohrožující komplikace (včetně zasažení CNS) vyžadující intenzivní péči
IVa	selhání 1 orgánu (včetně nutnosti hemodialýzy)
IVb	multiorgánové selhání
V	smrt pacienta

Tab.11 Clavien-Dindo klasifikace komplikací po radikální operaci pro PDAC

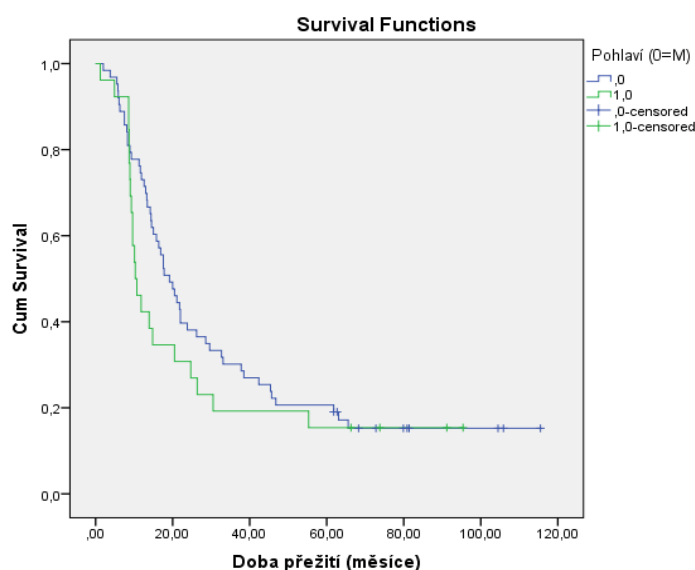
Výsledky

V letech 2006 – 2010 bylo s kurativním záměrem operováno celkem 90 pacientů s PDAC, z toho 64 mužů (71,1%) a 26 žen (28,9%). Průměrný věk operovaných byl $63,2 \pm 8,6$ let (40 – 81). U 76 pacientů (84,5%) byl tumor lokalizován v hlavě pankreatu, u 11 pacientů (12,2%) v těle či kaudě pankreatu a u 3 pacientů (3,3%) se jednalo o multifokální PDAC. DPE/PPDPE byla provedena u 75 pacientů (83,4%), LPE se splenektomií u 11 pacientů (12,2%) a TPE u 4 pacientů (4,4%). U 4 pacientů byla součástí výkonu vaskulární resekce (4,4%). Nejvíce pacientů, celkem 40, bylo operováno ve stádiu IIB (44,4%). V průběhu prvních 30 dní po operaci zemřel 1 pacient (1,1%), 90denní mortalita byla 3,3%. Medián přežívání byl 16,9 měsíců [103].

	Celý soubor (n=90)		Celý soubor (n=90)
Grading		AI	18 (21,7%)
1	11 (13,3%)	Výskyt komplikací	43 (47,8%)
2	34 (41%)	Komplikace	
3	38 (45,8%)	0	47 (52,2%)
Staging		I	6 (6,7%)
I	16 (17,8%)	II	22 (24,4%)
IB	2 (2,2%)	IIIA	5 (5,6%)
IIA	25 (27,8%)	IIIB	8 (8,9%)
IIB	40 (44,4%)	IV	1 (1,1%)
III	2 (2,2%)	V	1 (1,1%)
IV	5 (5,6%)	Transfuze	54 (65,9%)
LN	46 (51,7%)	Onkologická léčba	53 ze 72 (73,6%)
PNI	56 (66,7%)	Délka hospitalizace (dny)	14 (8-48)

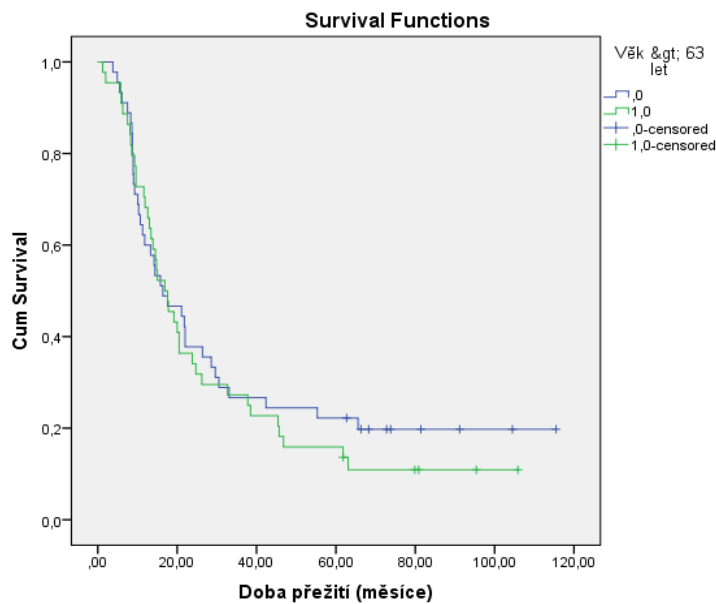
Tab.12 Charakteristika souboru

Medián přežívání u mužů byl 19,2 měsíců, u žen 10,3 měsíců ($p=0,303$) (Graf 1).



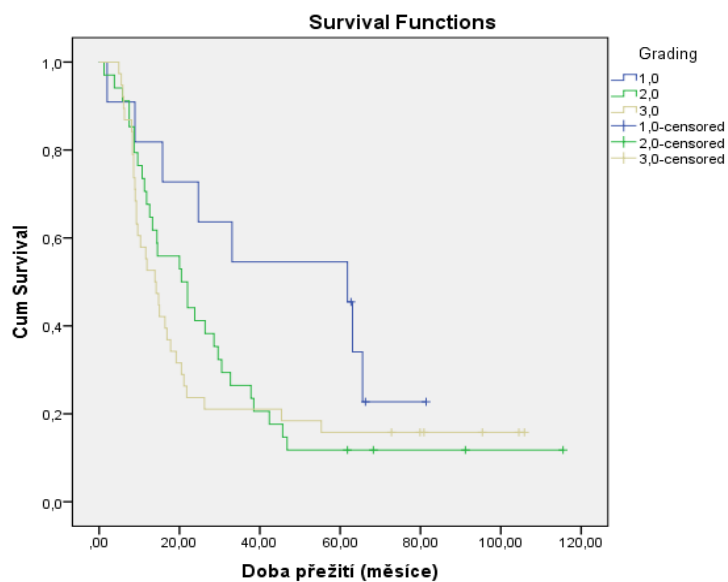
Graf 1 Vliv pohlaví na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Medián přežívání u pacientů do 63 let byl 16,4 měsíců, u pacientů nad 63 let 16,9 měsíců ($p=0,518$) (Graf 2).



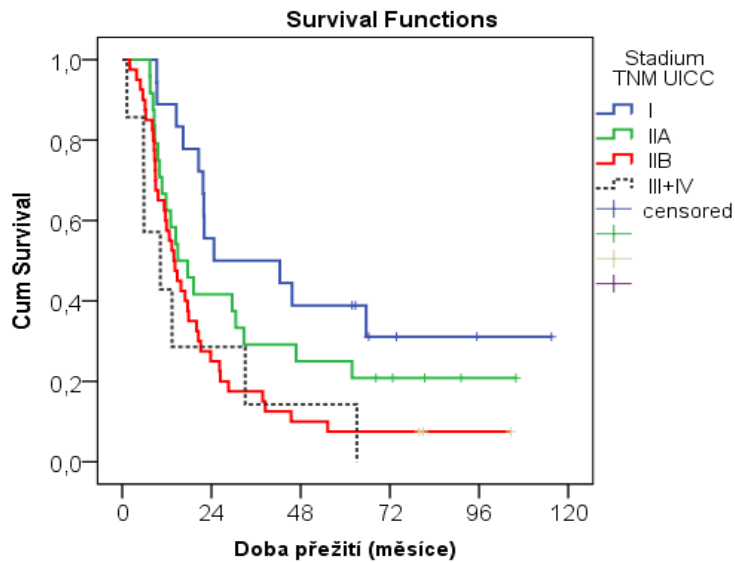
Graf 2 Vliv věku na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Ačkoliv medián přežívání u pacientů s G1 tumorem byl 61,8 měsíců oproti 20,5 měsícům a 13,9 měsícům u pacientů s G2, respektive G3 tumorem, nebyl prokázán statisticky signifikantní vliv gradingu na přežívání pacientů s PDAC ($p=0,172$) (Graf 3).



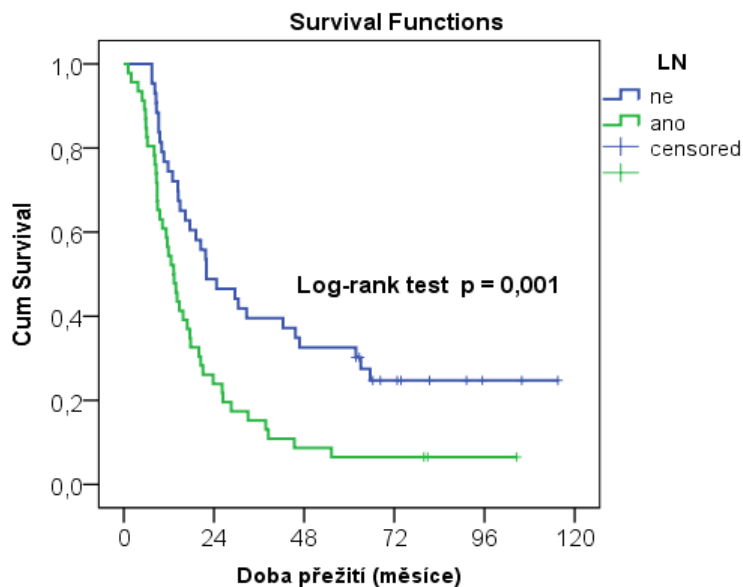
Graf 3 Vliv gradingu na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Medián přežívání u pacientů ve stádiu I a IB byl 24,7 měsíců, u pacientů ve stádiu IIA 15 měsíců a IIB 13,9 měsíců. Zatímco rozdíl v přežívání pacientů ve stádiu I a IB oproti pacientům ve stádiu IIA nebyl statisticky signifikantní ($p=1$), rozdíl v přežívání pacientů ve stádiu I a IB oproti pacientům ve stádiu IIB již vykazoval statistickou signifikanci ($p=0,016$) (Graf 4).



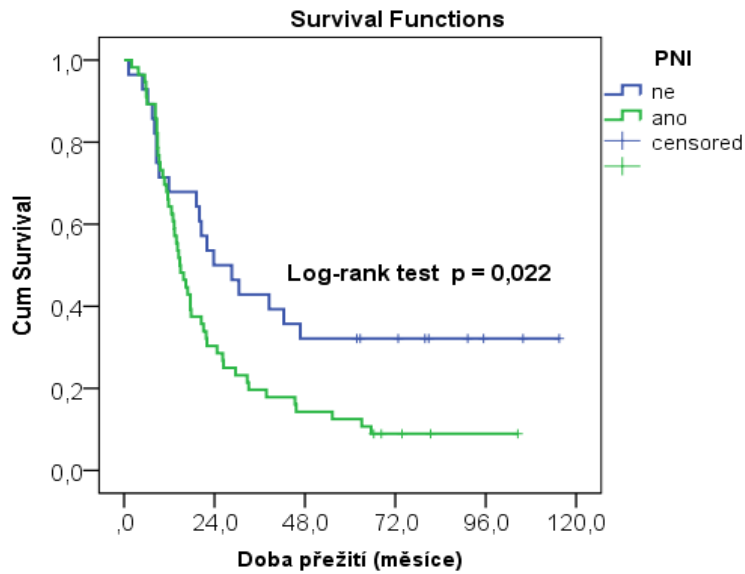
Graf 4 Vliv stádia onemocnění na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Medián přežívání u pacientů bez postižení lymfatických uzlin byl 22 měsíců, u pacientů s postižením lymfatických uzlin to bylo 13,3 měsíců ($p=0,001$) (Graf 5)



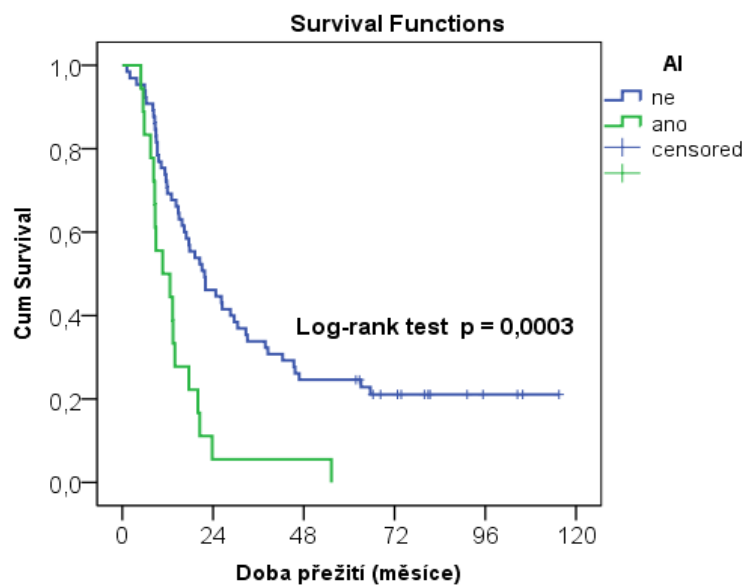
Graf 5 Vliv postižení lymfatických uzlin na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Pacienti s prokázaným perineurálním šířením tumoru měli signifikantně kratší medián přežívání než pacienti bez prokázané perineurální invaze (23,8 vs. 14,8 měsíců, $p=0,022$) (Graf 6).



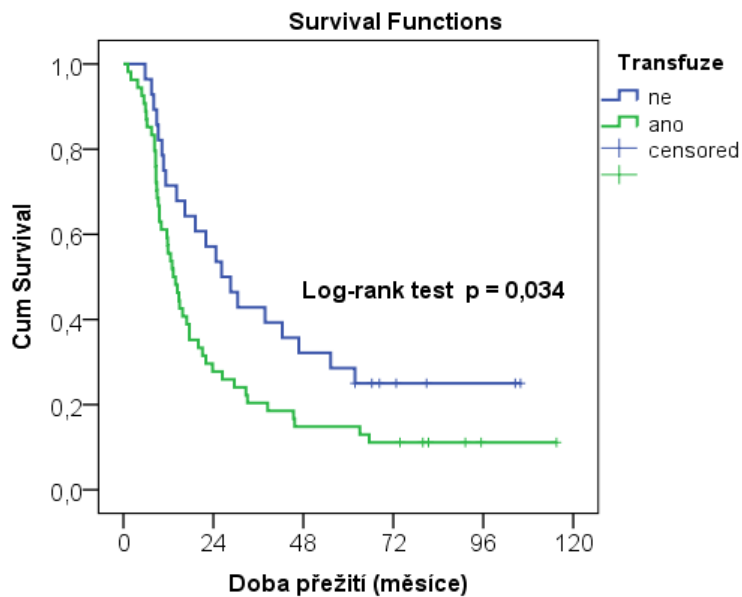
Graf 6 Vliv perineurální invaze na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Rovněž angioinvaze tumoru byla spojena se signifikantně kratším přežíváním. Medián přežívání pacientů s angioinvazí byl 10,7 měsíců, bez angioinvaze 21,8 měsíců ($p=0,0003$) (Graf 7).



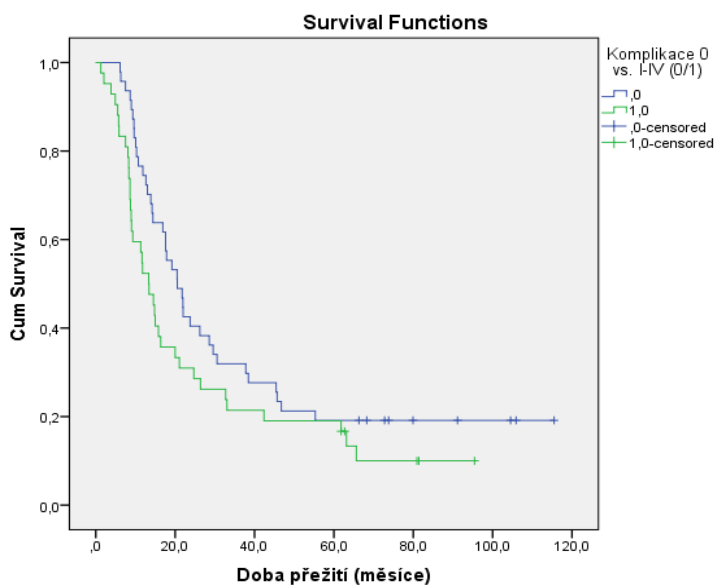
Graf 7 Vliv angioinvaze na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Pacienti, kterým byla podána krevní transfuze měli medián přežívání 13,3 měsíců, pacienti, jimž transfuze podána nebyla pak 26,2 měsíců ($p=0,034$) (Graf 8).



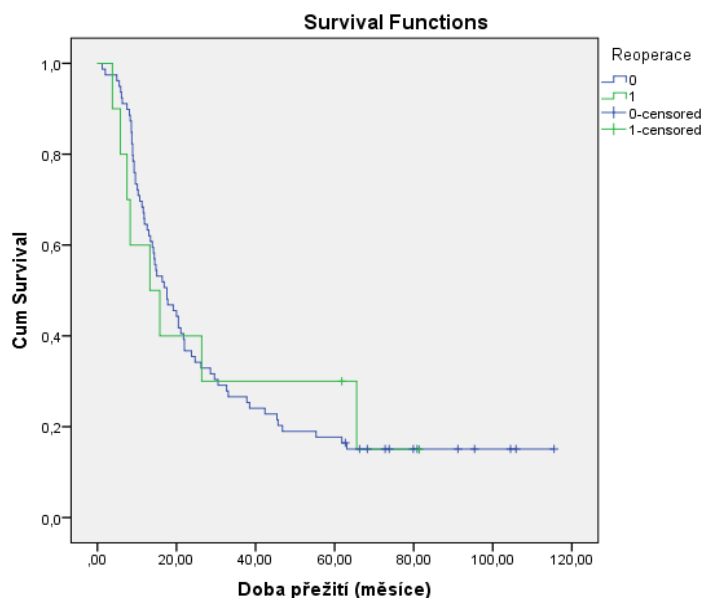
Graf 8 Vliv podání transfuze na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi výskytem pooperačních komplikací a délkou přežívání pacientů s PDAC (medián přežívání 20,5 bez komplikací vs. 13,3 měsíců s komplikacemi, $p=0,087$) (Graf 9).



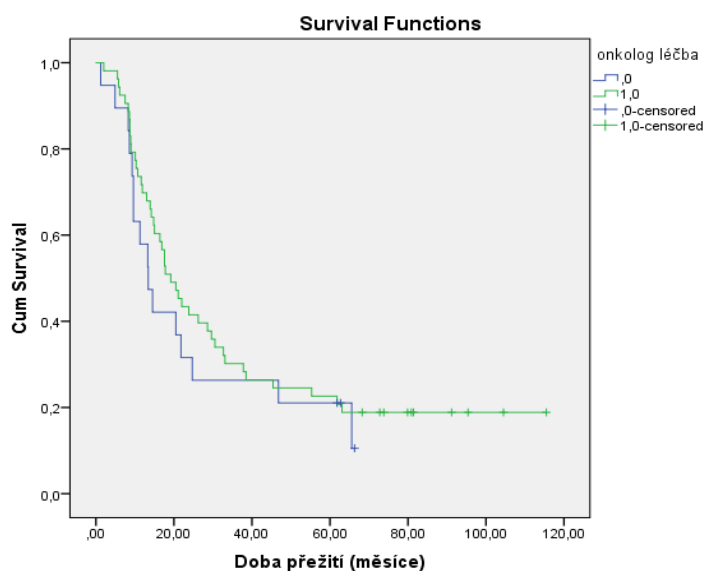
Graf 9 Vliv pooperačních komplikací na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Pacienti, u nichž byla nutná reoperace měli medián přežívání 13,3 měsíců oproti 17,6 měsícům u pacientů bez reoperace ($p=0,995$) (Graf 10).



Graf 10 Vliv reoperace na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

Nebyl prokázán statisticky signifikantní vliv podání onkologické léčby na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC. Medián přežívání u pacientů, kterým byla podána onkologická léčba byl 19,2 měsíců, medián přežívání pacientů bez onkologické léčby byl 13,4 měsíců ($p=0,436$) (Graf 11).



Graf 11 Vliv podání onkologické léčby na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

	Průměr (95%CI)	Medián (95%CI)	p
Pohlaví			
Muži	35,6 (26,4-44,8)	19,2 (14,5-23,9)	0,303
Ženy	26,8 (14,9-38,8)	10,3 (12,1-21,7)	
Věk			
≤ 63 let	37,3 (25,3-49,2)	16,4 (7,3-25,5)	0,518
≥ 63 let	29,6 (20,6-38,7)	16,9 (11,8-22)	
Grading			
1	46,4 (29,4-63,5)	61,8 (23,6-100,0)	0,172
2	31,5 (20,4-42,6)	20,5 (9,8-31,2)	
3	29,1 (18-40,1)	13,9 (9,1-18,7)	
Staging			
I+IB	54,8 (34,6-75,1)	24,7 (0-67,0)	0,016
IIA	37,2 (22,2-52,2)	15 (7,5-22,4)	
IIB	23,2 (15,2-31,2)	13,9 (10,5-17,2)	
III+IV	19,0 (2,6-35,3)	10,3 (0-21,6)	
LN			
Negativní	46,3 (33,6-59,1)	22 (10,3-33,7)	0,001
Pozitivní	21,7 (14,6-28,8)	13,3 (10,4-16,2)	
PNI			
Negativní	49,9 (32,8-67,1)	23,8 (10,8-36,8)	0,022
Pozitivní	26,5 (19,2-33,9)	14,8 (11,7-17,9)	
AI			
Negativní	40,8 (30,8-50,7)	21,8 (14-29,6)	0,0003
Pozitivní	14,4 (9,1-19,8)	10,7 (3,0-18,4)	
Komplikace			
Ano	26,1 (17,4-34,8)	13,3 (9,7-17,0)	0,087
Ne	38,7 (27,6-49,9)	20,5 (15-26,1)	
Transfuze			
Ano	28 (19,0-37,0)	13,3 (9,8-16,8)	0,034
Ne	44,3 (30,1-58,4)	26,2 (15,2-37,2)	
Reoperace			
Ano	30,1 (11,9-48,4)	13,3 (1,7-24,9)	0,995
Ne	33,7 (25,5-41,8)	17,6 (12,3-22,9)	
Onkologická léčba			
Ano	38,4 (27,8-49)	19,2 (14,0-24,4)	0,436
Ne	25,3 (15,0-35,7)	13,4 (8,8-18)	

Tab.13 Přežívání pacientů s radikálně resektabilním PDAC (v měsících)

8.2 Faktory ovlivňující přežívání pacientů s radikálně neresekabilním PDAC

Materiál a metoda

Do souboru byli zařazeni všichni pacienti s radikálně neresekabilním a/nebo diseminovaným PDAC, kteří podstoupili chirurgickou intervenci na I. chirurgické klinice LF UP a FN v Olomouci v letech 2006–2014. Samostatně pak byly analyzovány dvě skupiny pacientů: 1. spojkové operace, 2. explorace a biopsie z tumoru či metastázy. V obou skupinách bylo analyzováno pohlaví a věk pacientů v době operace, základní histopatologická data – grading a staging tumoru, typ operace, údaj o onkologické léčbě a délka přežití. Údaj o datu úmrtí byl získán z nemocničního informačního systému, od praktického lékaře či přímo od zdravotní pojišťovny. Data byla statisticky zpracována a vyhodnocena s použitím statistického softwaru IBM SPSS Statistics verze 22 (USA). Přežití bylo hodnoceno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy. Vliv vybraných parametrů na přežívání pacientů byl posouzen pomocí log-rank testu. Normalita dat byla ověřena pomocí Shapiro-Wilk testu a testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

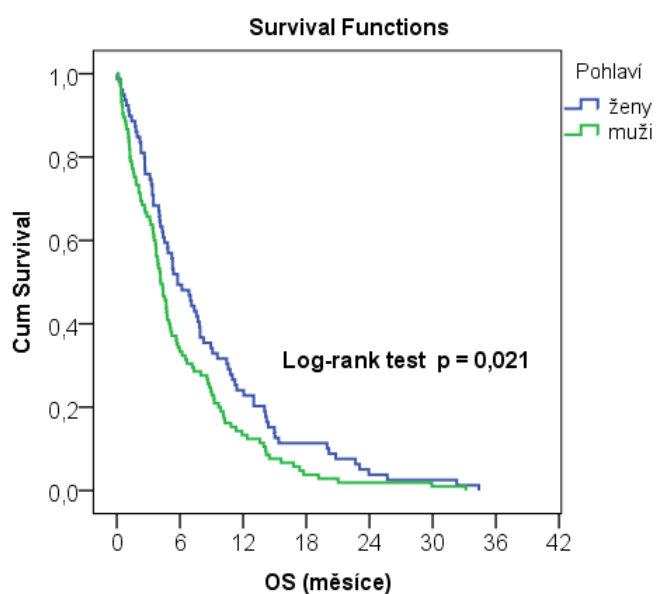
Výsledky

V letech 2006–2014 bylo celkem operováno 369 pacientů s PDAC, z toho 184 pacientů (105 mužů, 79 žen) podstoupilo neradikální chirurgický výkon z důvodu lokální inoperability či generalizace onemocnění. U 111 (60,3%) pacientů se jednalo o paliativní spojkovou operaci, u 73 (39,7%) pacientů byla provedena explorace s odběrem biotického materiálu. Průměrný věk operovaných pacientů byl 64,3±9,7 a medián 65 let (rozmezí 37–91 let). Nejčastějším paliativním výkonem byla zadní retrokolická gastroenteroanastomóza, která byla provedena u 54 (48,6%) pacientů. Biliodigestivní spojka v podobě HJA či CHDA byla založena u 31 (27,9%) pacientů, kombinace GEA a biliodigestivní spojky byla provedena u 26 (23,4%) pacientů. Indikací k provedení spojkové operace byla vždy neprůchodnost duodena, žlučovodu nebo kombinace obou. V obou souborech převažovali pacienti ve stadiu onemocnění IV – v souboru paliativně operovaných 68 (61,3%) pacientů, v souboru explorovaných 53 (72,6%) pacientů, celkem tedy 121 (65,8%) pacientů. Ve skupině paliativně operovaných pacientů mělo vzdálené metastázy v době operace 59 (53,2%) pacientů, ve skupině explorovaných 53 (72,6%) pacientů, celkem tedy 112 (60,9%) pacientů. Onkologickou léčbu podstoupilo 53 (47,7%) paliativně operovaných a 50 (80,6%) explorovaných pacientů, celkem tedy 103 (56%) pacientů. Údaje o datu úmrtí byly získány u 100% pacientů. Průměrná délka přežití u neradikálně operovaných pacientů byla 7,04 měsíce, medián 4,73 měsíce. Třicetidenní mortalita u paliativně operovaných pacientů byla 12,6%, u explorovaných pacientů 8,2% [104] (Tab.14).

	Paliativní operace (n=111)	Explorace (n=73)
Pohlaví		
Muži	71 (64%)	34 (46,6%)
Ženy	40 (36%)	39 (53,4%)
Věk		
průměr ± SD	65,3 ± 9,2	62,8 ± 10,4
medián (min-max)	65,2 (44-91)	65,0 (37-80)
Grading		
1	4 (3,6%)	3 (4,1%)
2	13 (11,7%)	15 (20,5%)
3	24 (21,6%)	17 (23,3%)
4	0 (0%)	1 (1,4%)
Neuvedeno	70 (63,1%)	37 (50,7%)
Staging		
II	16 (14,4%)	11 (15,1%)
III	23 (20,7%)	9 (12,3%)
IV	68 (61,3%)	53 (72,6%)
M0	38 (34,2%)	20 (27,4%)
M1	59 (53,2%)	53 (72,6%)
Mx	14 (12,6%)	0 (0%)
Onkologická léčba	53 (47,7%)	50 (80,6%)
OS		
průměr (95%CI)	6,19 (4,98-7,40)	8,34 (6,77-9,91)
medián (95%CI)	4,07 (3,42-4,73)	6,87 (4,76-8,98)

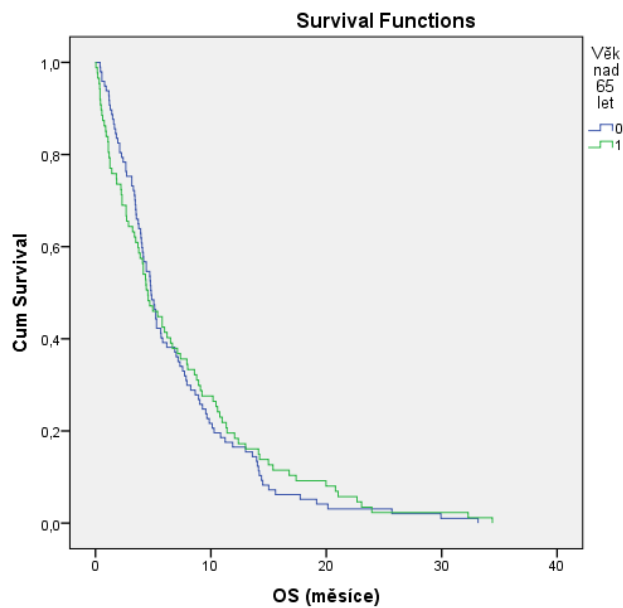
Tab.14 Charakteristika souboru

Průměrná délka přežití u neradikálně operovaných žen byla signifikantně delší než u neradikálně operovaných mužů – 8,35 měsíce u žen, 6,06 měsíce u mužů ($p=0,021$) (Graf 12).



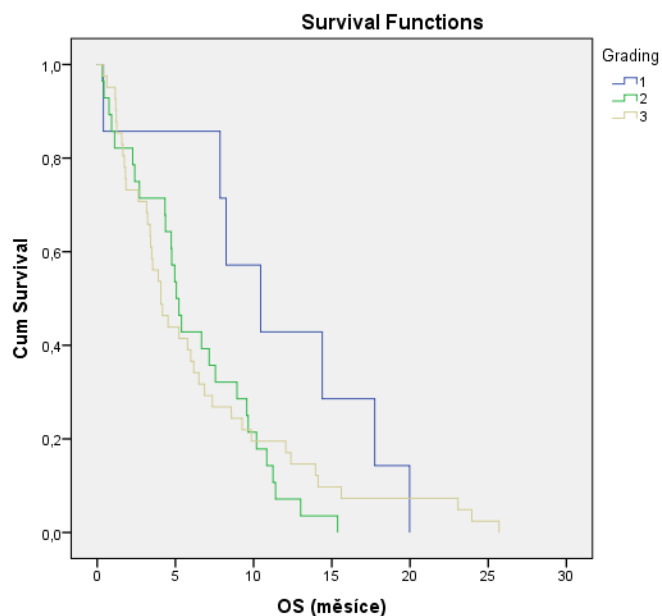
Graf 12 Vliv pohlaví na přežívání neradikálně operovaných pacientů s PDAC

Průměrná délka přežití u neradikálně operovaných pacientů pod 65 let nebyla signifikantně delší než délka přežití u pacientů nad 65 let ($p=0,714$) (Graf 13).



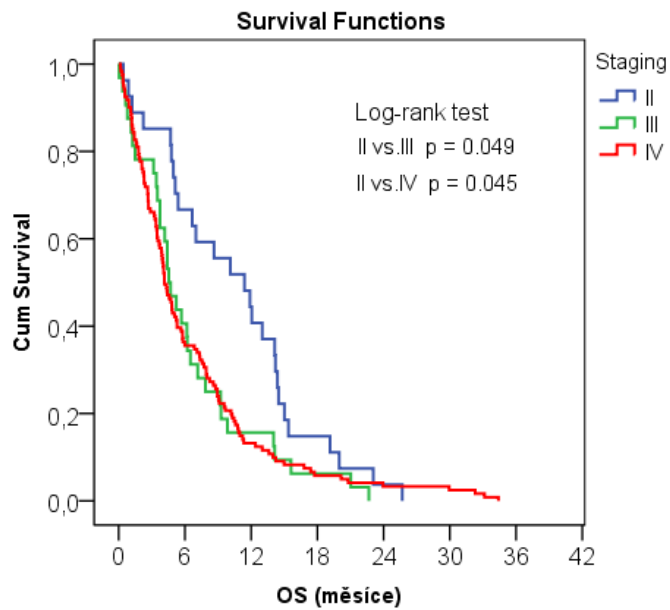
Graf 13 Vliv věku na přežívání neradikálně operovaných pacientů s PDAC

Pacienti s níže diferencovaným tumorem, kteří podstoupili neradikální chirurgický výkon, přežili průměrně 6,6 měsíce, se středně diferencovaným tumorem 6,12 měsíce a s dobře diferencovaným tumorem 11,3 měsíce ($p=0,235$) (Graf 14).



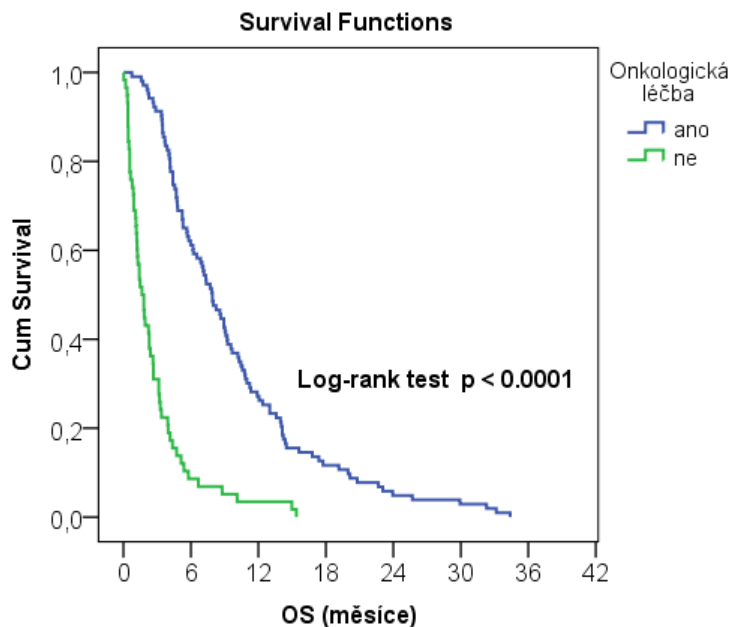
Graf 14 Vliv gradingu na přežívání neradikálně operovaných pacientů s PDAC

Signifikantně delší přežívání bylo prokázáno u stadia II ve srovnání se stadiem III ($p=0,049$), resp. ve srovnání se stadiem IV ($p=0,045$) (Graf 15).



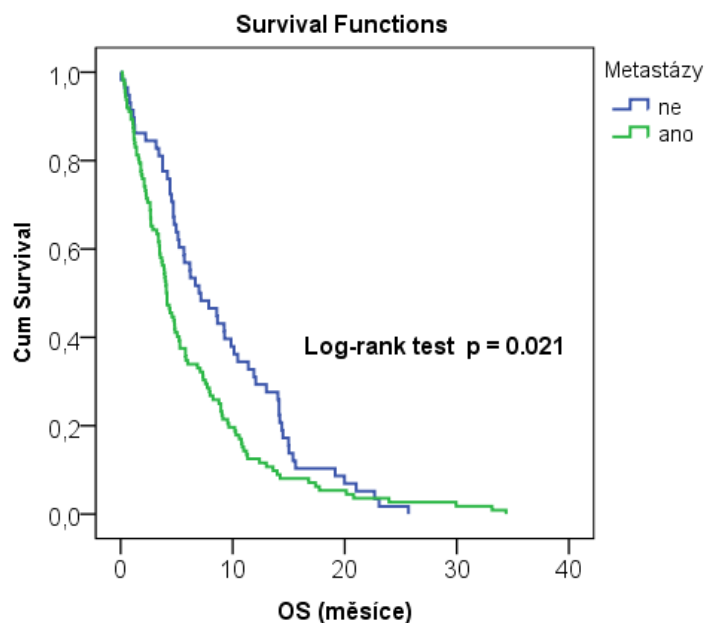
Graf 15 Vliv stádia onemocnění na přežívání neradikálně operovaných pacientů s PDAC

U neradikálně operovaných pacientů, kteří podstoupili onkologickou léčbu, byla průměrná délka přežití 9,73 měsíce a medián 7,92 měsíce, zatímco u pacientů bez onkologické léčby byla průměrná délka přežití jen 2,72 měsíce a medián 1,64 měsíce ($p=0,0001$) (Graf 16).



Graf 16 Vliv onkologické léčby na přežívání neradikálně operovaných pacientů s PDAC

Neradikálně operovaní pacienti, u nichž byly v době operace přítomny vzdálené metastázy (M1), měli průměrnou délku přežití 6,27 měsíce, pacienti bez metastáz (M0) 8,84 měsíce ($p=0,019$) (Graf 17).



Graf 17 Vliv přítomnosti vzdálených metastáz na přežívání neradikálně operovaných pacientů s PDAC

	Průměr (95%CI)	Medián (95%CI)	p
Pohlaví			
Muži	6,06 (4,91-7,20)	4,17 (3,49-4,86)	0,021
Ženy	8,35 (6,72-9,98)	5,78 (3,97-7,59)	
Věk			
≤ 63 let	6,91 (5,68-8,13)	4,83 (3,98-5,68)	0,714
≥ 63 let	7,19 (5,66-8,73)	4,53 (3,33-5,74)	
Grading			
1	11,29 (6,35-16,24)	10,45 (4,80-16,10)	0,235
2	6,12 (4,59-7,65)	5,06 (4,25-5,87)	
3	6,60 (4,64-8,55)	4,07 (2,84-5,31)	
Staging			
II	10,59 (8,03-13,15)	11,40 (5,88-16,92)	0,043
III	6,44 (4,48-8,40)	4,53 (3,37-5,70)	
IV	6,59 (6,18-8,15)	4,80 (4,16-5,43)	
Metastázy			
M0	8,87 (7,22-10,52)	7,00 (4,01-9,98)	0,021
M1	6,32 (5,11-7,53)	4,07 (3,48-4,67)	
Onkologická léčba			
Ano	9,73 (8,35-11,11)	7,92 (6,52-9,31)	0,0001
Ne	2,72 (1,91-3,53)	1,64 (1,05-2,24)	

Tab.15 Přežívání pacientů s radikálně neresekabilním PDAC (v měsících)

8.3 Vliv přítomnosti CTCs na přežívání pacientů s PDAC

Materiál a metoda

Do studie byli zařazeni pacienti s PDAC, kteří byli operováni na I. chirurgické klinice LF a FN UP v letech 2008–2012 a podepsáním informovaného souhlasu umožnili odběr a zpracování materiálů z různých kompartmentů k průkazu CTCs. Pacienti byli rozděleni podle typu výkonu v závislosti na stadiu onemocnění. Do první skupiny byli zařazeni pacienti, kteří podstoupili radikální chirurgický výkon, nejčastěji tedy pravostrannou duodenohepatektomií, případně levostrannou pankreatektomií se splenektomií či totální pankreatektomií, druhou skupinu tvořili pacienti s lokálně inoperabilním či generalizovaným tumorem, u nichž byl proveden pouze paliativní výkon v podobě biliodigestivní spojky nebo gastroenteroanastomózy. Diagnóza karcinomu pankreatu byla u radikálně operovaných pacientů stanovena z resektátu tumoru, u paliativně operovaných pacientů z biopsie tumoru či z jaterní nebo uzlinové metastázy. U nemocných podstoupivších radikální resekcí výkon byly k vyšetření odeslány vzorky kostní dřeně, peritoneální laváže, periferní krve, portální krve a vzorky tumoru, u nemocných s neradikálním výkonem pak vzorky kostní dřeně, peritoneální laváže a periferní krve. U všech nemocných byla zpracována následující data: věk pacienta v době operace, stadium onemocnění vstupně, délka přežití a průkaz přítomnosti cirkulujících nádorových buněk. Vzorky byly vyšetřeny v Ústavu molekulární a translační medicíny (ÚMTM). Pro detekci cirkulujících nádorových buněk bylo využito metody real-time RT-PCR za využití karcinoembryonálního antigenu (CEA), receptoru pro epidermální růstový faktor EGFR a lidské telomerázy (hTERT), pro něž byly prospektivně stanoveny cut-off hodnoty v krvi a kostní dřeni (Tab.16). Za průkaz přítomnosti CTCs bylo považováno dosažení cut-off hodnoty daného biomarkeru alespoň v jednom z vyšetřených kompartmentů. Výsledky byly statisticky zpracovány s použitím softwaru SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Vliv vybraných parametrů na přežívání pacientů byl posouzen pomocí Kaplan-Meierovy analýzy a log-rank testu. Soubory pacientů s radikální operací a paliativní léčbou byly porovnány v kategoriálních parametrech pomocí Fisherova přesného testu, k porovnání věku byl použit Studentův t-test dvouvýběrový. Normalita věku byla ověřena pomocí Shapiro-Wilk testu a jako hladina signifikance byla stanovena hodnota 0,05.

	Krev	Kostní dřeň
CEA	200	350
EGFR	250	30 000
hTERT	2500	20 000

Tab.16 Cut-off hodnoty markerů v jednotlivých kompartmentech (počet kopií RNA/ μ g RNA)

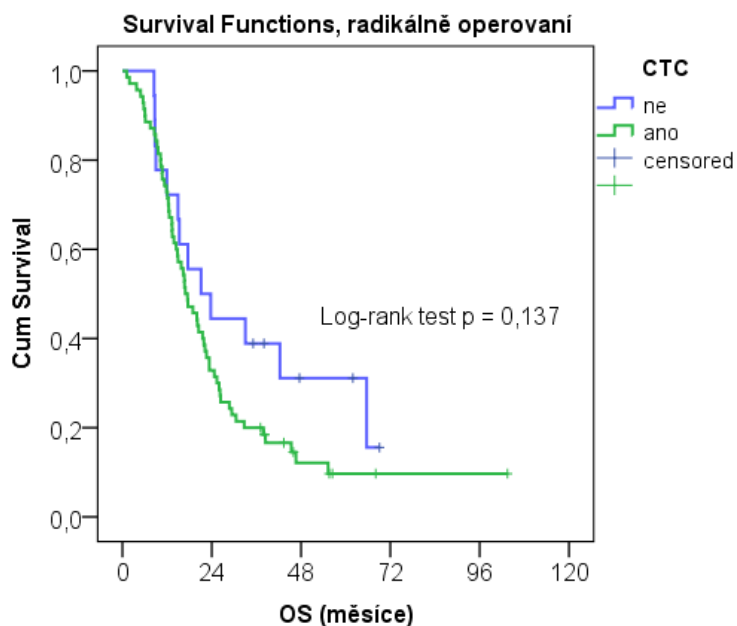
Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 126 pacientů (71 mužů, 55 žen), u nichž bylo provedeno vyšetření na přítomnost CTCs, z toho 88 bylo léčeno radikálně, 38 paliativně. Radikální léčbu podstoupili převážně pacienti ve stadiu I a II dle UICC, paliativní převážně pacienti ve stadiu III a IV. Průměrný věk byl 63,3 let u radikálně operovaných a 63,4 let u paliativně operovaných pacientů. Průměrná délka přežití u radikálně léčených pacientů byla 29,6 měsíce a medián 17,6 měsíce. U paliativně léčených pacientů byla průměrná délka přežití 8,5 měsíce a medián 5,1 měsíce. Ve skupině radikálně operovaných pacientů, u nichž byl odebrán biologický materiál k vyšetření CTCs, byly tyto prokázány u 70 pacientů (79,5%), u 18 pacientů (20,5%) přítomnost CTCs prokázána nebyla. Ve skupině paliativně operovaných pacientů, u nichž byl proveden odběr materiálu k vyšetření CTCs, byly tyto prokázány u 34 pacientů (89,5%), u 4 pacientů (10,5%) přítomnost CTCs prokázána nebyla [105]. (Tab.17)

	Celý soubor (n=126)		Celý soubor (n=126)
Pohlaví		Medián přežívání (95%CI)	
Muži	71 (56,3%)	radikálně operovaní	17,6 (13,8-21,4)
Ženy	55 (43,7%)	paliativně operovaní	5,1 (3,7-6,5)
Věk - radikálně operovaní		Průměr přežívání (95%CI)	
průměr ± SD	63,3 ± 8,8	radikálně operovaní	29,6 (23,0-36,1)
medián (min-max)	63,8 (35,6-79,7)	paliativně operovaní	8,5 (5,8-11,1)
Věk - paliativně operovaní		Onkologická léčba	
průměr ± SD	63,4 ± 8,5	radikálně operovaní	67 z 88 (76,1%)
medián (min-max)	63,5 (44,4-77,0)	paliativně operovaní	24 ze 38 (63,2%)
Léčba		Průkaz MRD	
Radikální	88 (69,8%)	radikálně operovaní	70 z 88 (79,5%)
Paliativní	38 (30,2%)	paliativně operovaní	34 ze 38 (89,5%)

Tab.17 Charakteristika souboru

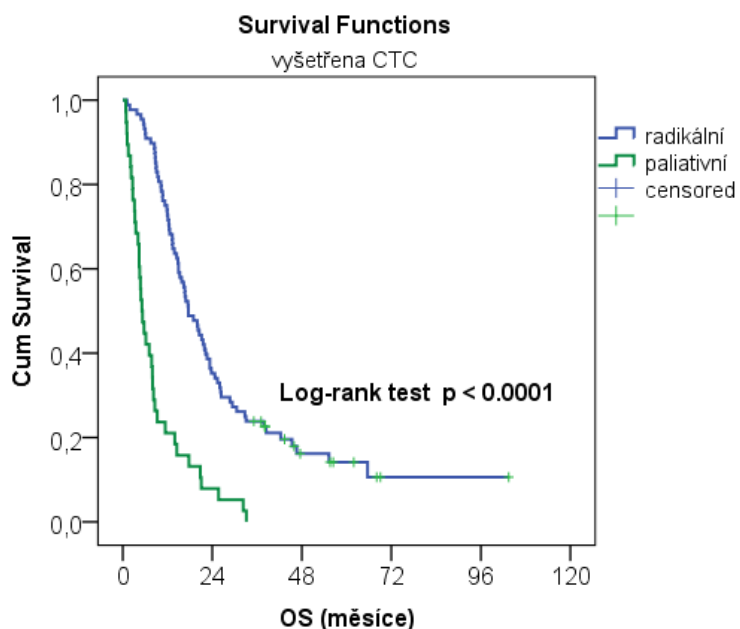
Průměrná délka přežití u radikálně operovaných pacientů s prokázanými CTCs byla 27,2 měsíce a medián 16,9 měsíce. Průměrná délka přežití u radikálně operovaných pacientů bez průkazu CTCs byla 33,8 měsíce a medián 21,2 měsíce. Nebyl tedy prokázán statisticky signifikantní rozdíl v průměrné délce přežití u radikálně operovaných pacientů v závislosti na průkazu přítomnosti CTCs ($p=0,137$)(Graf 18).



Graf 18 Vliv průkazu CTCs na přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC

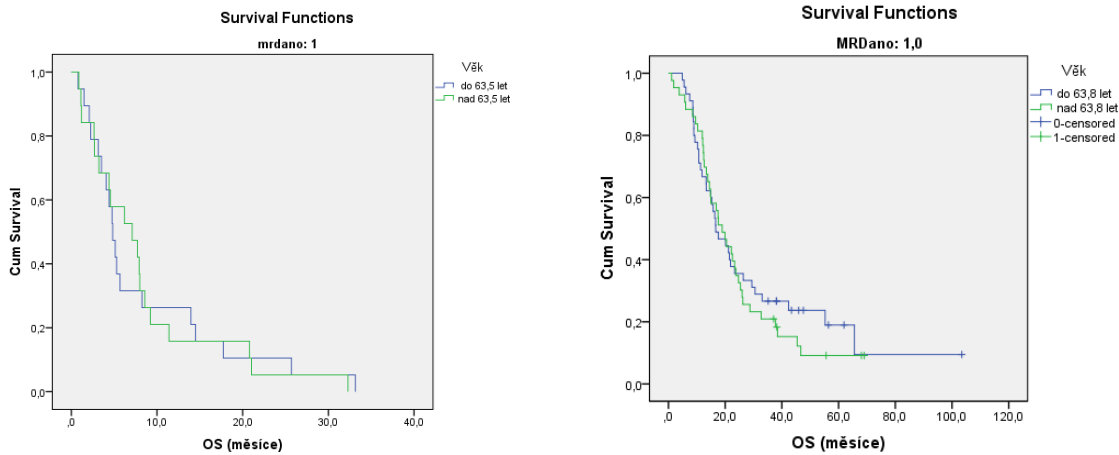
Vliv průkazu CTCs na přežívání paliativně chirurgicky léčených pacientů nebylo možno hodnotit vzhledem k malému počtu nemocných bez průkazu CTCs.

Z vedlejších hodnocených parametrů bylo dle předpokladů prokázáno signifikantně vyšší přežívání ve skupině radikálně řešených pacientů ($p=0,0001$) (Graf 19).



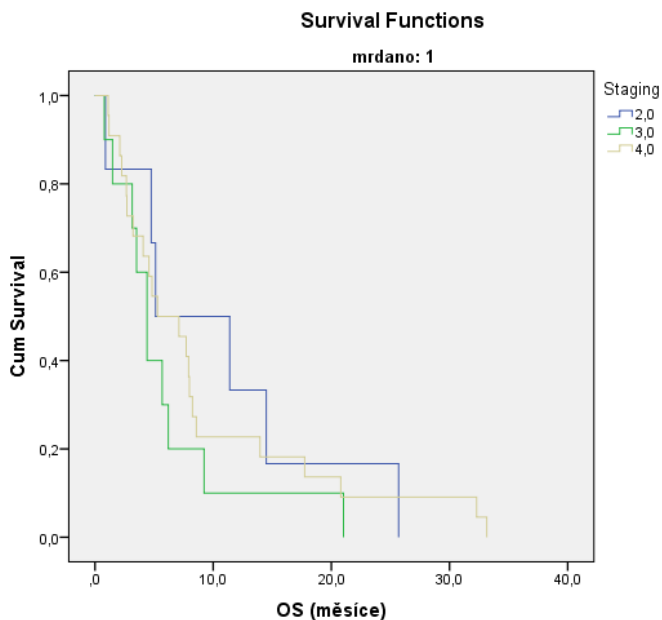
Graf 19 Vliv typu léčby na přežívání pacientů s prokázanými CTCs

Nebyl prokázán statisticky signifikantní vliv věku na přežívání ani v jedné skupině (radikální $p=0,598$, paliativní $p=0,992$) (Graf 20).



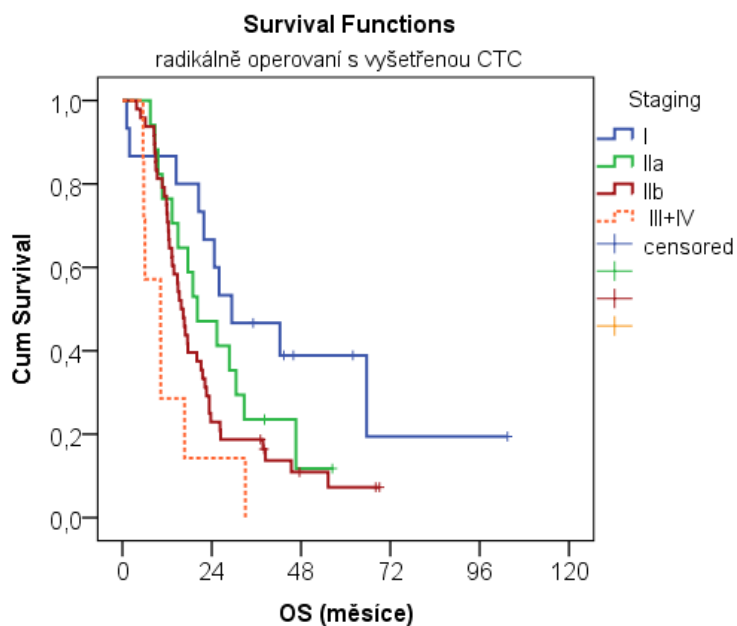
Graf 20 Vliv věku na přežívání pacientů s CTCs

Zároveň nebyl prokázán statisticky signifikantní vliv stadia onemocnění na přežívání paliativně řešených pacientů ($p=0,492$) (Graf 21).



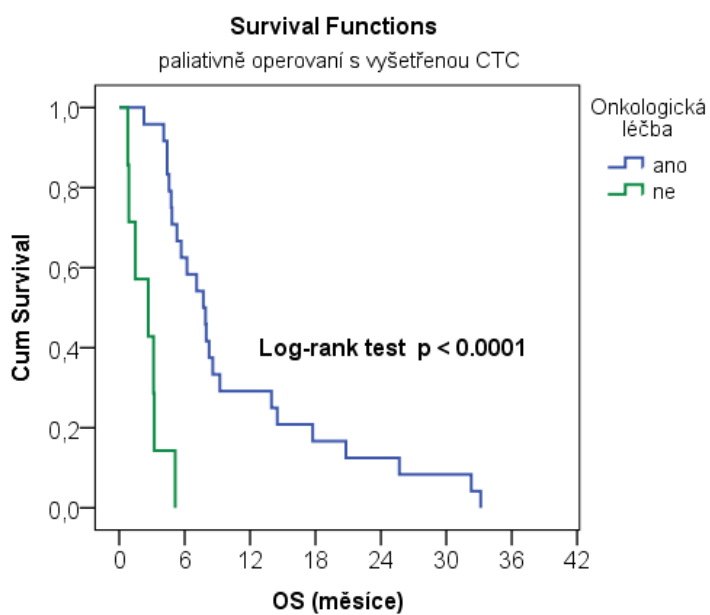
Graf 21 Vliv stadia onemocnění na přežívání paliativně operovaných pacientů s CTCs

Ve skupině radikálně operovaných pacientů bylo prokázáno signifikantně delší přežití pouze u pacientů ve stadiu I ve srovnání s pacienty ve stadiu III a IV ($p=0,032$)(Graf 22).



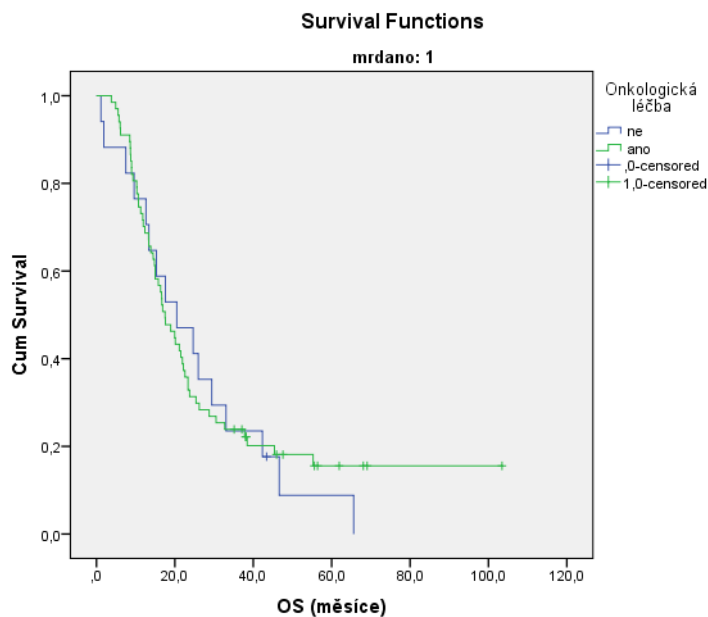
Graf 22 Vliv stádia onemocnění na přežívání radikálně operovaných pacientů s CTCs

Dále bylo zjištěno signifikantně delší přežívání u paliativně řešených pacientů s prokázanou přítomností CTCs, jimž byla podána onkologická léčba ($p < 0,0001$) (Graf 23).



Graf 23 Vliv podání onkologické léčby na přežívání paliativně operovaných pacientů s CTCs

U radikálně řešených pacientů s prokázanou přítomností CTCs signifikantní vliv podání onkologické léčby na přežívání prokázán nebyl ($p=0,845$) (Graf 24).



Graf 24 Vliv podání onkologické léčby na přežívání radikálně operovaných pacientů s CTCs

	Průměr (95%CI)	Medián (95%CI)	P
Věk - radikálně operovaní			
≤ 63,5 let	31,0 (21,1-40,9)	16,7 (10,9-22,4)	0,598
≥ 63,5 let	24,0 (18,5-29,5)	18,9 (14,3-23,6)	
Věk - paliativně operovaní			
≤ 63,5 let	8,5 (4,5-12,4)	4,8 (3,8-5,9)	0,992
≥ 63,5 let	8,5 (4,8-12,1)	7,1 (2,6-11,6)	
Výkon			
Radikální	29,6 (23,0-36,1)	17,6 (13,8-21,4)	0,0001
Paliativní	8,5 (5,8-11,1)	5,1 (3,7-6,5)	
Staging - radikálně operovaní			
I	45,5 (26,0-65,0)	29,4 (8,3-50,5)	0,032
IIA	26,2 (18,5-33,9)	20,1 (9,6-30,7)	
IIB	22,3 (17,3-27,3)	15,8 (13,4-18,1)	
III+IV	12,5 (5,2-19,8)	10,3 (0,0-21,0)	
Staging - paliativně operovaní			
II	10,4 (3,2-17,6)	5,1 (0,0-13,1)	0,492
III	6,0 (2,4-9,6)	4,4 (3,1-5,7)	
IV	9,1 (5,2-12,9)	5,3 (1,7-8,9)	
Onkologická léčba - radikálně operovaní			
Ano	31,5 (23,5-39,6)	17,5 (13,4-21,7)	0,845
Ne	24,9 (15,8-34,0)	20,5 (7,9-33,1)	
Onkologická léčba - paliativně operovaní			
Ano	10,9 (7,4-14,4)	7,7 (5,6-9,9)	0,0001
Ne	2,5 (1,3-3,6)	2,7 (0,0-5,7)	

Tab.18 Přežívání pacientů s CTCs

9. Diskuze

Etiologie PDAC není zcela jednoznačná. Jedná se o onemocnění multifaktoriální, na jehož vzniku, rozvoji a prognóze se podílí celá řada faktorů vnitřních i vnějších, ovlivnitelných i neovlivnitelných. Z demografických faktorů, tedy neovlivnitelných, hrají roli věk, pohlaví, rasa a některá hereditární či vrozená onemocnění. Jen asi 10 % pacientů s karcinomem pankreatu je mladších 50 let, onemocnění je častější u žen a mortalita vyšší v černé populaci. Z faktorů více či méně ovlivnitelných jsou to především abúzus alkoholu, kouření, stravovací návyky a pracovní expozice kancerogenním látkám [12,19]. Důležitým aspektem se zásadním vlivem na prognózu nemocných je stadium onemocnění, respektive možnost radikální léčby. Pacientů, kterým tato léčba může být nabídnuta, je pouze okolo 15-20 % a i u těchto pacientů je prognóza velmi špatná. Mezi nejčastěji zjištěné prognostické faktory patří postižení regionálních lymfatických uzlin a negativita resekcčních okrajů [106]. Nezávislými prognostickými faktory ovlivňujícími přežívání pacientů po radikálních resekcčních výkonech jsou velikost tumoru, přítomnost vzdálených metastáz, věk nad 70 let, CA 19-9 nad 400U/ml, G1 grade a LNR nad 0,2. U pacientů bez výše uvedených rizikových faktorů se pětileté přežívání pohybuje nad 50% [107]. Asi u 30 % nemocných je onemocnění v době stanovení diagnózy již lokálně pokročilé a až polovina nemocných je diagnostikována ve stadiu metastatického onemocnění [64,65]. Léčba v tomto stadiu již nemá kurativní potenciál, a jedná se tedy o paliativní postupy s cílem udržet či zlepšit kvalitu života pacienta, případně jej prodloužit [108]. Přítomnost metastatického postižení je faktorem výrazně zhoršujícím prognózu pacientů s PDAC. Podkladem pro tvorbu vzdálených metastáz je především hematogenní rozsev maligních buněk, tedy přítomnost CTCs. Tyto buňky jsou do krevního oběhu uvolňovány v průběhu nádorem indukované angiogeneze. Vykazují značnou heterogenitu jak u jednotlivých pacientů, tak také v populaci nádorových buněk jednoho pacienta, a také různou míru viability. Mnohé z nich nadále podléhají apoptóze a recentní studie dokazují, že pouze asi 2,5 % těchto buněk může způsobovat tvorbu mikrometastáz a pouze 0,01 % může být podkladem pro tvorbu makrometastáz. Kromě toho přítomnost CTCs úplně nekoreluje s výskytem vzdálených metastáz a neexistuje jediný stoprocentně spolehlivý biomarker [35,109]. Význam detekce CTCs v periferní krvi u PDAC není zcela probádán, různé studie však prokázaly úzkou souvislost mezi přítomností CTCs a horší prognózou pacientů s PDAC [110,111].

V první části naší studie byl hodnocen vliv demografických faktorů, charakteristiky tumoru, stádia onemocnění, operačního postupu, pooperačních komplikací a následné terapie na přežívání pacientů s radikálně resekalibilním PDAC. Ve druhé části studie jsme hodnotili vliv demografických faktorů, charakteristiky tumoru, stádia onemocnění, přítomnosti vzdálených metastáz a podání onkologické léčby na přežívání pacientů s radikálně neresekabilním PDAC. Třetí část studie se zabývala

hodnocením vlivu přítomnosti CTCs na přežívání pacientů s radikálně resektabilním i radikálně neresektabilním PDAC.

Věk, pohlaví, přítomnost pooperačních komplikací ani pooperační podání chemoterapie se neukázaly být faktory signifikantně ovlivňujícími přežívání u pacientů s radikálně resektabilním PDAC. Pacienti, u nichž byl pooperační průběh zcela bez komplikací, sice přežívali déle, nicméně tato hodnota nebyla statisticky signifikantní. V rámci univariantsní analýzy statisticky signifikantní vliv na přežívání pacientů s radikálně resektabilním PDAC mělo postižení regionálních lymfatických uzlin, angioinvasze (AI), perineurální šíření (PNI), stádium onemocnění a podání krevní transfuze. Na základě multivariantsní analýzy byly nezávislými prognostickými faktory spojenými s delším přežíváním absence vaskulární invaze a absence pooperačních komplikací. Ve shodě s naší studií byly PNI a AI spojeny s horší prognózou i v dalších studiích [112,113]. V naší studii byl dále prokázán statisticky signifikantní vliv postižení regionálních lymfatických uzlin na přežívání pacientů s radikálně resektabilním PDAC. Až tři čtvrtiny pacientů přeživších 5 let mělo pooperačně N0 status. Závažné pooperační komplikace vyžadující další intervenci se v naší studii vyskytly v 16,7% případů, reoperace byla nutná v 11,1% případů. Nejčastějšími typy komplikací byly pankreatická píštěl (PF) ve 46,7% případů a postpankreatektomické krvácení ve 20% případů. Pětileté přežití bylo 18,9% a medián přežití 16,9 měsíců. Přestože v naší předchozí menší studii byl prokázán pozitivní vliv podání adjuvantní CHT na přežívání pacientů s radikálně resektabilním PDAC, současná studie toto nepotvrdila [114]. Pooperační CHT byla podána u 75% pacientů, u více než dvou třetin se jednalo o monoterapii gemcitabinem. Adjuvantní CHT neměla v aktuální studii statisticky signifikantní pozitivní vliv na přežívání pacientů. Důvodem může být zpožděné podání CHT či nepodání CHT v důsledku pooperačních komplikací.

V našem souboru neradikálně operovaných pacientů s PDAC byl prokázán statisticky signifikantní vliv stadia onemocnění, přítomnosti vzdálených metastáz v době operace a podání onkologické léčby na přežívání pacientů. Signifikantně delší přežívání bylo rovněž zjištěno u žen. Vzhledem ke srovnatelné incidenci PDAC v ČR u mužů i žen a chybějící signifikanci pohlaví jako faktoru přežívání radikálně operovaných pacientů s PDAC ve stejném sledovaném období se toto prozatím nepodařilo uspokojivě vysvětlit. Naopak nebyl prokázán statisticky signifikantní vliv věku a stupně diferenciacie tumoru. Statistické výsledky týkající se vlivu gradingu však mohou být ovlivněny faktem, že u velkého procenta pacientů tento parametr nebyl vůbec hodnocen. Nejčastějším důvodem pro chirurgickou intervenci v rámci paliativní léčby PDAC je neprůchodnost duodena, žlučových cest nebo obou, případně nutnost odběru validní biopsie k histologickému vyšetření. Morbidita a mortalita po paliativních chirurgických výkonech je poměrně vysoká a pohybuje se kolem 20 až 30 %, respektive 15–20 % [115,116]. I v našem souboru byla 30-ti denní mortalita relativně vysoká (12,6 % u

paliativních výkonů a 8,2 % u explorací) oproti 1,4 % u radikálních resekcí pro PDAC, jak v důsledku pooperačních komplikací, tak v důsledku již vstupně špatného celkového stavu pacientů. Hlavními pooperačními komplikacemi vedoucími k úmrtí byly u paliativně operovaných pacientů sepse na podkladě pneumonie, multiorganové selhání a dehiscence anastomózy žlučových cest s následným rozvojem cirkumskriptní či difuzní peritonitidy.

Medián přežití u pacientů s radikálně inoperabilním tumorem se pohybuje mezi 2 a 11 měsíci [64,65,117]. Zásadními prognostickými faktory jsou především stádium onemocnění, respektive přítomnost vzdálených metastáz v době stanovení diagnózy, a podání onkologické léčby, ať už chemoterapie, nebo chemoradioterapie [11,118].

Ačkoliv v naší studii bylo prokázáno kratší přežívání u pacientů s prokázanou přítomností CTCs oproti pacientům bez průkazu CTCs, nebyl tento výsledek statisticky signifikantní. Recentní studie dokazují, že vysoká heterogenita CTCs u PDAC a jejich velmi nízký podíl v periferní krvi je příčinou nízké senzitivity detekce CTCs. Naopak specifita CTCs je vysoká [109]. V našem souboru bylo 70 radikálně operovaných pacientů, u nichž byla prokázána přítomnost CTCs, aniž by u nich byla prokázána generalizace onemocnění, naproti tomu ve skupině 38 paliativně operovaných pacientů byli pouze 3 pacienti s generalizovaným onemocněním, u nichž CTCs prokázány nebyly. Můžeme tedy říci, že s využitím dané metodiky se nám nepodařilo dosáhnout dostatečné senzitivity, abychom mohli s jistotou určit, že přítomnost CTCs úzce souvisí s generalizací onemocnění a tím i horší prognózou pacientů s PDAC. Signifikantně delší přežívání paliativně operovaných pacientů s prokázanou přítomností CTCs, jimž byla podána onkologická léčba, nejspíše nemá přímou souvislost s přítomností CTCs, jelikož delší přežívání těchto pacientů bylo prokázáno v naší dřívější práci i bez ohledu na průkaz CTCs [104]. V posledních letech je snaha využít detekce CTCs jako prognostického faktoru u řady solidních nádorů, například gastrointestinálních stromálních nádorů, kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, ale též karcinomu pankreatu [119]. Negativní vliv přítomnosti okultních nádorových buněk na prognózu pacientů s PDAC již byl prokázán. Jednalo se však o detekci buněk v peritoneální laváži, tedy za okolností, kdy u pacienta byl indikován chirurgický výkon. Za této situace již samozřejmě není možno změnit algoritmus léčby a přítomnost CTCs slouží jen jako samostatný prognostický, nikoli však už léčbu determinující faktor [120,121]. Pokud by bylo možno dosáhnout dostatečně vysoké senzitivity detekce CTCs v periferní krvi, bylo by možné tuto metodu využít především jako tzv. tekutou biopsii, která by mohla nahradit současné invazivní metody odběru nádorové tkáně. Metodu by bylo možno použít jednak k časnému zachytu PDAC u rizikových skupin pacientů, jednak ke stanovení optimálního algoritmu léčby a jejímu monitorování u pacientů s již prokázaným PDAC [101].

10. Závěr

PDAC je velmi agresivním maligním onemocněním se špatnou prognózou. Tato je důsledkem často pozdní diagnostiky zapříčiněné asymptomatickým počátečním průběhem onemocnění nebo podceněním, nebo spíše nerozeznáním nespecifických příznaků. Z celkového počtu 369 pacientů s PDAC operovaných na I. chirurgické klinice LF UP a FN Olomouc v letech 2006–2014 bylo téměř 50 % pacientů operováno neradikálně v důsledku lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění. Radikální resekční výkon nadále představuje jedinou potenciálně kurativní metodu léčby PDAC. Absence vaskulární invaze v definitivním histologickém vyšetření a nekomplikovaný pooperační průběh byly identifikovány jako příznivé nezávislé prognostické faktory přežívání pacientů s radikálně resekovatelným PDAC. Chirurgická resekce bez následných komplikací a s podáním adjuvantní onkologické léčby může vést k dlouhodobému přežívání. U pacientů s radikálně neresekovatelným PDAC jsou statisticky signifikantními prognostickými faktory stádium onemocnění, přítomnost vzdálených metastáz a podání onkologické léčby. Přestože prognóza pacientů s PDAC, zejména radikálně inoperabilních, je velmi špatná, je možné optimální volbou terapie nejen prodloužit přežívání těchto pacientů, ale zároveň jim zajistit i dostatečnou kvalitu života. Součástí paliativní léčby PDAC je i nadále léčba chirurgická, spočívající zejména v zajištění průchodnosti trávicího traktu formou gastroenteroanastomózy u lokálně pokročilých tumorů. Vzhledem k zátěži pacienta a riziku komplikací jsou však v dnešní době upřednostňovány spíše metody miniinvazivní a intervenčně-radiologické a chirurgický výkon se stává až poslední možností. V rámci naší studie nebyl prokázán statisticky významný vliv přítomnosti cirkulujících nádorových buněk na přežívání radikálně chirurgicky léčených pacientů s PDAC. Výrazná heterogenita CTCs u PDAC a chybějící absolutně specifický biomarker k jejich detekci v současné době znemožňují spolehlivý průkaz CTCs v periferní krvi.

11. Souhrn

Úvod

Adenokarcinom pankreatu (PDAC) je jedním z nejagresivnějších maligních onemocnění. Jeho špatná prognóza je dána kombinací různých faktorů, mezi něž patří agresivní biologie onemocnění, nespecifické či chybějící příznaky v časných stádiích, jejich nedocení, protražovaná diagnostika a zpoždění v zahájení léčby. Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby je radikální resekcí výkon. Pacientů s resektabilním tumorem je však pouze kolem 15-20%. Většina pacientů je diagnostikována již v lokálně pokročilém či metastatickém stádiu onemocnění. Přežívání pacientů s PDAC, ať už radikálně resektabilním či radikálně neresektabilním, je ovlivněno celou řadou faktorů, zejména biologickým charakterem nádoru, stádiem onemocnění a zvoleným terapeutickým postupem. Potenciálním prognostickým faktorem je rovněž přítomnost cirkulujících nádorových buněk (CTCs). Cílem studie bylo zhodnocení vlivu různých faktorů, včetně CTCs, na přežívání pacientů s PDAC

Materiál a metoda

Studie byla složena ze 3 samostatně hodnocených částí. Všechny části zahrnovaly pacienty s PDAC, kteří podstoupili některý z typů chirurgické intervence na I. chirurgické klinice LF UP a FN Olomouc. Do první části byli zahrnuti pacienti s PDAC, kteří podstoupili radikální resekcí výkon v letech 2006 – 2010, do druhé části pacienti s PDAC, kteří podstoupili neradikální chirurgický výkon v letech 2006 – 2014 a třetí část zahrnovala pacienty s PDAC operované radikálně i neradikálně v letech 2008 – 2012, u nichž byl proveden odběr vzorků k průkazu CTCs. V první a druhé části studie byly analyzovány demografické údaje pacientů, biologický charakter nádoru, stádium a rozsah onemocnění a případná onkologická léčba a vliv těchto parametrů na přežívání pacientů s PDAC. Ve třetí části byl hodnocen vliv přítomnosti CTCs na přežívání pacientů s PDAC. Data byla statisticky zpracována a vyhodnocena s použitím statistického softwaru IBM SPSS Statistics verze 22 (USA). Přežití bylo hodnoceno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy. Vliv vybraných parametrů na přežívání pacientů byl posouzen pomocí log-rank testu. Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

Výsledky

V letech 2006 – 2010 bylo s kurativním záměrem operováno celkem 90 pacientů s PDAC, z toho 64 mužů a 26 žen. Průměrný věk operovaných byl $63,2 \pm 8,6$ let (40 – 81). U 76 pacientů (84,5%) byl tumor lokalizován v hlavě pankreatu, u 11 pacientů (12,2%) v těle či kaudě pankreatu a u 3 pacientů (3,3%) se jednalo o multifokální PDAC. DPE/PPDPE byla provedena u 75 pacientů (83,4%), LPE se splenektomií u 11 pacientů (12,2%) a TPE u 4 pacientů (4,4%). U 4 pacientů byla součástí výkonu vaskulární resekcí (4,4%). Nejvíce pacientů, celkem 40, bylo operováno ve stádiu IIB (44,4%)
V průběhu prvních 30 dní po operaci zemřel 1 pacient (1,1%), 90denní mortalita byla 3,3%. Medián

přežívání byl 16,9 měsíců. Soubor pacientů s radikálně neresekabilním PDAC tvořilo 184 pacientů (105 mužů, 79 žen). U 111 (60,3%) pacientů se jednalo o paliativní spojkovou operaci, u 73 (39,7%) pacientů byla provedena explorace s odběrem bioptického materiálu. Průměrný věk operovaných pacientů byl 64,3±9,7 a medián 65 let (rozmezí 37–91 let) a převažovali pacienti s onemocněním ve stadiu IV. Průměrná délka přežití byla 7,04 měsíce, medián 4,7 měsíce. Třicetidenní mortalita u paliativně operovaných pacientů byla 12,6%, u explorovaných pacientů 8,2%. Do třetí části studie bylo zařazeno celkem 126 pacientů, z toho 88 bylo léčeno radikálně, 38 paliativně. Věkový průměr nemocných byl 63 let u radikálně a 64 let u paliativně operovaných pacientů. Průměrná doba přežití u radikálně léčených pacientů byla 29,6 měsíce, u paliativně léčených pacientů 8,5 měsíce. Průměrná délka přežití u radikálně léčených pacientů s prokázanou přítomností CTCs byla 27,2 měsíce, bez průkazu CTCs 33,8 měsíce.

Závěr

Byl zjištěn statisticky signifikantní vliv stádia onemocnění, metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin, vaskulární invaze, perineurálního šíření a pooperačního podání transfuze na přežívání pacientů s radikálně resektabilním PDAC, pooperační komplikace byly nezávislým prognostickým faktorem po kurativní resekcii. Ve skupině pacientů s radikálně neresekabilním PDAC byl zjištěn statisticky signifikantní vliv stádia onemocnění, přítomnosti vzdálených metastáz a (ne)podání onkologické léčby na jejich přežívání. Nebyl prokázán statisticky signifikantní vliv přítomnosti CTCs na přežívání pacientů s radikálně resektabilním PDAC.

Klíčová slova

adenokarcinom pankreatu – přežívání – faktory

12. Summary

Introduction

Pancreatic cancer (PDAC) is one of the most aggressive malignancies. Its poor prognosis is due to a combination of various factors, mainly aggressive biology of the tumour, non-specific symptoms in early stages, their underestimation, prolonged time to diagnosis and late onset of treatment. The only potentially curative treatment method is radical surgical resection. There are only 15 – 20% of patients with radically resectable tumour. The majority of patients are diagnosed in an advanced stage of the disease. Survival of patients with either radically resectable or radically non-resectable PDAC is influenced by many factors, especially the biological characteristics of the tumour, stage of the disease and chosen therapeutical approach. Potentially prognostic factor is also the presence of circulating tumour cells (CTCs). The aim of the study was evaluating the effect of various factors including CTCs on the survival of patients with PDAC.

Material and method

The study consisted of 3 separately evaluated parts. All the parts included patients with PDAC who underwent any type of surgical intervention at the 1st Department of Surgery of Medical Faculty and University Hospital in Olomouc. The first part of the study included patients with PDAC who underwent radical surgical resection between January 2006 and December 2010, the second part included patients who underwent non-radical surgical intervention between January 2006 and December 2014 and the third part included patients both radically and non-radically operated from whom samples for CTCs detection were taken. At the first and second part demographic data, biological characteristics of the tumour, staging and extension of the disease and possible oncological treatment were analyzed as well as their effect on the survival of the patients. The results were statistically processed and evaluated using IBM SPSS Statistics software version 22 (USA). Survival was evaluated using the Kaplan-Meier method. Log-rank test and Cox regression analysis were used for the evaluation of prognostic factors. P values less than 0.05 were considered significant.

Results

During 2006 – 2010 90 patients with PDAC underwent surgery with curative intentions (64 men, 26 women). Mean age (\pm standard deviation) was 63.2 \pm 8.6 years (40-81). Tumour localisation was in the head in 76 (84.5%), multifocal in 3 (3.3%) and in the body/tail in 11 (12.2%). Pancreatic head resection was performed in 75 (83.3%), total pancreatectomy in 4 (4.4%) and distal pancreatectomy with splenectomy in 11 (12.2%), with standard lymphadenectomy. Venous resection was in 4 (4.4%). Most patients were stage IIB. Thirty-day and in-hospital mortality occurred in 1 (1.1%), 90-day mortality was 3.3%. Median survival was 16,9 months. There were 184 patients with radically non-

resectable PDAC (105 men, 79 women). 111 (60,3%) patients underwent palliative bypass surgery, 73 (39,7%) patients underwent exploration with biopsy. Mean age of the patients was $64,3 \pm 9,7$ years and median age was 65 yers (37-91). Most patients were stage IV. Mean survival was 7,04 months and median survival was 4,7 months. 30-day mortality of non-radically operated patients was 12,6%, of explored patients it was 8,2%. In the third part of the study there were 126 patients, of whom 88 underwent radical surgery and 33 underwent palliative surgery. Mean survival of radically operated patients was 29.6 months, in non-radically operated patients it was 8,5 months. Mean survival of radically operated patients with CTCs was 27,2 months, without CTCs it was 33,8 months.

Conclusion

We determined statistically significant influence of the staging of the disease, regional lymph node infiltration, vascular invasion, perineural invasion and postoperative administration of blood transfusion on the survival of patients with radically resectable PDAC. Postoperative complications were independent prognostic factor after curative resection. In the group of radically non-resectable patients statistically significant influence of staging of the disease, distant metastases and oncological treatment on the survival of the patients were determined. We did not determine statistically significant influence of the presence of CTCs on the survival of patients with radically resectable PDAC.

Key words

pancreatic ductal carcinoma – survival – factors

13. Literatura

1. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol* 2016;12(16):1929-1946.
2. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present and future. *Chin J Cancer Res* 2015;27(4):332-348.
3. Toneto MG, Lopes MHI. Historical evolution of the surgical treatment of pancreatic cancer. *Sci Med* 2014;24(2):193-201.
4. Poruk KE, Gay DZ, Brown K. The Clinical Utility of CA 19-9 in Pancreatic Adenocarcinoma: Diagnostic and Prognostic Updates. *Curr Mol Med* 2013;13(3):340–351.
5. <http://cancerprogress.net/timeline/pancreatic-cancer>
6. Ying H, Dey P, Yao W, et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2016;30(4):355-385.
7. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(5):56-68.
8. Del Chiaro M, Segersvärd R, Lohr M, Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? *World J Gastroenterol* 2014;20(34):12118-12131.
9. Kamisawa T, Wood LD, Itoy T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016;388:73-85.
10. Zavoral M et al. Karcinom pankreatu. Galén 2005.
11. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Gaggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378(9791):607-620.
12. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363(9414):1049-1057.
13. Carrera S, Sancho A, Azkona E, Azkuna J, Lopez-Vivanco G. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract* 2017;15:1-9.
14. Grover S, Syngal S. Hereditary pancreatic cancer. *Gastroenterol* 2010;139(4):1076-1080.
15. Borazanci E, Haag S. Hereditary pancreatic cancer. Challenges in pancreatic pathology. InTechOpen 2017.
16. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(44):9694–9705.

17. www.cancerresearchuk.org
18. Lucas AL, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global Trends in Pancreatic Cancer Mortality From 1980 Through 2013 and Predictions for 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct; 14(10): 1452–1462.
19. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(2):197-209.
20. Bosetti C., Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of Oncology* 2012;23(7):1880–1888.
21. Grosso G, Bella F, Godos J, et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutrition Reviews* 017;75(6):405–419.
22. Chen XZ, Schöttker B, Castro FA. Association of helicobacter pylori *infection* and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: A ten-year follow-up of the ESTHER cohort study. *Oncotarget* 2016;7(13): 17182–17193.
23. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51(6):765-766.
24. Dítě P, Pazourková M, Růžička M, et al. Chronická pankreatitida jako rizikový faktor karcinomu pankreatu. *Vnitřní lékařství* 2002;48(7):638-641.
25. Song S., Wang B., Zhang X, et al. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(7): e0134321.
26. Batabyal P, Hoorn SV, Christophi C, Nikfarjam M. Association of Diabetes Mellitus and Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of 88 Studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21(7):2453-2462.
27. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L et al. *Chirurgická onkologie*. Grada Publishing 2014.
28. Cong L, Liu Q, Zhang R, et al. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Scientific reports* 2018;8:10383.

29. Isaji S, Murata Y, Kishiwada M. New Japanese classification of pancreatic cancer (2018). In: Neoptolemos J., Urrutia R., Abbruzzese J., Büchler M. (eds) *Pancreatic Cancer*. Springer, New York, NY.
30. Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese JL, et al. *Pancreatic Cancer*. Springer Science+Business Media 2010.
31. Bhat K, Wang F, Ma Q, et al. Advances in biomarker research for pancreatic cancer. *Curr Pharm Des* 2012;18(17):2439-2451.
32. Lee KJ, Yi SW, Chung MJ, et al. Serum CA 19-9 and CEA Levels as a Prognostic Factor in Pancreatic Adenocarcinoma. *Yonsei Med J*. 2013;54(3):643-649.
33. Zhang Y, Yang J, Li H, et al. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11683-11691.
34. Meng Q, Shi S, Liang C, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4591-4598.
35. Herreros-Villanueva M, Bujanda L. Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have. *Ann Transl Med* 2016;4(7):134.
36. Miura F, Takada T, Amano H, et al. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB* 2006;8:337-342.
37. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004 Jun; 53(6): 854-859.
38. Granata V, Fusco R, Catalano O. et al. Multidetector computer tomography in the pancreatic adenocarcinoma assessment: an update. *Infect Agent Cancer* 2016;11:57.
39. Singhal S, Prabhu NK, Sethi P, Moorthy S. Role of Multi Detector Computed Tomography (MDCT) in Preoperative Staging of Pancreatic Carcinoma. *J Clin Diagn Res* 2017;11(5):TC01-TC05.
40. Miller FH, Rini NJ, Kepcke AL. MRI of adenocarcinoma of the pancreas. *AJR* 2006;187:365-374.
41. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(2):246-250.

42. Jha P, Bijan B. PET/CT for Pancreatic Malignancy: Potential and Pitfalls. *J Nucl Med Technol* 2015; 43:92–97.
43. Gaujoux S, Allen PJ. Role of staging laparoscopy in peri-pancreatic and hepatobiliary malignancy. *World J Gastrointest Surg* 2010;2(9):283-290.
44. De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2016;18(1):13–20.
45. Kommalapati A, Tella SH, Goyal G, Ma WW, Mahipal A. Contemporary Management of Localized Resectable Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(1): 24.
46. Conroy T, Bachet JB, Ayav A, et al. Current standards and new innovative approaches for treatment of pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Apr;57:10-22.
47. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, et al. Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients. *World J Surg*. 2010 Jan;34(1):121-125.
48. Hackert T, Werner J, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula. *The Surgeon* 2011;9(4):211-217.
49. Vočka M, Petruželka L. Zařazení režimu gemcitabin + nab-paklitaxel do 2.linie léčby pokročilého karcinomu slinivky břišní – první zkušenosti. *Klin Onkol* 2017;30(6):452-455.
50. Saung MT, Zheng L. Current standards of chemotherapy for pancreatic cancer. *Clinical Therapeutics* 2017;39(11):2125-2134.
51. Rahman SH, Urquhart R, Molinari M. Neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9(12):457-465.
52. Zhan HX, Xu JW, Wu D, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Med*. 2017;6(6):1201-1219.
53. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010;362:129-137.
54. Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD005444.
55. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD005444.

56. Shaib WL, Ip A, Cardona K, et al. Contemporary Management of Borderline Resectable and Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. *Oncologist*. 2016;21(2):178-187.
57. Ramia-Angel JM. Multivisceral Resection For Pancreatic Head Cancer: Is It Worthwhile? *JOP. J Pancreas (Online)* 2016;17(4):449-451.
58. Bhayani NH, Enomoto LM, James BC, et al. Multivisceral and extended resections during pancreatoduodenectomy increase morbidity and mortality. *Surgery* 2014;155: 567-574.
59. Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, et al. Resection of the colon simultaneously with pancreatoduodenectomy for tumors of the pancreas and periampullary region: short term and long term results. *World J Surg* 2004;28:1007-1010.
60. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-1825.
61. Sheahan AV, Biankin AV, Parish CR, Khachigian LM. Targeted therapies in the management of locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a systematic review. *Oncotarget*. 2018;9(30): 21613–21627.
62. Sadot E, Dousset A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3512-3521.
63. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *Oncologist*. 2013;18(5):543-548.
64. Malik NK, May KS, Chandrasekhar M, et al. Treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer: a 10-year experience. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(4):326-334.
65. Willet CG, Czito BG, Bendell JC, et al. Locally advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology* 2005;23:4538-4544.
66. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3270-3275.
67. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(1):23-29.
68. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(18):2607-2615.

69. Balaban EP, Mangu PB, Yee NS. Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2017;13(4):265-269.
70. Shah A, Fehmi A, Savides TJ. Increased rates of duodenal obstruction in pancreatic cancer patients receiving modern medical management. *Dig Dis Sci* 2014;59(9):2294-2298.
71. Ko AH, Tempero MA. Treatment of metastatic pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:627-636.
72. Thibodeau S, Voutsadakis IA. FOLFIRINOX Chemotherapy in Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Retrospective and Phase II Studies. *J Clin Med* 2018; 7(1): 7.
73. Goldstein D, El-Maraghi RA, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 31:107.
74. Königer J, Wente MN, Müller-Stich BP, et al. R2 resection in pancreatic cancer--does it make sense? *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(6):929-934.
75. Buc E, Orry D, Antomarchi O, et al. Resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous distant metastasis: is it worthwhile? *World J Surg Oncol* 2014;12:347.
76. Hackert T, Niesen W, Hinz U, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(2):358-363.
77. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1283-1292.
78. Vadhan-Raj S, Zhou X, Benjamin RS, Gladish GW. Incidence and risk factors predictive of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer at a comprehensive cancer center. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(15):9059-9059.
79. www.svod.cz
80. www.pancan.org
81. Distler M, Rückert F, Hunger , et al. Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surgery* 2013;13:12.
82. Perysinakis I, Avlonitis S, Georgiadou D, Tsiaras H, Margaris I. Five-year actual survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer. *ANZ J Surg* 2015;85:183–186.

83. Carrato A, Falcone A, Ducreux M. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer* 2015;46(3):201-211.
84. Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(31):10802-10812.
85. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246(1):52-60.
86. Riediger H, Keck T, Wellner U, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13(7):1337-1344.
87. Lee SR, Kim HO, Son BH, Yoo CH, Shin JH. Prognostic factors associated with long-term survival and recurrence in pancreatic adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013;60(122):358-362.
88. Chatterjee D, Rashid A, Wang H, et al. Tumor invasion of muscular vessels predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who have received neoadjuvant therapy and pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg Pathol* 2012;36(4):552-559.
89. Nagai S, Fujii T, Kodera Y, et al. Impact of operative blood loss on survival in invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2011;40(1):3-9.
90. Park JK, Yoon YB, Kim YT. Survival and prognostic factors of unresectable pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(1):86-91.
91. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19-9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23(7):1713-1722.
92. Stotz M, Gerger A, Eisner F, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013;109(2):416-421.
93. Aliustaoglu M, Bilici A, Seker M, et al. The association of pre-treatment peripheral blood markers with survival in patients with pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2010;57(99-100):640-645.
94. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;136(1):187-195.
95. Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, et al. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study. *Ann Oncol* 2014;25(5):1025-1032.
96. Nagrath S, Jack RM, Sahai V, et al. Opportunities and challenges for pancreatic circulating tumor cells. *Gastroenterology* 2016;151:412-426.

97. Xie ZB, Yao L, Jin C, et al. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: efficacy in diagnosis and value in prognosis. *Discov Med* 2016;22:121–128.
98. Zhou J, Hu L, Yu Z, et al. Marker expression in circulating cancer cells of pancreatic cancer patients. *J Surg Res* 2011;171:631–636.
99. Uchikura K, Takao S, Nakajo A, et al. Intraoperative molecular detection of circulating tumor cells by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with biliary-pancreatic cancer is associated with hematogenous metastasis. *Ann Surg Oncol* 2002;9:364–370.
100. Mataka Y, Takao S, Maemura K, et al. Carcinoembryonic antigen messenger RNA expression using nested reverse transcription-PCR in the peripheral blood during follow-up period of patients who underwent curative surgery for biliary-pancreatic cancer: longitudinal analyse. *Clin Cancer Res* 2004;10:3807–3814.
101. Tjensvolli K, Nordgard O, Smaaland R. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: Methods of detection and clinical implications. *Int J Cancer* 2013;134:1–8.
102. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187-196.
103. Lovecek M, Skalicky P, Klos D, et al. Long term survival after resections for pancreatic ductal adenocarcinoma. Single centre study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(2):280-286.
104. Běbarová L, Skalický P, Klos D, et al. Přežívání pacientů s radikálně neresekabilním karcinomem pankreatu. *Rozhl Chir* 2016;95:222–226.
105. Vliv průkazu cirkulujících nádorových buněk na přežívání pacientů s karcinomem pankreatu – pětileté výsledky. *Rozhl Chir* 2018;97:94–98.
106. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2009 Jun;11(4):282-9.
107. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millenium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 2011;254(2):311-319.
108. Čečka F, Jon B, Dvořák J et al. Paliativní chirurgická léčba nádorů pankreatu a periampulární oblasti. *Klin Onkol* 2012;23:117-123.

109. Court CM, Ankety JS, Hou S, et al. Improving pancreatic cancer diagnosis using circulating tumor cells: prospects for staging and single-cell analysis. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:1491–1504.
110. Bidard FC, Huguet F, Louvry C, et al. Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: the ancillary CirCe 07 study to the Lap 07 trial. *Ann Oncol* 2013;24:2057–2061.
111. Albuquerque A, Kubisch I, Breier G, et al. Multimarker gene analysis of circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: a feasibility study. *Oncology* 2012;82:3–10.
112. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006;139:288-295.
113. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CI, et al. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP* 2008;9:99-132.
114. Loveček M, Skalický P, Klos D, et al. Resekabilní karcinom pankreatu – 5leté přežití. *Rozhl Chir* 2015;94:470-476.
115. Bakkevold KE, Kambestad B. Morbidity and mortality after radical and palliative pancreatic cancer surgery – risk factors influencing short-term results. *Annals of Surgery* 1993;217:356-358.
116. Wong YT, Brams DM, Munson L, et al. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer. *Surg Endosc* 2002;16:310-312.
117. Spinelli GP, Zullo A, Romiti A, et al. Long-term survival in metastatic pancreatic cancer. A case report and review of the literature. *Journal of Pancreas* 2006;7:486-491.
118. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Annals of oncology* 1996;7:593-600.
119. Kiele P, Koch M. Minimal residual disease in gastrointestinal cancer. *Semin. Surg Oncol* 2001;20:282–93.
120. Havlík R, Srovnal J, Klos D, et al. Occult tumour cells in peritoneal lavage are a negative prognostic factor in pancreatic cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157:233–238.
121. Vogel I, Krüger U, Marxsen J, et al. Disseminated tumor cells in pancreatic cancer patients detected by immunocytology: a new prognostic factor. *Clin Cancer Res* 1999;5:593–599.

14. Přehled publikací a přednášek autora

14.1 Práce související s dizertační prací

Původní vědecké práce

1. Bébarová L, Skalický P, Srovnal J, Prokopová A, Zapletalová J, Hajdúch M, Loveček M. Vliv průkazu cirkulujících nádorových buněk na přežívání pacientů s karcinomem pankreatu – pětileté výsledky. Rozhl Chir 2018;97:94-98.
2. Bébarová L, Skalický P, Klos D, Havlík R, Neoral Č, Zapletalová J, Loveček M. Přežívání pacientů s radikálně neresekabilním karcinomem pankreatu. Rozhl Chir 2016;95:224-226.
3. Loveček M, Skalický P, Klos D, Bébarová L, Neoral Č, Ehrmann J, Zapletalová J, Švébišová H, Vrba R, Stašek M, Yogeswara T, Havlík R. Long-term survival after resections for pancreatic ductal adenocarcinoma. Single centre study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016, 160(2):280-286.
4. Ghothim M, Srovnal J, Bébarová L, Tesaříková J, Skalický P, Klos D, Prokopová A, Vahalíková M, Slavík H, Vrbková J, Neoral Č, Havlík R, Hajdúch M, Loveček M. Stanovení exprese CEA, EGFR a hTERT v peritoneální laváži u pacientů s adenokarcinomem pankreatu metodou RT-PCR. Rozhl Chir 2015;94(11):464-476.

Přednášky a postery

1. Bébarová L, Loveček M, Skalický P, Klos D, Havlík R, Neoral Č, Zapletalová J. Přežívání pacientů s radikálně neresekabilním karcinomem pankreatu. XXVI. Petřivalského-Rapantovy dny, 21.-22.4.2016 Olomouc
2. Bébarová L, Loveček M, Skalický P, Klos D, Srovnal J. Vliv průkazu minimální reziduální choroby a onkologické léčby na přežívání pacientů s karcinomem pankreatu – pětileté výsledky. VII.kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu, 15.-16.6.2015 Plzeň
3. Bébarová L, Klos D, Skalický P, Loveček M, Havlík R, Neoral Č. Přežívání pacientů po paliativních výkonech pro karcinom pankreatu. XXXIX. brněnské onkologické dny, 8.-10.4.2015 Brno
4. Bébarová L, Loveček M, Skalický P, Srovnal J. Vliv průkazu minimální reziduální choroby a onkologické léčby na přežívání pacientů s karcinomem pankreatu – první výsledky. XXV. Petřivalského – Rapantovy dny, 17.-18.4.2014 Olomouc

14.2 Ostatní práce

Původní vědecké práce a kazuistiky

1. Bébarová L, Stašek M, Szkorupa M, Řezáč T, Skalický P, Horáková M, Dostálová K, Loveček M. Fistuloklýza jako metoda zajištění výživy u pacienta s vysokoobjemovou enteroatmosférickou píštělí – kazuistika. *Rozhl Chir*, v recenzním řízení.
2. Stašek M, Aujeský R, Vrba R, Chudáček J, Bébarová L, Gregořík M, Klos D, Neoral Č. Úspěšná terapie leaku 3.stupně po ezofagektomii s hrudní anastomózou s použitím endoskopické vakuové terapie – kazuistika. *Rozhl Chir* 2018;97:349-353.
3. Vrba R, Neoral Č, Aujeský R, Stašek M, Bébarová L, Janda P, Vrbová T, Bohanes T, Vomáčková K, Loveček M. Minimally Invasive Therapy of Upside-down Stomach: A Single-center Experience. *CHRISMED J Health Res* 2017;4:259-63.
4. Tesaříková J, Loveček M, Neoral Č, Vomáčková K, Bébarová L, Skalický P. Solidní pseudopapilární tumor pankreatu. *Rozhl Chir* 2017;96:163-177.
5. Bébarová L, Zlámalová N, Švach I, Neoral Č: Karcinom prsu na I.chirurgické klinice FN Olomouc – zhodnocení počtu a věku pacientek a přínosu mamárního screeningu. *Rozhl Chir* 2015;94:25-29.
6. Zbořil P, Skalický P, Starý L, Klementa I, Bébarová L, Konečný M, Janda P, Vysloužil K. Strategie léčby striktury kolorektální anastomózy. *Rozhl Chir* 2013;92:559-562.
7. Bébarová L, Řezáč T, Šimek M, Neoral Č. Krvácení do hrudní stěny jako komplikace antikoagulační léčby – kazuistika. *Rozhl Chir* 2013;92:95–97.
8. Zbořil P, Vysloužil K, Neoral Č, Bébarová L, Skalický P. 3D endorektální sonografie v diagnostice perianálních píštělí. *Rozhl Chir* 2013;92:130-134.
9. Stašek M, Řezáč T, Bébarová L, Tüdös Z, Prášil P, Gabrhelík T. Komplexní regionální bolestivý syndrom při léčbě ran. *Hojení ran* 2013;2:21–24.
10. Bébarová L, Řezáč T, Stašek M, Skopal F, Klos D, Neoral Č. Význam včasné chirurgické intervence v terapii nekrotizující vaskulitidy. *Rozhl Chir* 2012;92:87-89.
11. Stašek M, Košťálek V, Bébarová L, Řezáč T. Zevní fixace v léčbě hluboké infekce při syndromu diabetické nohy. *Hojení ran* 2011;2(5):4-8.
12. Molikova R, Bezdicikova M, David O, Bebarova L. Huntington's disease and steroid hormone receptors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(1):53-57.

13. Bezdickova M, Molikova R, Bebarova L, Kolar Z. Distribution of nuclear receptors for steroid receptors in the human brain: a preliminary study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2007;151(1):69-71.

Přednášky a postery

1. Bébarová L, Zbořil P, Szkorupa M, Řezáč T, Neoral Č. Psoatický absces – perforovaná apendicitida nebo tumor? XVII.dni mladých chirurgů prof.MUDr.Stanislava Čárského,DrSc., 8.-9.6.2017, Senec
2. Bébarová L, Řezáč T, Stašek M, Neoral Č. Moderní metody débridementu v ambulanci chirurga. konference Hojení ran v kostce, 2.3.2016 Olomouc
3. Bébarová L, Vomáčková K, Zlámalová N, Švach I, Neoral Č. Věrohodnost předoperační biopsie u DCIS prsu. XV.dni mladých chirurgů prof.MUDr.Stanislava Čárského,DrSc., 5.-6.6.2015 Bratislava
4. Bébarová L, Stašek M, Řezáč T, Klementa I, Neoral Č. Open abdomen jako následek anastomotické komplikace na trávicím traktu – kasuistiky. XXII. pražské chirurgické dny, 18.-19.5.2015 Praha
5. Bébarová L, Homza M, Neoral Č, Čižmář I. Osteomyelitida u diabetika – když méně není více. Pracovní den Sekce mladých chirurgů ČCHS, 27.11.2014 Brno
6. Bébarová L. Fáze hojení rány. Moderní přístupy k hojení chronických ran – Aeskulap akademie, 24.4.2014 Šumperk
7. Bébarová L. Rozdělení a typy ran. Moderní přístupy k hojení chronických ran – Aeskulap akademie, 24.4.2014 Šumperk
8. Bébarová L. Faktory ovlivňující hojení rány. Moderní přístupy k hojení chronických ran – Aeskulap akademie, 24.4.2014 Šumperk
9. Bébarová L. Péče o rány, fázové hojení ran. Moderní přístupy k hojení chronických ran – Aeskulap akademie, 24.4.2014 Šumperk
10. Bébarová L. Výživa podporující hojení chronických defektů. Moderní přístupy k hojení chronických ran – Aeskulap akademie, 24.4.2014 Šumperk
11. Bébarová L, Zlámalová N, Švach I, Neoral Č. Karcinom prsu – je mamární screening dostatečně včasný? XXI. Pražské chirurgické dny, 19.-20.5.2014 Praha
12. Bébarová L, Stašek M, Zlámalová N, Neoral Č. Povídání o prsu aneb Jak diagnóza k diagnóze vedla. Pracovní den mladých chirurgů Liberec 2013

13. Bébarová L, Szkorupa M, Zlámalová N, Neoral Č. Význam mezioborové (ne)spolupráce v managementu pacientů s maligním onemocněním. XIV.Bedrnův den s mezinárodní účastí, 18.-19.4.2013 Hradec Králové
14. Bébarová L, Stašek M, Řezáč T, Neoral Č. Imunosuprese jako příčina komplikací chirurgického výkonu. XIII.dny mladých chirurgů prof.MUDr. S.Čárského, DrSc., 7.-8.6.2013 Senec
15. Bébarová L, Malý T, Řezáč T, Loveček M, Neoral Č. Šťastná apendicitida. Pracovní den sekce mladých chirurgů, Olomouc 22.11.2012
16. Bébarová L, Skopal F, Neoral Č. Lymfangiom retroperitonea jako náhodný nález u asymptomatického pacienta – kazuistika. XII. dny mladých chirurgů prof.MUDr.S.Čárského, DrSc., 7.6. - 8.6.2012 Seč u Chrudimi
17. Bébarová L, Řezáč T, Stašek M, Skopal F, Neoral Č. Význam včasné chirurgické intervence v terapii nekrotizující vaskulitidy. přednáška XI. dny mladých chirurgů prof.MUDr.S.Čárského, DrSc., 9.-10.6.2011 Bratislava
18. Bébarová L, Řezáč T, Klos D, Šimek M, Neoral Č. Krvácení do hrudní stěny jako komplikace antikoagulační léčby. Pracovní den Sekce mladých chirurgů – 10.-11.11.2011 Hradec Králové
19. Bébarová L, Klos D, Řezáč T, Neoral Č. Plastika tříselné kýly z pohledu začínajícího rezidenta. XIII.Bedrnův den – 28.-29.4.2011 Hradec Králové
20. Bébarová L, Řezáč T, Stašek M, Neoral Č. Sekundární hojení ran po nitrobřišních operacích – možnosti ambulantní péče. I.symposium Chirurgická léčba kožních defektů, Hrotovice 2010

15. Seznam použitých zkratek

AI - angioinvaze

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ALP – alkalická fosfatáza

APC – adenomatózní polypóza colon (adenomatous polyposis coli)

ATM – Ataxia Teleangiectasia mutated

BRPC – hraničně resekabilní karcinom pankreatu (borderline resectable pancreatic cancer)

CA – truncus coeliacus (coeliac axis)

CEA – karcinoembryonální antigen

CNB – biopsie silnou jehlou (core needle biopsy)

CRP – C-reaktivní protein

CT – počítačová tomografie (computed tomography)

CTCs – cirkulující nádorové buňky (circulating tumour cells)

DFS – doba přežití bez nemoci (disease-free survival)

DIGE - diferenční gelová elektroforéza (differential in-gel electrophoresis)

DJA - duodenojejunoanastomóza

DPE - duodenohepato pankreatektomie

EGF – epitelální růstový faktor (epithelial growth factor)

ELISA - enzyme-linked immuno sorbent assay

EPCAM – epithelial cell adhesion molecule

ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie

EUS – endoskopická ultrasonografie

FAP – familiární adenomatózní polypóza

FGF – fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor)

FM – familiární melanom

FNAB – biopsie tenkou jehlou (fine needle aspiration biopsy)

FPC – hereditární karcinom pankreatu (familial pancreatic cancer)

GDA – arteria gastroduodenalis (gastroduodenal artery)

GEA - gastroenteroanastomóza

GGT - gamma glutamyltransferáza

GJA - gastrojejunoanastomóza

GTP - guanosintrifosfát

HBOC – syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií (hereditary breast and ovarian cancer syndrome)

hENT1 - human equilibrative nukleoside transporter 1
HIF1 α – hypoxií indukovatelný faktor 1 α
HJA - hepaticojejunoanastomóza
HP – hereditární pankreatitida
hTERT – lidská telomeráza
CHA – arteria hepatica communis (common hepatic artery)
CHDA - choledochoduodenoanastomóza
CHRT - chemoradioterapie
CHT – chemoterapie
IL-1 - interleukin 1
IL-6 – interleukin 6
IL-8 – interleukin 8
IPMN – intraduktální papilární mucinózní neoplázie (intraductal papillary mucinous neoplasm)
JPS – Japan Pancreas Society
LAPC – lokálně pokročilý karcinom pankreatu (locally advanced pancreatic cancer)
LDH - laktátdehydrogenáza
LN – infiltrace lymfatických uzlin (lymph node infiltration)
LNR – lymph node ratio
LPE – levostranná pankreatektomie
MCN – mucinózní cystická neoplázie (mucinous cystic neoplasm)
MDCT – multidetektorové CT
MMR – mismatch repair
MPC – metastatický karcinom pankreatu (metastatic pancreatic cancer)
MRCP – MR cholangiopankreatografie
MRI – magnetická rezonance
MS/MS – tandemová tkáňová spektrometrie (tandem mass spectrometry)
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
NLR – neutrophile to lymphocyte ratio
PanIN – pankreatická intraepiteliální neoplázie (pancreatic intraepithelial neoplasm)
PCR – polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PDAC – adenokarcinom pankreatu (pancreatic ductal adenocarcinoma)
PDGF – destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor)
PET – pozitronová emisní tomografie
PF – pankreatická píštěl (pancreatic fistula)
PHA – arteria hepatica propria (proper hepatic artery)

PJA - pankreatikojejunoanastomóza
PLR – platelet to lymphocyte ratio
PNI – perineurální invaze
PPDPE – pylorus šetřící duodenohepikreatektomie (pylorus preserving duodenopancreatectomy)
PS – performance status
PV – vena portae (portal vein)
RT - radioterapie
SBRT – stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy)
SE - splenektomie
SMA – arteria mesenterica superior (superior mesenteric artery)
SMV – vena mesenterica superior (superior mesenteric vein)
TGF- α – transformující růstový faktor α
TGF- β – transformující růstový faktor β
TMA – tissue microarray
TNF- α – tumor nekrotizující faktor α
TPE – totální pankreatektomie
UICC – Union for International Cancer Control
UZ - ultrasonografie
VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VTE – trombembolie (venous thrombembolism)