

Klinická onkologie pro mediky

SOLIDNÍ NÁDORY A NÁDORY DĚTSKÉHO VĚKU

DRUHÉ AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ

Rostislav Vyzula, Radim Němeček, Ondřej Sláma a kol.

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Brno

Editoři:

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
MUDr. Radim Němeček, Ph.D.
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Autoři:

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.
Mgr. Radka Alexandrová
MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.
MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D.
MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.
MUDr. Hana Doleželová, Ph.D.
MUDr. Pavel Fabián, Ph.D.
MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.
MUDr. Peter Grell, Ph.D.
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
MUDr. Ludmila Hynková, Ph.D.
MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D.
MUDr. Petr Karásek
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
MUDr. Radim Němeček, Ph.D.
MUDr. Jiří Novák
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
MUDr. Katarina Petráková, Ph.D.
MUDr. Lukáš Pochop
MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.
MUDr. Denis Princ
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
MUDr. Monika Šatánková
MUDr. Jiří Šedo, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
MUDr. Štěpán Tuček, Ph.D.,
MUDr. Maria Zvářiková

Recenzenti:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc. (1. LF UK a TN Praha)
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA (FN UK Pízeň)

Obsah

Epidemiologie zhoubných nádorových onemocnění v ČR	5
Prevence a skríníng nádorových onemocnění.....	9
Organizace onkologické péče v České republice	13
Základy nádorové biologie	16
Onkologická diagnostika: histopatologie, cytologie, nádorové markery	29
Onkologická diagnostika: staging, zobrazovací metody, prognostické a prediktivní faktory	37
Základní principy onkologické léčby a hodnocení léčebné odpovědi	42
Chirurgické postupy v onkologii	48
Radioterapie	58
Systémová protinádorová léčba	74
Nežádoucí účinky protinádorových léčiv	96
Management nádorové bolesti	114
Nutriční péče v onkologii.....	123
Psychologické aspekty onkologické péče.....	128
Komunikace s onkologickým pacientem	137
Akutní stavy v onkologii	142
Principy paliativní léčby a péče v onkologii	163
Nádory hlavy a krku	174
Nádory jícnu a gastroesofageální junkce	178
Nádory žaludku.....	182
Karcinom tlustého střeva a konečníku.....	185
Karcinom anu.....	193
Primární zhoubné nádory jater, žlučníku a žlučových cest	196
Nádory slinivky břišní.....	202
Nádory plic, mediastina a pleury	206
Nádory kůže.....	218

Sarkomy kostí a měkkých tkání	225
Karcinom prsu.....	234
Gynekologické nádory.....	240
Nádory penisu a varlat.....	249
Karcinom prostaty	254
Nádory ledvin	261
Karcinom močového měchýře.....	265
Nádory CNS (primární a sekundární)	269
Nádory neznámé primární lokalizace	274
Sekundární nádory – metastázy	280
Hereditární nádorová onemocnění	291
Nejčastější nádory dětského věku	303
Doporučená literatura	343

Epidemiologie zhoubných nádorových onemocnění v ČR

J. Novák

Úvod

Zhoubná nádorová onemocnění (zhoubné nádory – zkráceně ZN) jsou z pohledu epidemiologie velmi významnou skupinou civilizačních nemocí. Zhoubné nádory se výrazně podílejí na úmrtnosti obyvatelstva ve vyspělých zemích světa i České republiky. Lze říci, že výskyt zhoubných nádorových onemocnění v populaci stoupá úměrně rozvoji civilizace.

Vedle chorob kardiovaskulárního systému, které jsou u nás i ve světě nejčastější příčinou úmrtí (a způsobují u nás téměř polovinu všech úmrtí obyvatel), představují zhoubná nádorová onemocnění v naší populaci druhou nejčastější příčinou úmrtí. Na mortalitě obyvatel České republiky se zhoubné nádory podílejí zhruba 26 %.

Rizikové faktory pro vznik zhoubných nádorů

Nádorové onemocnění je způsobeno genetickými změnami na buněčné úrovni. K těmto genetickým změnám, které mohou vést ke vzniku zhoubného nádorového bujení, dochází vlivem vnějších a vnitřních faktorů. Zvyšující se věk je nejvýznamnějším rizikovým faktorem u většiny zhoubných nádorových onemocnění. Nejvíce ZN je zjištěno v 6. a 7. deceniu. Jen některé skupiny nádorových onemocnění (např. testikulární nádory a nádory děložního čípku) jsou charakteristické pro mladší věkové kategorie. ZN u dětí a dospívajících (0-19 let) tvoří méně než 1 % všech malignit. Epidemiologické studie posledních čtyř desetiletí ukázaly, že hlavní příčinou zhoubných nádorových onemocnění jsou zevní faktory, především pak životní styl. Za nejvýznamnější rizikové faktory pro vznik zhoubného nádorového bujení se považuje kouření, alkohol, složení a způsob stravy, kancerogenní látky, infekční agens, ionizující záření, UV záření atd. Rizikové faktory vztahující se k jednotlivým skupinám nádorových onemocnění jsou podrobněji popsány v příslušné kapitole speciální onkologie.

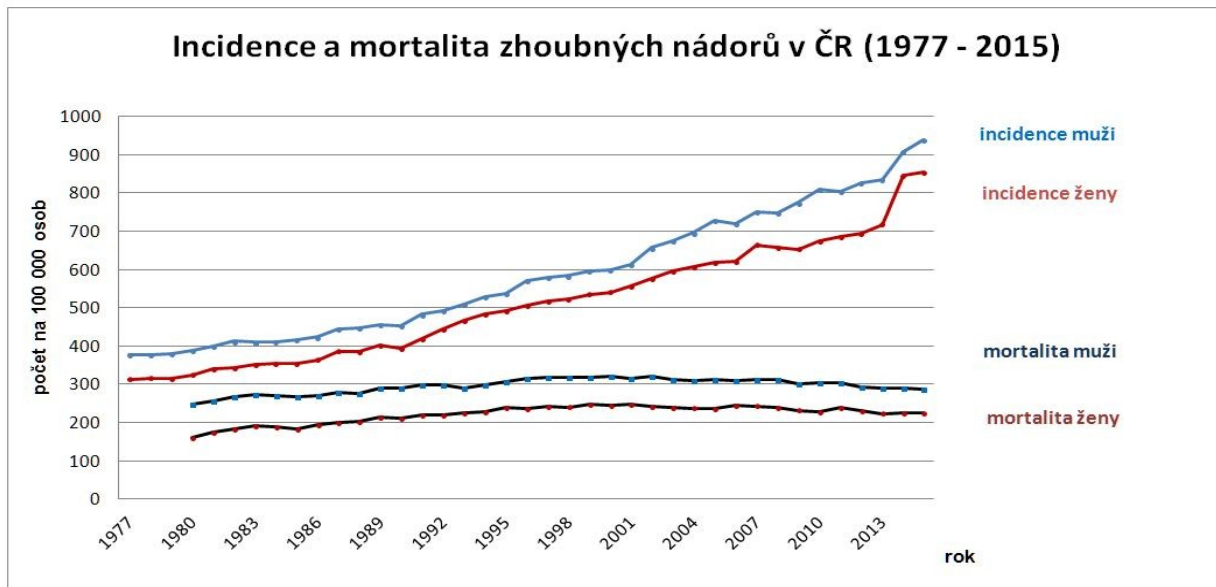
Dědičné (hereditární) formy zhoubných nádorových onemocnění tvoří jen asi 5 – 10 % všech onkologických onemocnění. Na dědičnou formu onemocnění je třeba myslet vždy, kdy se setkáme se zhoubným nádorem u pacienta ve výrazně nižším věku, než je obvyklé pro sporadický výskyt daného typu a primární lokalizace nádoru.

Zhoubná nádorová onemocnění v populaci České republiky

Incidence a mortalita

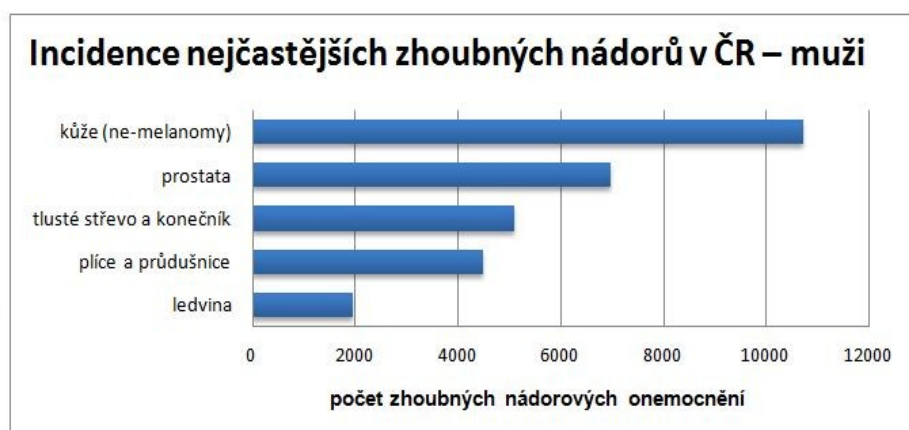
V současnosti je u nás ročně diagnostikováno téměř 100 000 zhoubných nádorových onemocnění. Trend incidence má trvale rostoucí charakter. V souvislosti se zhoubným nádorovým onemocněním ročně v České republice zemře cca 27 000 osob. Trend mortality za poslední léta stagnuje, resp. zvolna klesá.

Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorových onemocnění v ČR ukazuje graf č. 1.



Nejpočetnější skupinu zhoubných nádorů představují ne-melanomové nádory kůže (převážně bazaliomy), které se někdy do epidemiologických přehledů nezahrnují. U mužů jsou pak nejčastější zhoubné nádory prostaty, tlustého střeva a konečníku. U žen se nejčastěji setkáváme se ZN prsu, děložního čípku (včetně nádorů neinvazních), ZN tlustého střeva a konečníku a se zhoubnými nádory plic.

Přehled nejčastějších zhoubných nádorových onemocnění u mužů a u žen znázorňuje graf č. 2 a graf č. 3.



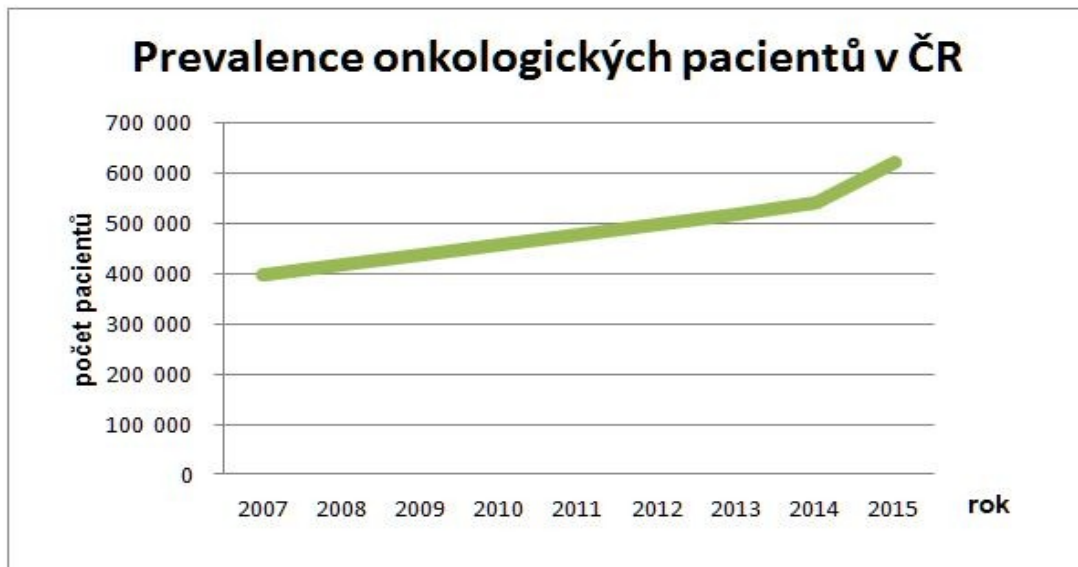


Trend rostoucí incidence pozorujeme téměř u všech zhoubných nádorových lokalizací. Výjimku tvoří dlouhodobě ZN žaludku a nověji také ZN plic mužů. Stagnující incidence je zaznamenána u Hodgkinovy choroby. Nejvíce úmrtí ve skupině onkologických onemocnění představují u obou pohlaví zhoubné nádory plic, dále ZN tlustého střeva a konečníku, ZN slinivky břišní a ZN prsu žen. Mortalitu na nejčastější zhoubná nádorová onemocnění ukazuje graf č. 4.



Přežívání

Přežívání onkologicky nemocných se u jednotlivých skupin nádorových onemocnění značně liší. Hodnoty 5letého přežívání jsou nejvyšší u ZN štítné žlázy (95 %) a testikulárních nádorů (přes 90%). Nejméně příznivé výsledky přežívání pozorujeme u ZN slinivky břišní, jater, žlučových cest a u ZN plic (méně než 10 %). Prodlužující se přežívání onkologických pacientů se promítá do rostoucích hodnot prevalence u onkologicky nemocných, jak ukazuje graf č. 5.



Mezinárodní porovnání

Základní epidemiologické charakteristiky onkologických onemocnění u nás v podstatě odpovídají situaci ve vyspělých zemích. V mezinárodním porovnání má Česká republika výrazné prvenství v incidenci ZN ledviny. Rovněž incidence ZN kolorekta v naší populaci je jedna z nejvyšších ve světě i v Evropě.

Epidemiologické údaje o zhoubných nádorových onemocněních máme u nás k dispozici díky Národnímu onkologickému registru (NOR), který shromažďuje informace z onkologických hlášení. Podání onkologického hlášení do NOR je povinné pro každého lékaře, který se podílí na zdravotní péči o onkologického pacienta.

Odkazy:

Grafické výstupy z dat Národního onkologického registru ČR jsou dostupné na internetových stránkách Systému vizualizace onkologických dat - <https://www.svod.cz/>.

Souhrnné tabelární přehledy z dat Národního onkologického registru ČR jsou publikovány na stránkách Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR - <https://www.uzis.cz/>.

Prevence a skrining nádorových onemocnění

J. Žaloudík

Prevence je nedílnou součástí komplexní onkologické péče a zásadně ovlivňuje celkové výsledky boje se zhoubnými nádory i nákladovou efektivitu onkologie. Pro všechny lékaře je důležité uplatňovat **onkopreventivní myšlení, které má čtyři různé úrovně** realizované v oblasti prevence primární, sekundární, terciární a dokonce i kvartérní.

Primární prevence má za cíl, aby invazivní nádor vůbec nevznikl. V této oblasti je to jednak trvalá obecná osvěta v boji proti kouření a ostatním toxikomaniím a podpora zdravé stravy a zdravého životního stylu. Z konkrétních opatření sem patří také systematické odstraňování a léčba prekanceróz - slizničních dysplazií a polypů, uroteliálních papilomů, rizikových névů, chronických lézí a zánětů. Nověji se již plošně uplatňuje i očkování proti některým virům asociovaným s nádory jako je zejména vakcinace proti papilomaviru u mladých žen pro prevenci karcinomu hrdla děložního nebo proti viru hepatitidy B, neboť terén chronické virové hepatitidy a cirhózy disponuje ke vzniku hepatocelulárního karcinomu.

Celkově jsou však metody úplného předcházení zhoubným nádorům dosti omezené.

Sekundární prevence znamená vlastně úsilí o záchyt invazivního nádoru v co nejčasnějším lokálně omezeném stadiu, tedy ve fázi, kdy dosud klinicky nemetastazoval. Je nepochybné, že záchyt všech solidních nádorů v I. klinickém stadiu umožňuje velkou většinu takto nemocných zcela vyléčit, často jen operací, bez větší následné zátěže a poměrně levně. Pro sekundární onkologickou prevenci jsou nejvhodnější oblasti, tkáně a orgány, které lze snadno a neinvazivně vyšetřovat. Riziko výskytu nejčastějších malignit se zvyšuje s věkem již po čtyřicátém roce, markantní nárůst však zaznamenáváme od padesáti let a preventivní vyšetření je tak třeba ve vhodných intervalech až do senia opakovat. Rovněž je nutné se aktivně ptát na hereditární rizika četnosti a závažnosti výskytu nádorů u pokrevně příbuzných a varovné příznaky nádorových onemocnění, jako jsou přítomnost krve v tělesných sekretech. Z cílených vyšetření jde o vyšetření celého kožního krytu pohledem, palpační vyšetření lymfatických uzlin, standardní vyšetření krve a moče, vyšetření stolice na okultní krvácení a kolonoskopii, mammografické a kompletní gynekologické vyšetření u žen, specifického prostatického antigenu (PSA) v krvi u mužů, snímek plic u rizikových zaměstnání a kuřáků, nově navrhuje také preventivní sonografické vyšetření jater, podjaterní krajiny, pankreatu a ledvin, neboť nádory těchto orgánů mají zpravidla velmi pozdní symptomatologii ve stadiu již nevléčitelném. Těžištěm sekundární prevence jsou ambulance praktických lékařů,

gynekologů, urologů a dalších ambulantních specialistů, případně specializovaná onkopreventivní pracoviště jako je třeba síť center skriningové mammodiagnostiky nebo preventivní kolonoskopie.

Terciární prevence si klade za cíl, aby u případu nádorového onemocnění, které již bylo úspěšně léčeno, byla případná lokální recidiva nebo metastatická progresse zachycena včas a ve stále dobře léčitelném stadiu. Jiné označení téhož je dlouhodobá dispenzarizace onkologického pacienta, kterou zajišťují v různé míře jak specializovaná onkologická pracoviště, kde byl nemocný léčen, tak i ambulance v terénní praxi. Protože stále více pacientů po léčbě nádorů dlouhodobě přežívá a časem se mnozí dožívají po letech vzniku další nové nádorové diagnózy, takzvané duplicity, případně i triplicity, nesmí se při cílené dispenzarizaci zaměřené na již léčenou diagnózu zapomínat v dalších letech ani na celkovou prohlídku, aby se nepřehlédlo a nepropáslo případné jinde vznikající nádorové onemocnění. Frekvence duplicit může v delším sledování dosáhnout až 15-20 % a s nárůstem prevalence onkologických případů v populaci se tento problém stává stále naléhavější výzvou pro celou organizaci zdravotních a onkopreventivních služeb.

Kvartérní prevence je zdánlivý protimluv, protože se týká případů pokročilých a nevléčitelných nádorů, zpravidla ve IV. klinickém stádiu s metastatickým rozsevem. I zde je však nutné předvídat další vývoj nemoci a zejména možné komplikace, které nádor svojí další progresí pravděpodobně způsobí a zvýší tak utrpení nemocného po zbytek života, který se může počítat nejen v týdnech, ale nejčastěji měsících a občas i letech. Jde o to umět včas předejít patologickým frakturám ve staticky významných částech skeletu, včas zajistit derivaci trávících, žlučových nebo močových cest než dojde k neprůchodnosti afagií, ileem, ikterem nebo hydronefrózou nebo zajistit analgetickou léčbu na potřebném stupni dříve než bolesti působí utrpení. Významnou součástí je také odhad potřeby a včasné zajištění psychosociální podpory, případně sedace nebo naopak pomůcek pro udržení navykklých aktivit. Zpravidla se nejvíce hovoří o prevenci primární a sekundární, terciární prevence jakoby již splývá jen s prací onkologů a nejméně se myslí na prevenci kvartérní, která je někdy zaměřována pouze s pasivní paliací. Přitom schopnost předcházet problémům a komplikacím v pokročilých stádiích a jejich důsledné komplexní řešení, byť po omezený čas zbylého života, je nejetičtější odpovědí na návrhy zavádění euthanasie. Nejen v onkologii musí mít podle prof. Tannenbergera „eubiozie“, tedy dobré žití, trvalou přednost před řešením euthanazií, tedy dobrou smrtí, když navíc možností pro podporu kvality zbytku života u nevléčitelně nemocných přibývá.

Onkopreventivní vyšetření lze aplikovat u dosud zdravého jedince, zatíženého různou mírou věkového, genetického nebo profesního rizika, jeho **celkovou preventivní onkologickou prohlídkou** a jeho účastí v **celoplošných skrínigových programech**. Náplň preventivní onkologické prohlídky stanoví vyhláška MZd ČR, v roce 2016 je inovována jako nejnověji platná verze vyhlášky č. 70 z roku 2012. Prohlídka má být prováděna u praktických lékařů a některých ambulantních specialistů. Nabízejí ji také některá komplexní onkologická centra, z nichž po řadu let jde příkladem hojně navštěvovaný program preventivních onkologických prohlídek v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Komplexní onkologická prohlídka by měla vyloučit nebo včas zachytit některé z asi 15 nejčastějších zhoubných nádorových onemocnění, které představují 85-90 % celkové nádorové incidence. Nepostihuje tedy vzácnější nádory, kde se záchyt odvíjí až od symptomatologie. Má být v případech specifického hereditárního rizika věkově, náplní nebo frekvencí účelně modifikována.

Podobně jako v jiných vyspělých zemích jsou v ČR realizovány také tři celoplošné skrínigové programy pro časný záchyt nádorů prsu, nádorů hrdla děložního a nádorů kolorekta. Skrínigově jsou tak podchyceny jen tři nádorové diagnózy u žen a jedna u mužů. Účast v těchto programech je však jen součástí a podmnožinou vyšetření prováděných v rámci komplexní preventivní onkologické prohlídky, která má u dosud zdravého jedince vyloučit časnou přítomnost oněch až 15 nejčastějších nádorových diagnóz. **Mammografický skrínig** je v ČR velmi úspěšně rozvíjen od roku 2002, je k dispozici ženám od 45 let ve dvouletých intervalech a je poskytována na zhruba sedmdesáti specializovaných mammodiagnostických pracovištích rovnoměrně rozložených napříč republikou. Cílovou skupinou je tedy přes dva miliony žen. Ročně skrínig nyní navštěvuje asi 600 000 žen, tedy již asi 60 % cílové populace a je stálá snaha účast zvyšovat. Z více než 7000 karcinomů prsu je ročně zachyceno již 3200 ve zcela asymptomatické fázi mammografickým skrínigem, stadia T1 a Tis zde tvoří plných 80 %. V běžné nescreenované populaci jsou stadia T1 a Tis zachycena jen v jedné třetině případů a proto i celkové léčebné výsledky budou v obou skupinách odlišné z hlediska přežití, zátěže nemocného, složitosti léčby i nákladů. Pomocí mammografického skrínigu se v poslední dekádě podařilo zcela změnit proporce klinických stadií, takže nyní jednoznačně dominuje příznivé I. stadium, a významně přispět k redukci mortality, a to i při dosud rostoucí incidenci karcinomu prsu, skrínigem neovlivnitelné. **Skrínig rakoviny hrdla děložního** se týká všech žen, je plně v gesci gynekologů a cytodiagnostických laboratoří, má dlouholetou tradici, ale účastní se v něm setrvale jen asi polovina žen. Incidence karcinomu čípku děložního je asi šestkrát nižší než karcinomu prsu a je rozložena do dvojnásobného věkového období. **Skrínig kolorektálního karcinomu** je k dispozici ženám i mužům od 50 let a má buď podobu primární kolonoskopie u endoskopujícího gastroenterologa nebo ročních testů stolice na okultní krvácení u praktika, kdy v případě positivity následuje rovněž kolonoskopie.

Intervaly mezi preventivními kolposkopiemi jsou upravovány individuálně podle nálezu, při zcela negativním je další doporučována až po deseti letech, v případě nálezu a odstranění polypů respektive adenomů se doporučený interval liší podle histologických charakteristik, je třeba roční u dysplastických adenomů, a třeba až pětiletý u polypů pouze zánětlivých. Přestože kolorektální skríníng je v moderní formě zaváděn již asi deset let a přináší už i statisticky příznivé výsledky, účastní se v něm stále jen 20-30 % cílové populace, což je dosud málo. V případě kolorektálního skríníngu jde nejen o redukci mortality časnějším záchytem karcinomů, ale je možná i redukce jejich incidence, budou-li včas a v dostatečné míře preventivně endoskopicky odstraňovány adenomy, které by časem malignizovaly jak je u těch větších zcela obvyklé. Kolorektální skríníng tak zahrnuje cíle prevence sekundární i primární. Kapitulu lze uzavřít ujištěním, že **preventivní metody jsou nedílnou součástí praktické onkologie a včasný záchyt nádoru je zároveň nejlepší zárukou úspěšné léčby.**

Organizace onkologické péče v České republice

I. Kiss, R. Vyzula

Onkologická péče je v podmínkách České republiky realizována na několika úrovních. Základem je primární péče zajištěná prostřednictvím **praktických lékařů**. Následuje onkologická péče **regionálních onkologických pracovišť (ROP)**. Vysoce specializovaná péče je poskytována v **komplexních onkologických centrech (KOC)**. **Od roku 2017 je zaveden status -Národních onkologických center (NOC)**. NOC jsou koncipována jako koordinační vědecko-výzkumné instituce s rozšířenými možnostmi mezinárodní spolupráce v síti KOC. NOC v dané oblasti působí zejména jako národní kontaktní body pro mezinárodní spolupráci, a nenahrazují působnost a kompetence odborných společností, ani síť komplexních onkologických center.

Do systému onkologické péče patří také mobilní a lůžkové hospice, které jsou zaměřeny na podpůrnou a paliativní péči o pacienty v pokročilých a konečných stádiích nemoci (<http://www.onconet.cz>).

Prevence a skrínig

V režii praktických lékařů je důraz kladen na sekundární prevenci nádorových onemocnění, která vychází ze zákona o zdravotních službách, podle § 120 zákona č. 372/2011 Sb.

- Všeobecné preventivní prohlídky se provádí vždy jednou za 2 roky. Obsahem je anamnéza a základní fyzikální a laboratorní vyšetření.
- Preventivní onkologické programy: skrínigové vyšetření na kolorektální karcinom u osob nad 50 let (www.kolorektum.cz), u žen od 45 let skrínig karcinomu prsu (www.mamo.cz).
- Registrující gynekologové zajišťují skrínig nádorů děložního čípku. Každá žena ve věku od 15 let má v České republice nárok na preventivní gynekologickou prohlídku, která je jednou ročně hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Ve věku od 25 let na tuto prohlídku adresně zvou zdravotní pojišťovny (www.cervix.cz).

Regionální onkologická pracoviště

V regionálních onkologických pracovištích je diagnostika, léčba a dispenzarizace prováděna většinou ambulantně. Dle velikosti a personálního obsazení některá tato pracoviště mají i lůžkové zázemí. Tato regionální onkologická pracoviště spolupracují s KOC v daném regionu: doporučují pacienty k rozvaze a léčbě v KOC, aplikují jednodušší formy chemoterapie (bez

cílené, tzv. biologické léčby). Významně se podílejí na dispenzarizaci všech onkologických pacientů, včetně pacientů z KOC po ukončení léčby.

Komplexní onkologická centra

Nejspecializovanější onkologická péče je soustředěna do komplexních onkologických center (KOC). V ČR je v současné době 13 KOC, některá se skládají z více pracovišť. Nádory krve se léčí v 6 centrech a solidní i hematoonkologické nádory u dětí se léčí jen ve 2 centrech v Brně a v Praze.

KOC jsou zdravotnická zařízení či jejich sdružení, která v rámci péče o onkologické pacienty splňují [odborná kritéria](#) deklarovaná Českou onkologickou společností (ČOS). Z materiálně technického vybavení musí disponovat:

- minimálně 2-3 lineárními urychlovači, přístrojem pro brachyterapii a dalším zázemím (plánovací (3D) systém, zařízení pro dozimetrii, modelová laboratoř, vybavením pro speciální techniky radioterapie (IMRT, TBI),
- kompletními diagnostickými možnostmi i pro systémovou léčbu s možností stanovení doporučených prediktivních parametrů,
- centrálním ředěním cytostatik, kompletně vybaveným stacionář s návazností na JIP.

Do komplexních onkologických center je soustředěna nákladná léčba, ať se již jedná o zmiňované lineární urychlovače či tzv. biologickou léčbu. Důvodem je maximální a racionální využití s možností koncentrace pacientů vhodných k takové léčbě na straně jedné, na straně druhé je to koncentrace odborníků z jednotlivých odborností, které společně tvoří specializované týmy na léčbu jednotlivých onemocnění, založenou na mezioborové spolupráci.

Týmy zaměřené na jednotlivé diagnostické skupiny vytváří diagnosticko- léčebné standardy v rámci daného centra na základě doporučených postupů odborných společností a mezinárodních doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu. V KOC tak působí např. tým pro léčbu nádorů zažívacího traktu, tým mammární, tým pro léčbu sarkomů, tým pro léčbu plicních nádorů, apod. V rámci týmu se připravují i koordinují vědecko výzkumné projekty.

Z jednotlivých týmů vychází mezioborové indikační komise, složené z odborníků – specialistů v dané problematice: radiologa/intervenčního radiologa, onkologa/radiačního onkologa, onkochirurga/onkourologa/onkogynekologa, gastroenterologa, specialistů nukleární medicíny (v diagnostice – PET/CT, PET/MRI, ale i léčbě – léčebná aplikace izotopů). V těchto komisích se na základě diskuse jednotlivých odborností stanovuje optimální individualizovaný léčebný postup pro konkrétního pacienta, tj. nejen jaké jednotlivé léčebné metody budou použity (např. chirurgická resekce, chemoterapie nebo radioterapie), ale i jejich sekvence.

Nedílnou součástí jsou i podpůrné týmy: paliativní tým složený z odborníků na paliativní léčbu a léčbu bolesti, nutriční specialisté zajišťující dostatečnou nutriční péči u onkologických pacientů.

Kromě nákladných léčebných metod jako je např. radioterapie, jsou v centrech koncentrovány i nákladné, nejmodernější diagnostické technologie - PET/CT či PET/MRI. Cílem je co nejpřesnější diagnostika rozsahu onemocnění, od něhož se následně odvíjí i optimální léčebný postup pro pacienta.

Dalším charakteristickým rysem vysoce specializovaných onkologických center je dostupnost specializovaných metod v oblasti patologie, včetně molekulárních a prediktivních vyšetření nádorů. Tato vyšetření jsou v současné době v některých případech nezbytná pro správnou indikaci biologické léčby, např. vyšetření RAS při indikaci EGFR inhibitorů v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, amplifikace HER-2 k indikaci léčby antiHER-2 apod. Nutná je i dostupnost genetických vyšetření k diagnostice dědičných forem nádorových onemocnění, testování různých nádorových syndromů a ke genetickému poradenství.

Pro uchování nádorové tkáně jsou součástí těchto center banky biologického materiálu (BBM), kde se uchovávají dlouhodobě zamražené nebo jinak zpracované tkáně a další humánní biologický materiál onkologických pacientů především pro výzkumné projekty onkologického výzkumu. Využití lidských nádorových vzorků umožňuje průkaz vhodných biomarkerů primárně testovaných v experimentálních výzkumných studiích. Přístup k takto archivovanému materiálu a jeho klinickým datům může usnadnit a urychlit translaci laboratorních poznatků do klinické praxe. Jednotlivé biobanky při komplexních onkologických centrech vytváří společnou síť biobank v rámci České republiky, které budou dlouhodobě uchovávat biologický materiál pacientů za standardizovaných a akreditovaných podmínek. Tato síť je součástí panevropské infrastruktury výzkumu BBMRI (Biobanking and biomolecular resources research infrastructure).

Základy nádorové biologie

O. Slabý, M. Svoboda

Úvod

Poznání v oblasti molekulární patologie nádorů narůstalo několik desítek let exponenciálně. Byl popsán bezpočet molekulárních změn a poškození spojených s fenotypem nádorové buňky i s chováním nádoru jako komplexní tkáně. Přestože se u různých nádorů konkrétní buněčné a molekulární procesy liší, vedou vždy ke stejnému cíli. Syntézu těchto poznatků provedli v roce 2000 Hanahan a Weinberg a na jejím základě definovali v práci, kterou publikovali v časopise Cell, šest vlastností maligního nádoru. Tyto vlastnosti jsou aplikovatelné na naprostou většinu nádorových onemocnění nezávisle na konkrétních molekulárních alteracích, které k nim vedou.

Kancerogeneze

Kancerogeneze je vysoce komplexní proces, při kterém dochází k maligní transformaci buněk a následně ke vzniku nádoru na základě vnitřních (spontánní mutace, genomová nestabilita) a vnějších faktorů (chemických, fyzikálních a biologických), které vedou ke změnám na úrovni DNA kódující onkogeny a nádorové supresory. Tyto faktory se vzájemně kombinují a ovlivňují a v každém individuálním případě mohou hrát jednotlivé faktory různě významnou roli. Existuje řada genetických a epigenetických změn, ke kterým může v průběhu kancerogeneze docházet. Tento model kancerogeneze je aplikovatelný na všechny tři překrývající se kategorie nádorových onemocnění: sporadické (asi 70 % případů), familiární (15–25 %) a hereditární neboli dědičné (5–10 %), přičemž směrem od familiárních k hereditárním formám se mnohonásobně zvyšuje riziko výskytu daného typu nádorového onemocnění, což je z hlediska kancerogeneze dáno pouze přítomností různě závažných predisponujících mutací na úrovni onkogenů a nádorových supresorů.

Na vzniku tzv. **sporadických nádorů**, tedy nádorů bez prokazatelného dědičného základu, se významně podílejí především faktory zevního prostředí. Tyto faktory lze rozdělit dle jejich povahy na kancerogeny **chemické** (např. PAHs, polycyklické aromatické uhlovodíky), **fyzikální** (např. radiace) a **biologické** (např. onkogenní viry jako lidský papilomavirus). Společnou vlastností kancerogenů je jejich schopnost působit genetické změny, na jejichž podkladě dochází k aktivaci onkogenů nebo inaktivaci nádorových supresorů. Od faktorů, které mají schopnost vyvolat genetickou změnu, je třeba odlišit faktory pomocné, již zmíněné promotory, které nepřímo zvyšují kancerogenní účinek stimulací proliferace, nebo kokarcinogeny, které přímo zvyšují kancerogenní účinek, např. indukci biotransformačních

enzymů, a obojí obecně mají schopnost nasměrovat nebo potencovat důsledky genetických změn ve prospěch maligní transformace. Tak jako existují zevní faktory vedoucí ke vzniku nádorů, existují také faktory, které jejich riziko snižují, označujeme je jako chemoprotektanty. **Chemoprevencí** nádorů potom rozumíme cílenou konzumaci těchto látek, přirozených nebo i syntetických, které působí preventivně vůči vzniku nádorů.

Nicméně i v prostředí, kde nejsou žádné kancerogeny přítomny, dochází ke **spontánním mutacím** v důsledku nepřesnosti v replikaci DNA a poruch mechanismů podílejících se na opravách DNA. Dokonce se zdá, že kancerogeny přítomné v prostředí jsou zodpovědné pouze za menší podíl mutací souvisejících s vývojem nádorů a ani jejich úplné odstranění by nás nezbavilo rizika vzniku nádorů. K těmto mutacím samozřejmě nedojde najednou, ale objevují se postupně, obvykle v průběhu mnoha let. Určitou roli v celém procesu hraje také pořadí, v jakém k mutacím dochází. Z toho důvodu jsou nádory typickou nemocí vyššího věku a průměrný věk v čase diagnózy nádorového onemocnění je 65 let, přičemž k maligní transformaci dochází v důsledku celoživotní akumulace genetických změn. Z hlediska pravděpodobnosti lze říci, že pokud bychom žili dostatečně dlouho, tak nádorem onemocní každý z nás.

Existují ovšem mechanismy, které umožňují celý proces urychlit. Pro většinu nádorových buněk je charakteristická **genomová nestabilita**, která vede k významně zvýšené rychlosti vzniku mutací. Genetická nestabilita je považována za nutný předpoklad vzniku a rozvoje nádorů. Genetické změny, které vedou k vývoji nádorů, postižené buňky zvýhodňují v soutěži se sousedními buňkami. Přirozenou selekcí jsou pak vybírány buňky, které nesou mutace posilující proliferaci a přežívání bez ohledu na sousední buňky. Takto zvýhodněná buňka pak prochází procesem označovaným jako **klonální expanze**. Růstově zvýhodněná populace roste a dále se vyvíjí. Rychlejší proliferace je spojena s vyšší mutační frekvencí, objevují se tak další mutace a přirozeným výběrem je vždy selektována populace buněk nejsilnější z hlediska přežívání a proliferace. Genomová nestabilita společně s vlnami klonálních expanzí pak vyvrcholí vznikem plně maligního klonu buněk.

Geny kritické pro vývoj nádoru

Existují dvě hlavní třídy genů, které přispívají ke kancerogenezi: onkogeny a nádorové supresory. Často bývá samostatně zmiňována ještě třetí skupina genů, a sice genů zapojených do opravných procesů DNA, ale i tyto geny lze ze systematického hlediska klasifikovat jako onkogeny nebo nádorové supresory.

Onkogeny

Onkogen lze definovat jako patologicky aktivovaný normální gen, který prodělal mutaci vedoucí buď k navýšení hladin jeho proteinového produktu (onkoproteinu), nebo ke kvalitativní změně spojené s jeho zvýšenou aktivitou. Mutace onkogenu jsou aktivační a dominantní a k

dosažení efektu stačí jejich přítomnost pouze v jedné z alel daného genu. V naprosté většině případů dochází k mutacím onkogenů v somatických buňkách. Normální forma takového genu se označuje jako protoonkogen. Tyto geny se za fyziologických podmínek podílejí na regulaci procesů, jako jsou buněčná proliferace a diferenciaci. Přeměna protoonkogenu na onkogen se označuje jako aktivace protoonkogenu. Existuje mnoho mechanismů aktivace protoonkogenů. Např. mutací protoonkogenu nedochází k navýšení jeho hladin, ale k významnému posílení jeho aktivity. Oproti tomu amplifikace protoonkogenu mu sice zanechá jeho původní aktivitu, ale vede k jeho významné nadprodukci. Chromozomální přestavba a vznik fúzního genu pak mohou být spojeny s vysokou nadprodukci onkogenu s normální aktivitou nebo s chimérickou produkcí proteinu se zvýšenou aktivitou ve srovnání s původním proteinem. Pod aktivitou onkoproteinu si můžeme představit např. kinázovou aktivitu tyrozinkinázového receptoru nebo afinitu transkripčního faktoru k promotorové oblasti cílového genu. Onkogeny tradičně klasifikujeme podle funkce příslušného onkoproteinu do pěti základních kategorií:

a) onkogeny kódující růstové faktory,

b) onkogeny kódující receptory pro růstové faktory,

c) onkogeny kódující nereceptorové proteinkinázy,

d) onkogeny kódující transkripční faktory a

e) onkogeny kódující faktory buněčné signalizace (transdukční, regulační faktory), přičemž některé z onkogenů mohou být zařazeny do více kategorií, např. onkogen Raf je nereceptorová kináza a současně faktor buněčné signalizace. Klasifikaci a příklady významných onkogenů shrnuje tab. 1.3.1. Funkční charakterizace řady onkogenů bude detailně probrána v dalších kapitolách.

Nádorové supresory

Popis nádorových supresorů byl spojen s pozorováním, že některé typy nádorů vykazují u dědičných (hereditárních) a nedědičných (sporadických) forem rozdílný průběh. Vysvětlení pro tento fenomén našel v roce 1971 Alfred G. Knudson, který vytvořil model, nazývaný se po něm **Knudsonův model dvou zásahů**. Knudson sledoval děti trpící retinoblastomem, nádorem tvořícím se z prekursorových nervových buněk v oční sítnici. Pro sporadickou formu je typický jeden nádor v jednom oku při průměrném věku postižených dětí 30 měsíců. Pro hereditární formu retinoblastomu je zase typický výskyt více nádorových ohnisek v jednom, případně v obou očích (v průměru tři nezávislé nádory) při průměrném věku dítěte v době diagnózy 14 měsíců. Knudson se domníval, že existuje-li gen, který je za toto onemocnění zodpovědný, musí mít jedinec s hereditární formou tohoto onemocnění již od narození inaktivovanou jednu z jeho alel. Pro rozvoj onemocnění je tedy již potřeba jen jeden „zásah“ vedoucí k inaktivaci zbývající funkční alely daného genu. Naproti tomu u sporadické formy je

zapotřebí zásahů dvou a k rozvoji onemocnění dochází až po postupné inaktivaci obou alel genu v příslušných somatických buňkách.

U hereditárních forem tak logicky dochází k rozvoji nádoru dříve. Inaktivovaná alela se navíc vyskytuje ve všech buňkách postiženého jedince, často jsou proto pozorovány vícečetné nádory. Ukázalo se, že tento model lze úspěšně aplikovat na nádorový supresor, retinoblastomový gen (RB1), ačkoliv od formulování Knudsonovy hypotézy do klonování a identifikace genu RB1 musela uběhnout ještě dlouhá doba.

Nádorový supresor (antionkogen) lze potom definovat jako gen, jehož proteinový produkt brání vzniku a rozvoji nádoru a jehož inaktivace přispívá k procesu maligní transformace. Mutace nádorových supresorů jsou recesivní, protože pro dosažení efektu musí být odstraněny nebo inaktivovány obě alely příslušného genu. Po mutaci první alely a navození heterozygotního stavu musí proběhnout mutace nebo ztráta i druhé alely, tzv. **ztráta heterozygotnosti** (LOH – loss of heterozygosity). Nádorové supresory se podílejí především na regulaci buněčného cyklu, apoptózy nebo opravných mechanismech DNA. Často užívané je rovněž funkční dělení, které v roce 1997 zavedli Kenneth Kinzler a Bert Vogelstein, kteří rozdělili nádorové supresory na tzv. **gatekeepers** (vrátné) – nádorové supresory, které přímo regulují buněčný růst – a **caretakers** (strážce) – supresory podílející se na opravách DNA. Příklady významných nádorových supresorů shrnuje tab. 1.3.2., přičemž většina z nich bude detailně funkčně popsána v rámci dalších kapitol u příslušných získaných vlastností maligního nádoru.

Typy genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze

Z předchozích informací o faktorech, které jsou kritické pro vznik a rozvoj nádorového onemocnění, vyplývá, že klíčové události v patogenezi nádorového procesu představují genetické změny neboli mutace, ke kterým může docházet na úrovni jednotlivých nukleotidů (bodové mutace), nebo mohou být tak rozsáhlé, že lze prokázat i vyšetřením karyotypu (rozsáhlé delece, amplifikace, chromozomální translokace či inverze). Jednotlivé typy změn včetně příkladů shrnuje tab. 1.4.1.

Rozsahem nejmenší mutací, i když může funkčně ovlivnit kódovaný protein, je **bodová mutace**, která je způsobena záměnou bázi v sekvenci DNA. V případě protoonkogenů může vést tato mutace k jejich konstitutivní aktivaci, v případě nádorových supresorů potom k inaktivaci. Tento typ mutací je nejčastěji důsledkem neopraveného poškození DNA způsobeného např. zářením nebo chemickým činidlem.

Geny nebo i větší segmenty chromozomů mohou být ztraceny (**delece**) nebo zmnoženy (**amplifikace**), což má za následek ztrátu nebo navýšení buněčných hladin funkčně nepozměněného proteinového produktu. Delece jsou častější u solidních nádorů, přičemž vliv na funkci daného genu může variovat od snížení funkce po jeho kompletní ztrátu, zejména v

závislosti na funkčnosti nemutované alely. Analogicky může docházet ke ztrátám nebo amplifikaci celých chromozomů a docházet k **aneuploidii**.

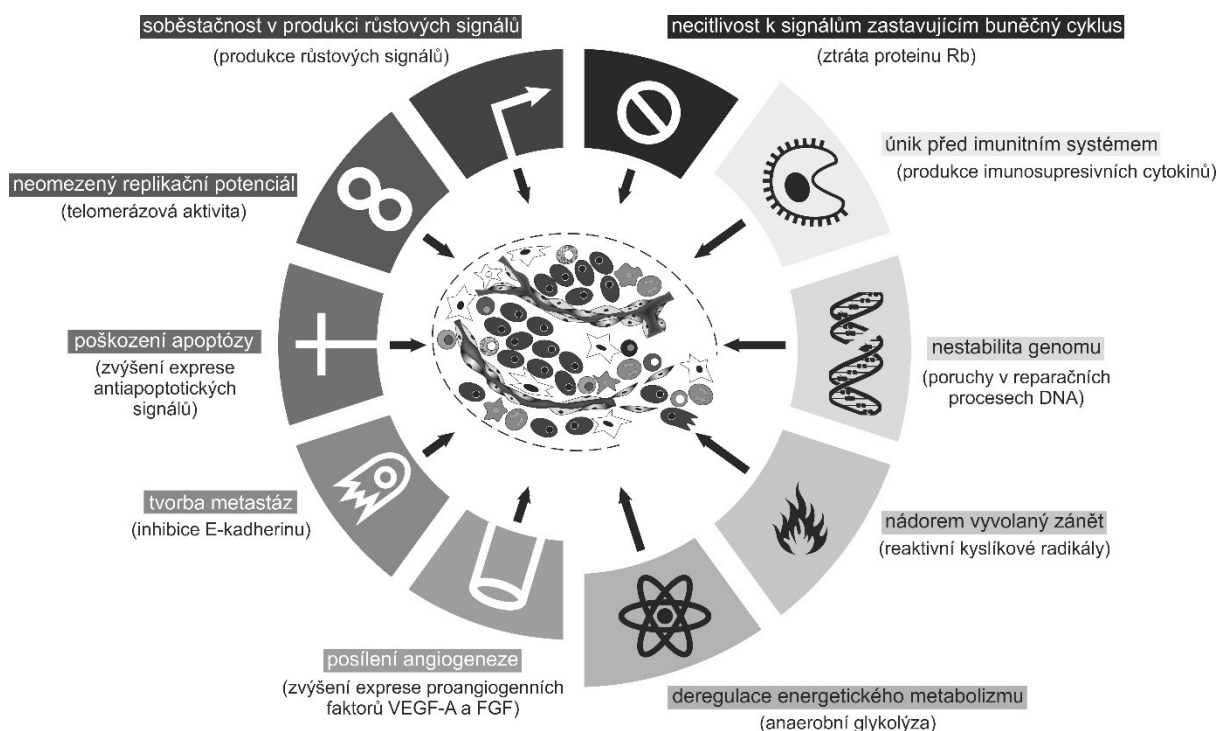
Části DNA mohou být rovněž přemístěny z jednoho chromozomu na jiný (**translokace**), což může vést k tvorbě fúzních proteinů sloučením kódujících sekvencí dvou různých genů nebo k umístění původního genu pod nové kontrolní sekvence (promotory či enhancery). Nádorově specifické translokace se vyskytují zejména u nádorů krvetvorných orgánů, sarkomů, ale také např. karcinomu prostaty, štítné žlázy či ledviny. Jednou z nejdéle známých patogeneticky specifických a také diagnosticky a terapeuticky využívaných translokací je translokace tzv. filadelfského chromozomu (Ph) u chronické myeloidní leukemie (CML). Tento chromozom je pojmenován podle města, ve kterém byl v roce 1960 poprvé popsán Peterem Nowellem a Davidem Hungerfordem. Jde o balancovanou translokaci mezi chromozomem 22 a chromozomem 9 – t(9;22)(q34;q11) vedoucí ke vzniku fúzního genu BCR-ABL.

Další významnou skupinu poruch na úrovni DNA představují tzv. **epigenetické změny**. Jde o reverzibilní změny genové exprese, které nejsou způsobeny změnou v sekvenci DNA. V kancerogenezi se z epigenetických mechanismů nejčastěji uplatňuje aberantní metylace DNA na sekvencích CpG. Oblasti genomu bohaté na sekvence CpG se označují jako CpG ostrůvky a míra metylace těchto ostrůvků ovlivňuje transkripci genů v příslušných oblastech. Hypermetylace CpG-ostrůvků v promotorových oblastech je spojena se zastavením transkripce daného genu, hypometylace s obnovou transkripce. V průběhu kancerogeneze se metylace DNA uplatňuje především ve formě aberantní hypermetylace a následné inaktivace nádorových supresorů.

Znaky umožňující vznik maligního nádoru

Jak bylo řečeno již v úvodu, východiskem pro naše pojetí molekulární patologie nádorů se stala práce Hanahana a Weinberga publikovaná v časopise Cell, definující tzv. získané znaky maligního nádoru. V revizi jejich práce z roku 2011 definují autoři osm získaných znaků a navíc dva znaky umožňující vznik maligního nádoru, přičemž získané znaky maligního nádoru, které si budeme dále definovat, jsou majoritně, nikoliv nezbytně, umožněny právě existencí dvou znaků umožňujících: genomovou nestabilitou a nádorovým zánětem. Z těchto znaků je zásadní především genomová nestabilita, kvůli které dochází k akcelerovanému vzniku náhodných mutací včetně chromozomálních přestaveb či aneuploidie, což ve svém důsledku umožní rozvoj dalších získaných znaků maligního nádoru. Druhým umožňujícím znakem je zánět, který je asociovaný buď s premaligní lézí, nebo již s maligním nádorem, je řízen buňkami imunitního systému a pomocí řady mechanismů může podporovat progresi nádorové choroby.

Obr. 1 Hlavní znaky maligního nádoru (upraveno dle Hanahan, Weinberg, 2011)



Genomová nestabilita a mutace

Genom buněk našeho organismu je kontinuálně vystaven působení různých druhů mutagenů (UV a ionizující záření, metabolity, reaktivní formy kyslíku a další chemické látky). Podstatou odolnosti buněk proti mutagením vlivům je jejich schopnost poškození DNA rozpoznat a toto poškození opravit, případně indukovat senescenci (stav, kdy buňka zůstává metabolicky aktivní, ale dále neproliferuje) či apoptózu v situaci, kdy jsou poškození příliš rozsáhlá. Existuje řada molekulárních mechanismů vytvářejících bariéry, které chrání stabilitu genomu, např. kontrolní body buněčného cyklu a bod restrikce, kontrolní mechanismy poškození DNA nebo kontrola stavby dělicího (mitotického) vřeténka. Pokud má buňka tyto ochranné bariéry porušené, případně ztratí nebo má narušenou schopnost reparace DNA, obvykle přechází do senescence nebo do apoptózy v důsledku akumulace rozsáhlých poškození DNA. Může ovšem dojít ke vzniku mutací, které buňku zvýhodní v prorůstových vlastnostech a vzniká zárodek maligního klonu. Selhání ochranných bariér (kontrolních mechanismů) a frekvence mutací daná genomovou nestabilitou dále umožní vznik dalších tzv. **driver mutací** a postupný zisk znaků maligního nádoru. Vznik genomové nestability představuje jeden z určujících momentů patogeneze nádorových onemocnění.

K destabilizaci genomu dochází jednak (i) na úrovni opravných mechanismů DNA: opravy chybného párování bazí (MMR – mismatch repair, mikrosatelitní nestabilita), nukleotidové

excizní opravy, bazové excizní opravy nebo opravy dvouřetězcových zlomů DNA, a (ii) na úrovni chromozomální: chromozomální nestabilita a aneuploidie.

Nádorový zánět

Pro zapojení zánětu do patofyziologie nádorových onemocnění svědčí řada epidemiologických studií, které ukazují, že chronický zánět je predispozicí k rozvoji různých typů nádorů. Existuje mnoho možných spouštěčů chronického zánětu, které zvyšují riziko vzniku nádorů. Mohou to být mikrobiální infekce (např. infekce *H. pylori* je spojena s rozvojem karcinomu žaludku a lymfomů žaludku nebo HBV s hepatocelulárním karcinomem), autoimunitní onemocnění (např. nespecifické střevní záněty – Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou spojeny s rizikem kolorektálního karcinomu) anebo záněty neznámého původu (např. prostatitida je spojena s rozvojem karcinomu prostaty). S tím souvisí i snížená incidence některých nádorových onemocnění v důsledku používání nesteroidních protizánětlivých látek. Nádorový zánět disponuje řadou mechanismů, kterými podporuje růst a progresi nádorové choroby, přičemž znaky zánětu jsou pozorovatelné téměř u všech nádorů, i u těch, u kterých kauzální zapojení zánětu do kancerogeneze ještě nebylo dostatečně prokázáno.

Získané znaky maligního nádoru

Weinberg a Hanahan definovali v roce 2000 šest získaných znaků definujících maligní nádor.

Patří sem:

- a) nezávislost na růstových faktorech,**
- b) poškozená regulace buněčného cyklu,**
- c) neomezený replikační potenciál,**
- d) poškozené mechanismy apoptózy,**
- e) indukce abiogeneze,**
- f) invazivita a metastazování.**

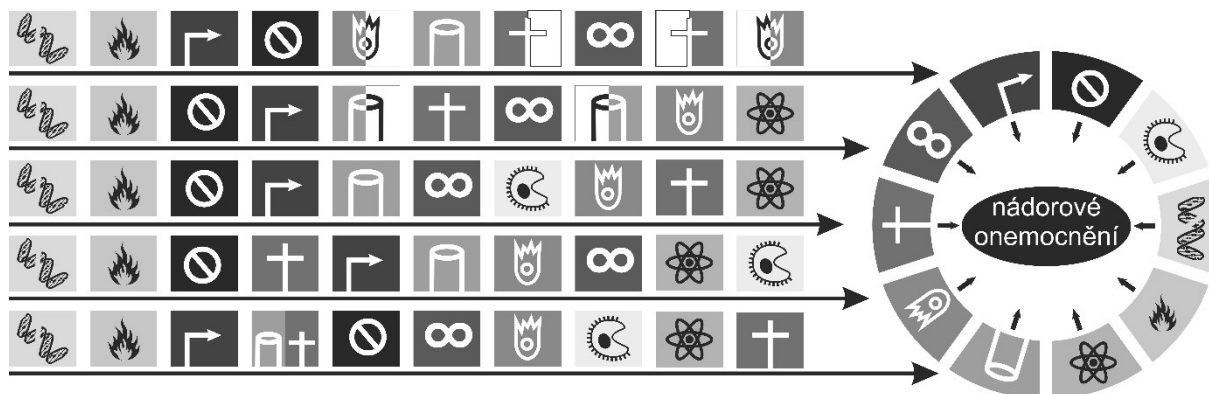
Takto nedefinované hlavní znaky maligního nádoru byly po dlouhou dobu široce akceptovány a postupně se z nich staly informace učebnicového charakteru. Nicméně pokrok v oblasti nádorové biologie v posledních deseti letech vedl k tomu, že stejní autoři revidovali v roce 2011 tuto zásadní práci a doplnili ji o další čtyři znaky:

- a) deregulace buněčné energetiky,**
- b) únik před imunitním systémem,**
- c) genomová nestabilita a mutace,**
- d) nádorový zánět.**

přičemž poslední dva označili jako znaky „umožňující“ maligní nádor (viz obr. 1.6.1.). Znaky označené jako deregulace buněčné energetiky a únik před imunitním systémem přesahují rámec této kapitoly, ostatní znaky jsou popsány dále. V rámci koncepce mnohostupňového modelu kancerogeneze je získání osmi znaků maligního nádoru podmíněno znaky

umožňujícími maligní nádor. Pořadí, počet zásahů a konkrétní postižené geny v rámci získávání jednotlivých znaků maligního nádoru jsou pro každý nádor individuální.

Obr. 2. Individuální průběh kancerogeneze (upraveno dle Hanahan, Weinberg, 2000).



Nezávislost na růstových faktorech

Nádorové buňky disponují několika obecnými mechanismy, kterými si zajišťují soběstačnost a nezávislost na vnějším přísunu růstových faktorů. Prvním způsobem je produkce vlastních růstových faktorů, a tedy autokrinní signalizace (obr. 1.6.3A.). Kromě toho mohou nádorové buňky ovlivnit proliferaci na úrovni receptorů – buď jejich zvýšenou expresí, nebo strukturálními změnami, které zvýší afinitu k příslušnému ligandu či jejich patologickou aktivaci (obr. 1.6.3B.). Častou strategií jsou také poškození v rámci vlastních signalizačních kaskád. Typickým příkladem je onkogen RAS, u něhož dochází strukturální mutací k trvalé aktivaci a navození kontinuálního přenosu signálu bez předchozí stimulace nadřazeného receptoru ligandem.

Signalizace epidermálního růstového faktoru (EGF – epidermal growth factor) představuje důležitý model demonstrující, jak signál extracelulárního růstového faktoru může být transdukován do buňky, regulovat genovou expresi a aktivovat buněčnou proliferaci (obr. 1.6.4.). Tento model je tedy jedním ze základních stavebních kamenů teorie molekulární patogeneze nádorových onemocnění. Vybrané komponenty této dráhy také představují terapeutické cíle, proti nimž úspěšně byla nebo je vyvíjena moderní cílená léčba.

Poškozená regulace buněčného cyklu

Průchod různými fázemi buněčného cyklu je řízen a regulován skupinou proteinů označovaných jako **cykliny** a jejich asociovaných efektorových **cyklin-dependentních kináz (CDK)**. Název cykliny vychází ze skutečnosti, že v průběhu buněčného cyklu dochází k cyklickým změnám jejich koncentrace v důsledku měnící se míry jejich exprese a řízené degradace. Cykliny představují regulační podjednotky příslušných CDK a jejich párování s CDK je vysoce specifické. Po navázání cyklinu k CDK dochází ke konformační změně v její katalytické podjednotce a odkrytí jejího aktivního místa. Na rozdíl od hladin cyklinů, hladiny

CDK se v průběhu buněčného cyklu nemění. Komplexy cyklin-CDK naplňují svou funkci fosforylací cílových proteinů na serinu a treoninu. Příklady takových proteinů představují kondenziny, jaderné laminy, protein GM 130 Golgiho aparátu, slavný transkripční regulátor p53, nádorový supresor **retinoblastomový protein (RB)**, transkripční faktory E2F a SMAD3 (regulační protein signalizace TGF- β).

Různé komplexy cyklin-CDK jsou aktivní v různých bodech buněčného cyklu a jsou významnými regulátory nevratných přechodů mezi jeho jednotlivými fázemi (obr. 1.6.4.). Proces buněčného dělení podléhá víceúrovňovému a redundantnímu systému kontrol a regulací, který zajišťuje tkáňovou homeostázu. Má-li nádorová buňka docílit nekontrolované proliferace, musí nejdříve poškodit tento systém a vyřadit z funkce jeho klíčové komponenty. Inaktivace klíčového proteinu restriktivního bodu, nádorového supresoru RB, mutací jeho genu má také vliv na vznik řady nádorů, např. karcinomu prsu, malobuněčného karcinomu plic nebo karcinomu močového měchýře. Signální dráhy, které stimulují buněčnou proliferaci, vedou k navýšení syntézy cyklinu D a následně k aktivaci CDK4/6, které zajistí fosforylaci proteinu RB a progresi buněčného cyklu směrem k S-fázi. Tento systém je pufován inhibitory CDK, proteiny rodiny p16 a p21. Poškození jakékoliv komponenty těchto drah představuje prorůstový benefit pro nádorovou buňku. Např. geny kódující cykliny D jsou amplifikovány u řady nádorů. Aktivační poruchy komplexu cyklin D/CDK4/6 jsou u nádorů poměrně častou událostí.

Neomezený replikační potenciál

Všechny chromozomy jsou zakončeny nekódujícími repetitivními sekvencemi označovanými jako **telomery**, jejichž ztráta neovlivňuje životaschopnost individuálních buněk, ale fungují jako evolučně vyvinutý „metr“, jehož postupné zkracování v buněčných cyklech vede ve výsledku ke ztrátě schopnosti se dále dělit. V rámci organismu musí mít některé buňky zachovanou schopnost dělit se neomezeně – jedná se samozřejmě o buňky zárodečné a některé kmenové. Za tímto účelem tyto buňky exprimují enzym **telomerázu** neboli lidskou telomerickou reverzní transkriptázu (hTERT), jejíž součástí je vlastní RNA templát a která na telomerických zakončeních přidává repetitivně telomerické sekvence *de novo*. U somatických buněk je telomeráza nedetekovatelná. Nádorové buňky se chovají odlišně. Přibližně 90 % nádorů vykazuje vysokou expresi telomerázy, případně je schopno dosyntetizovat telomery tzv. alternativním prodlužováním telomer (ALT – alternative telomere lengthening), a tak získat neomezenou replikační schopnost a trvale proliferovat.

Poškozené mechanismy apoptózy

Apoptóza je způsob aktivně řízené buněčné smrti, při které dochází k sériové aktivaci proteáz a endonukleáz a destrukci buňky, kterou provázejí typické morfologické změny. Existují dvě

hlavní apoptotické dráhy: vnitřní a vnější. **Vnitřní dráha**, někdy označovaná jako mitochondriální, je aktivována na podkladě intracelulárních stresových stimulů, jako jsou např. poškození DNA, oxidační stres nebo aktivace onkogenů, a ústřední roli v její regulaci hrají proteiny rodiny Bcl-2, kterých je známo již více než 20 a jejichž hlavní funkcí je udržování mitochondriální integrity. Oproti tomu **vnější dráha** je spouštěna extracelulárně pomocí tzv. faktorů smrti patřící mezi ligandy rodiny tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), jako jsou např. TNF- α , TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) nebo Fas (FASL/CD95L), se vážou na příslušné transmembránové receptory rodiny TNF (receptory smrti), jakými jsou receptor pro TNF (TNFR1), receptor pro TRAIL (TRAILR1) nebo receptor pro Fas (CD95R). Ačkoliv jsou obě tyto dráhy spouštěny různými signály, mohou konvergovat a aktivovat nefunkční formy proteáz, které v důsledku vedou k progresivní proteolytické destrukci buňky. Tyto proteázy, které označujeme jako **kaspázy**, fungují jako molekulární nůžky, které štěpí intracelulární proteiny na aspartátových zbytcích, a jsou centrálními efektorovými proteiny obou apoptotických drah.

Nádorová buňka produkuje řadu signálů, např. v důsledku poškození DNA nebo aktivace onkogenů, které by za normálních okolností vedly i indukci apoptózy. V průběhu kancerogeneze ovšem získala takové mutace, které jí umožňují na tyto signály nereagovat, unikat před apoptotickou odpovědí, dále přežít a proliferovat a především akumulovat další mutace. Poškození apoptózy proto představuje jeden z hlavních získaných znaků nádorové buňky. V kontextu **vnější apoptotické dráhy** jsou v nádorových buňkách popisovány mutace na úrovni receptorů smrti, jako jsou receptory pro Fas nebo TRAIL. Poškození na úrovni **vnitřní apoptotické dráhy** jsou u nádorů mnohem častější než poškození dráhy vnější. Klíčový příspěvek k poškození vnitřní apoptotické dráhy přináší mutace, které ovlivňují dráhu **nádorového supresoru p53**. Mutace vyskytující se přímo v genu pro p53 jsou nejčastějšími mutacemi pozorovanými v nádorových buňkách vůbec.

Indukce angiogeneze

Růst nádoru je tedy velice úzce spjat s jeho cévním zásobením. U vznikajícího nádoru probíhá látková výměna nejdříve prostou difuzí, přičemž difuzní limit je 100 μm , což odpovídá vzdálenosti přibližně 10 buněk, a limitní velikost nádoru tímto způsobem zásobeného je přibližně 1–2 mm^3 . Spuštění nádorové angiogeneze je přitom kontrolováno rovnováhou mezi proangiogenními a antiangiogenními faktory. Vlastní cévní zásobení má pro fenotyp nádoru dva základní dopady:

a) průtok krve dodává nádorovým buňkám kyslík a živiny a nově tvořené endoteliální buňky stimulují růst nádorových buněk v okolí sekrecí růstových faktorů,

b) angiogeneze umožňuje nádorovým buňkám snazší přístup do cirkulace, a tím i možnost metastatického šíření.

Proliferující nádorové buňky mají zpočátku „neangiogenní“ fenotyp, tj. nemají schopnost zakládat nové cévy, což limituje jejich schopnost expanze. Tuto schopnost získávají až v průběhu dalšího vývoje a ukazuje se, že přechod na tento „angiogenní“ stav, který se typicky odehrává v raných až středních fázích kancerogeneze, se neděje postupným vývojem, ale odehrává se skokově a označuje se jako tzv. **angiogenní switch** neboli přepnutí. Podstatou tohoto rychlého zapnutí je hypotéza rovnováhy, podle které je angiogeneze spouštěna vychýlením rovnováhy mezi aktivátory a inhibitory angiogeneze ve směru nárůstu hladin aktivačních faktorů. Faktorů, které ovlivňují spuštění angiogeneze, jsou řádově desítky. Mezi nejvýznamnější proangiogenní faktory patří určitě **vaskulární endoteliální růstový faktor** (VEGF – vascular endothelial growth factor), angiopoetiny nebo bazický fibroblastový růstový faktor bFGF (viz Aktivátory angiogeneze). Z inhibitorů angiogeneze jsou nejlépe prostudovány např. **trombospondin-1** (TSP-1), angiostatin nebo endostatin (viz Inhibitory angiogeneze). Hlavním spouštěčem procesů vedoucích k získání angiogenního fenotypu je **hypoxie**, tzn. stav snížené dostupnosti kyslíku, který má za následek stabilizaci transkripčního faktoru **HIF1 α** (hypoxií indukovaný faktor 1 α), který aktivuje expresi řady genů, jejichž hlavním úkolem je zajistit adaptaci buňky na prostředí s nedostatkem kyslíku (mimo jiné např. VEGF).

Invazivita a metastazování

Šíření nádoru z místa jeho vzniku je vysoce komplexní proces probíhající ve sledu kroků, které závisí na získávání specifických vlastností nádorových buněk v místě primárního nádoru, ale i v místě růstu metastatického ložiska, přičemž celý proces velice úzce souvisí s nádorovou angiogenezí a velikostí primárního nádoru. Proces vzniká na základě zvyšující se heterogenity nádorové populace a vzniku subklonů, které selekčním tlakem získávají vlastnosti nezbytné pro realizaci metastatického programu. Takto vybavené nádorové buňky následně podstupují sekvenci událostí označovanou jako **metastatická kaskáda**:

- a) migrace z primárního nádoru,
- b) prostoupení stěny krevní nebo lymfatické cévy (intravazace) a přežití buňky v cirkulaci, dokud nenalezne místo vhodné pro založení sekundárního nádoru (metastázy),
- c) vystoupení skrze cévní stěnu (extravazace),
- d) zahájení růstu metastatického ložiska (metastatická kolonizace) (obr. 1.6.6.).

Invazivita a migrace

Získání invazivních vlastností a schopnost nádorové buňky migrovat v sobě zahrnuje několik klíčových událostí:

- a) snížení nebo úplná ztráta adhezí mezi maligními buňkami – toto je realizováno např. ztrátou E-kadherinu a procesem tzv. epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT) neboli přeměny fenotypy epitelové buňky na buňku mezenchymovou),

b) vymanění se z vazeb na extracelulární matrix - integriny, které zprostředkovávají adhezi k extracelulární matrix a klidový diferencovaný stav buněk (např. $\alpha 2\beta 1$), jsou potlačeny, zatímco integriny podporující migraci (např. $\alpha v\beta 3$ u maligního melanomu) jsou nadměrně exprimovány),

c) degradace extracelulární matrix pomocí proteáz vytvářejících cestu pro migrující buňky – proteolytické enzymy jako jsou například **matrixové metaloproteinázy** (MMP) nebo katepsiny.

Po získání všech výše uvedených vlastností dokážou nádorové buňky opustit lůžko primárního nádoru, rozrušit bazální membránu a proniknout intersticiem až k bazální membráně cév.

Intravazace, transport a extravazace

V rámci intravazace, tedy penetrace nádorové buňky nebo jejich skupin do krevní nebo lymfatické cévy, musí buňka proteolyticky rozrušit bazální membránu cévy (není u cév lymfatických) a trans-endoteliálně proniknout do cévního řečiště. Řada nádorů proto nejdříve metastazuje lymfatickými cévami (**lymfogenní metastázy**), jejichž kapiláry jsou silně fenestrovány a prakticky bez podpůrných buněk (pericytů), do regionální lymfatické uzliny, která v počátečních stádiích onemocnění představuje něco jako filtr pro zachycení metastatických nádorových buněk. Později však postižená uzlina sama přispívá k množení a šíření nádorových buněk do dalších uzlin a do systémového oběhu. U pokročilého primárního nádoru dochází vlivem tzv. angiogenního přepnutí k tvorbě vlastní chaoticky uspořádané nádorové vaskulatury, jejíž cévy mají nedokonale vytvořené endoteliální spoje, nedokonalé krytí pericyty a další patologické vlastnosti vedoucí k jejich zvýšené propustnosti. Prostoupení těchto cév je pro nádorové buňky mnohem snazší, než je tomu u plnohodnotných cév v bezprostředním okolí vlastního nádoru. V tomto stadiu obvykle nádor začíná metastazovat i krevními cévami (**hematogenní metastázy**). Odhaduje se, že na 1 cm³ nádoru se do cirkulace uvolňuje několik milionů buněk denně. V systémové cirkulaci jich však přežije jen nepatrný zlomek (< 0,1 %). Přežití nádorových buněk závisí významně na skutečnosti, zda se v cirkulaci pohybují samostatně nebo ve skupinách jako **mikrotromby**. Metastatické buňky v rámci mikrotrombů mají nejen největší šanci přežít v podmínkách krevního oběhu díky ochraně před fyzikálními vlivy a imunitním dozorem, ale také velice dobrou šanci extravazace, tedy opuštění cévy v místě zakládání metastatického ložiska.

Metastatická kolonizace

Schopnost metastázy růst v cílové tkáni, metastatická kolonizace nebo někdy také virulence metastázy je poslední a pravděpodobně nejnáročnější etapou metastatické kaskády. Mikroprostředí hostitelské tkáně totiž nedokáže pro metastatické buňky vytvořit podmínky v podobě souboru růstových faktorů a faktorů přežívání, které umožnily rozvoj jejich

progenitorových buněk v rámci primárního nádoru. Bez tohoto typu podpory metastatické buňky většinou odumírají nebo pouze dlouhodobě přežívají jako ojedinělé buňky nebo jejich shluky označované jako **mikrometastázy**, které mohou být detekovány pouze mikroskopicky. Obecně platí, že počet těchto mikrometastáz mnohonásobně překračuje počet metastáz, které dosahují velikosti umožňující klinickou detekovatelnost, tzn. více než několik milimetrů. Zatímco dřívější kroky metastatické kaskády vykonávají metastazující buňky s vysokou účinností, vezmeme-li v úvahu počet mikrometastáz, metastatická kolonizace je úspěšná pouze velice vzácně, a je proto limitujícím krokem celého procesu. Buňky tak mohou zůstat v metastáze v tzv. spícím neboli **dormančním stavu**, kdy v podstatě neproliferují. Tyto mikrometastázy ovšem představují permanentní skrytou hrozbu, protože mohou být ve vysokém množství rozesety po celém organismu a přežít i řadu let. Nádorové buňky v rámci mikrometastáz se mohou postupem času adaptovat na nové tkáňové prostředí ve smyslu nového složení ECM, přítomnosti růstových faktorů apod. a začít proliferovat. Díky selekčnímu tlaku se postupně etablují subklony s mutacemi umožňujícími lepší adaptaci na nové mikroprostředí. I v této situaci nemusí ještě po dlouhou dobu dojít k vývoji makroskopické metastázy díky vyváženosti proliferace a apoptotického odumírání nádorových buněk. K dalšímu růstu a rozvoji metastázy musí, stejně jako u primárního tumoru, nejdříve proběhnout tzv. angiogenní switch umožňující vytvoření cévního zásobení metastázy. Nově vzniklé makroskopické a již diagnostikovatelné metastázy se mohou dále šířit a zakládat tzv. metastázy metastáz.

Onkologická diagnostika: histopatologie, cytologie, nádorové markery

J. Tomášek, P. Fabián

Histologické, případně cytologické vyšetření je základem přesně stanovené onkologické diagnózy. Často je nezbytnou podmínkou stanovení diagnózy také molekulárně genetické vyšetření. Předpokladem kvalitního vyšetření je dobře provedený odběr materiálu a jeho adekvátní fixace. Důležitá je aktivní komunikace mezi klinikem a patologem, která začíná správně vyplněnou žádankou o vyšetření s přesnou specifikací lokalizace odběrů tkáně při vícečetných odběrech. Patologická verifikace malignity není nutná jen vzácně. Výjimku tvoří například hepatocelulární karcinom, kdy lze stanovit diagnózu i jen pouze na základě typických znaků při radiologickém vyšetření. Klinická diagnóza je plně dostačující u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním ve špatném výkonnostním stavu, kdy je zřejmé, že žádná protinádorová léčba by nezlepšila kvalitu života ani nevedla k prodloužení přežití. Histologická verifikace umožní odlišit některé benigní patologie, které mohou imponovat jako metastatické postižení (např. plicní sarkoidóza, jaterní hemangiomy, benigní lymfadenopatie). V případě generalizovaného onemocnění by měl být k biopsii volen co nejméně invazivní přístup. Odebraná tkáň musí být dostatečně reprezentativní s vitálními nádorovými buňkami a musí jí být dostatečný objem. Obecně vždy dáváme přednost histologickému vyšetření tkáně před cytologickým vyšetřením jednotlivých buněk. Cytologické vyšetření je ale např. základem screeningového vyšetření stěru z děložního hrdla, abraze sliznice bronchů při bronchoskopii, tenkojehlové biopsie pankreatu při endosonografickém vyšetření nebo vyšetření výpotků k průkazu malignity.

Stručně zmíníme základy klasifikace nádorů.

Klasifikace nádorů

Současná histogenetická klasifikace nádorů rozeznává tyto skupiny:

- 1) Epitelové**, odvozené od epiteliálních buněk. Jde o nádory nejčastější.
- 2) Mezenchymové**, vznikající z buněk pojivových tkání – vazivových, chrupavčitých, cévních, kostních apod.
- 3) Hematopoetické** nádory, tj. lymfomy, leukémie, myeloproliferativní a myelodysplastická onemocnění a nádory z histiocytárních a dendritických buněk.
- 4) Neuroektodermální** nádory se odvozují od struktur derivovaných z *crista neuralis*: patří sem tumory z gangliových i gliálních buněk CNS, z periferních nervů, paraganglií a melanocytárních nádory.

5) Germinální nádory vznikají z teoreticky totipotentní buňky zárodečné, schopné diferencovat se v nádory podobné různým vývojovým stádiím jakékoliv lidské tkáně somatické (teratomy, embryonální karcinom, seminom) nebo extrasomatické (nádor ze žloutkového váčku, choriokarcinom).

6) Smíšené nádory jsou vytrvale uváděné jako samostatná skupina, přestože dnes jde spíše o matoucí kategorii. Původní představa o kolizním a synchronním vzniku dvou nebo více nádorových populací, které rostou společně v rámci jedné tumorózní masy, je prakticky opuštěna. Ve většině případů se jedná o monoklonální nádor, kde vzniká více diferenciačních linií s příslušným morfologickým obrazem. Sem patří například shora zmiňované teratomy a dále nádory tradičně nazývané karcinosarkomy (jde ve skutečnosti o karcinomy s parciální sarkomatoidní diferenciací – část nádoru morfologicky odpovídá karcinomu, část má mikroskopický vzhled sarkomu). Na druhé straně se do kategorie smíšených nádorů řadí léze, v nichž pouze jedna komponenta je klonálním nádorem, zatímco druhá je nenádorovou tkání, „pasivně vtaženou“ do nádorového procesu. Typickým příkladem je mamární fibroadenom, kde neoplázie je pouze stromální komponenta.

7) Konečně rozeznáváme několik tumorů **nezařaditelných** do předešlých kategorií, jako je mezoteliom, gestační choriokarcinom či nádory ze zbytků chorda dorsalis (chordom).

WHO klasifikace maligních chorob

WHO podporovaná organizací UICC pracuje na tvorbě mezinárodních histologických klasifikací pod názvem International Histological Classification of Tumors, knihy klasifikace jsou vydávány podle orgánového systému a celosvětově jsou známy jako „modrá knížka“. Vznik nové nozologické jednotky je podmíněn naplněním vícero kritérií: nádor musí mít nejen unikátní histologický obraz. Musí mít též charakteristické změny genetické a typický obraz klinický, přičemž hledisko genetické má stále vyšší váhu.

Rozdělení nádorů podle biologické povahy

Podle chování k hostitelskému organizmu dělíme nádory na maligní a benigní. Určení, zda je nádor benigní či maligní, se provádí podle čtyř hlavních charakteristik: podle diferenciaci nádorových buněk, podle rychlosti růstu nádoru, podle chování k okolním tkáním a podle schopnosti zakládat dceřiná ložiska (metastázy). Benigní nádory jsou dobře diferencované (podobné výchozím buňkám), rostou pomalu, ohraničeně a netvoří metastázy. U maligních nádorů je tomu (s četnými výjimkami) naopak. Pro tumory, které nelze podle histologického obrazu jednoznačně zařadit do těchto dvou kategorií, používáme označení potenciálně maligní/semimaligní. Jako příklad těchto potenciálně maligních tumorů může sloužit feochromocytom či některé hraniční léze melanocytární. Důkazem maligního chování je u nich až vznik metastáz.

Odhad stupně malignity nádorů

V rámci jedné nádorové jednotky obvykle existuje široké spektrum biologického chování od velmi příznivých po vysoce agresivní. V současnosti jsou vypracovány a ověřeny systémy pro určení stupně malignity (gradingu) na podkladě histologických znaků. Grading je nejčastěji třístupňový (sarkomy, karcinomy prsu, kolorektální karcinomy), může být i čtyřstupňový (karcinomy ledviny) nebo více stupňový (karcinomy prostaty). Stále častěji se začíná uplatňovat dělení dvoustupňové na nádory „low grade“ a „high grade“ (ovariální karcinomy).

Molekulární klasifikace nádorů

Třídění nádorů podle určitých genetických změn je obsaženo již v samotném principu současné klasifikace nádorů. Klasifikace lymfomů je příkladem. Nádor z lymfocytů, jehož buňky mají gen cyklinu D1 translokován na gen pro těžký řetězec imunoglobulinů, z definice tvoří jednotku „mantle cell lymphoma“.

Tento přístup je v současnosti rozšířen o další pohled: snažíme se v rámci daných nozologických jednotek rozpoznat podskupiny, charakterizované přítomností určitých genetických změn. Příkladem je kolorektální adenokarcinom, který se dělí podle mutačního stavu onkogenů RAS, což má přímý dopad na léčbu inhibitory EGFR (mutace RAS predikuje rezistenci k terapii).

Molekulární markery užívané v patologii je možné podle jejich využití rozdělit do 3 hlavních skupin:

- 1) Diagnostické – jejich výskyt je těsně spojen s určitou diagnózou a průkaz významně přispívá ke stanovení správné diagnózy.
- 2) Prognostické – jsou spojovány s přežitím pacientů.
- 3) Prediktivní – předpovídají odpověď onemocnění na určitý druh terapie.

Diagnostické molekulární markery

Metoda imunohistochemie (IHC) má zcela zásadní místo v onkologické histopatologické diagnostice a bez ní by nebylo možné správně diagnostikovat většinu nádorů měkkých tkání, lymfomů a mnohých dalších. Využíváme **liniově specifické znaky, které** poskytují informaci o příslušnosti k histogenetické rodině nádorů, např. pozitivita cytokeratinů je charakteristická pro epitelové nádory. Uplatnění těchto znaků v diagnostice je zejména v případech nízce diferencovaných neoplázií, kde histomorfologie neumožňuje liniové zařazení. Expres **tkáňově specifických znaků** je typická pro určité tkáně a jejich nádorové deriváty. Příkladem může být cytokeratin 20, který je charakteristický pro kolorektální adenokarcinomy, uroteliální karcinom a karcinom z Merkelových buněk, variabilně je exprimován v tumorech žaludku a pankreatobiliárního traktu. Využití je opět v bližší klasifikaci nádorů v rámci dané skupiny či lokalizace a při určování nádorů neznámého prima. **Nádorově specifické antigeny** se často

překrývají s tzv. nádorovými markery detekovanými v séru. Jde o molekuly, jejichž aberantní exprese je znakem nádorového bujení. Jako příklad slouží alfa fetoprotein (AFP), který lze prokázat u germinálních tumorů a hepatocelulárního karcinomu. **Antigeny svázané s buněčným cyklem a regulací apoptózy** - Rb protein, cykliny, cyklin-dependentní kinázy a jejich inhibitory, proteiny ze skupiny bcl-2/bax, kaspázy atd. jsou typickými proteiny, jejichž exprese je významně změněna v průběhu nádorové transformace, ať již v pozitivním či negativním smyslu. Jejich praktická diagnostická aplikace je omezená, využití má například protein p16. Ztráta exprese p16 odlišuje melanomy od jejich benigních protějšků – melanocytárních névů.

Antigeny, jejichž exprese je změněna v přímé souvislosti s klíčovou genetickou událostí v procesu nádorové transformace: jde zejména o změny v důsledku chromozomálních translokací, specifických pro konkrétní typ nádoru. Jako příklad může sloužit nadměrná exprese anti-apoptického proteinu bcl-2 u folikulárního lymfomu či pro-proliferačního proteinu cyklin D1 u lymfomu z buněk pláště. V obou případech jde o přímý následek onkogenní události, v tomto případě chromozomální translokace postihující gen pro těžký řetězec imunoglobulinu a příslušný gen kódující bcl-2 resp. cyklin D1. Chromozomální translokace, charakteristické pro lymfomy a nádory měkkých tkání, lze samozřejmě detekovat přímo na úrovni nukleových kyselin, a to zejména pomocí interfázové fluorescenční *in situ* hybridizace, případně reverzně transkriptázové PCR. Tato vyšetření jsou běžně prováděna pro účely potvrzení histologicky stanovené diagnózy, jako pomocná v diferenciální diagnostice příbuzných jednotek (např. lymfomy, karcinomy ledvin či některé sarkomy) či slouží ke sledování minimální reziduální choroby.

Markery ve vztahu k imunoterapii

Imunitní systém je jemně balancovaný mechanismus, který je zaměřený na eliminaci cizorodých patogenů, na druhou stranu musí přesně identifikovat struktury vlastního organismu, aby nedocházelo k autoimunitnímu poškození vlastních tkání. Správné fungování imunitního systému je řízeno mnoha stimulačními a inhibičními signály. Imunitní systém významným způsobem ovlivňuje také růst nádorů. Pokud jsou nádorové buňky imunitním systémem rozpoznány, mohou být zničeny. Nádor ale může kontrole imunitního systému různými mechanismy uniknout a to buď proto, že není systémem rozpoznán, nebo sám vyvolává imunosupresivní reakci, která brání aktivaci imunitní odpovědi. Jedním z významných mechanismů úniku imunitnímu dohledu je vypnutí T lymfocytů aktivací některého z kontrolních bodů imunitní reakce (immune checkpoints). V současné době má největší klinický význam imunomodulační receptor PD-1 (programmed death-1), který se nachází na aktivovaných cytotoxických T lymfocytech. Pokud se na něj naváže ligand PD-L1, který exprimují nádorové buňky, dochází k inhibici protinádorové buněčné odpovědi T

lymfocytů. Bylo vyvinuto několik monoklonálních protilátek, které dokáží blokovat interakci mezi PD-1 na T lymfocytech a PD-L1 na nádorových buňkách a tím dokáží znovu aktivovat, odbrzdit zablokovanou protinádorovou reakci T lymfocytů v nádorové tkáni. Účinnost imunoterapie je u některých nádorů závislá na **expresi PD-L1** (např. pembrolizumab pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic), v jiných případech tato závislost prokázána nebyla (např. nivolumab pro léčbu renálního karcinomu nebo nemalobuněčného karcinomu plic).

Prognostické molekulární markery

Z molekulárních markerů prognózy se uplatňují znaky spojené s invazivitou a metastazováním jako je exprese metaloproteináz, sekrece proangiogenních působků či známky epitelomesenchymální tranzice. Též zastoupení nádorových kmenových buněk v populaci je prognostickým znakem. **Genové expresní profily** umožňují podrobnější molekulární klasifikaci nádorů, které se na úrovni histopatologie i imunofenotypu mohou jevit jako homogenní skupina. Takové skupiny (např. tzv. triple negativní karcinom prsu - TNBC) se při zkoumání genových expresních profilů rozpadají na několik podskupin s odlišnou prognózou a též potenciálně odlišnou terapií. **Proliferační aktivita** je obecně platným prognostickým znakem. Počítání detekovaných mitóz na jednotku plochy mikroskopického preparátu nádoru je zásadní např. pro klasifikace neuroendokrinních tumorů nebo prognostické skórování GISTů. Proliferační markery jsou molekuly těsně svázané s určitou fází buněčného cyklu. Jejich exprese ukazuje podíl buněk v dané populaci, které se nacházejí právě v této fázi buněčného cyklu. Proliferační markery jsou typicky používány jako ukazatelé rychlosti růstu nádoru a nepřímo jako ukazatele jeho agresivity. Nejvíce používaným markerem buněčného dělení je protein označovaný jako Ki-67. Stanovení indexu Ki-67 je dnes rutinním povinným vyšetřením u karcinomů prsu, je nezbytné pro stanovení gradingu neuroendokrinních tumorů či některých mozkových nádorů.

Prediktivní molekulární markery

Jsou znaky, jejichž přítomnost předpovídá účinnost cílené léčby u daného nádoru. V zásadě jde o dvě modelové situace – 1) pozitivní predikce, tedy průkaz cílové struktury pro léčivo (např. overexprese Her-2 proteinu u karcinomů prsu nebo mutovaná forma BRAF proteinu u melanomu) nebo jde o 2) negativní predikci – tedy průkaz, že lék nepřinese efekt (např. průkaz mutace v genech RAS rodiny je spojen s neúčinností inhibitorů EGFR u kolorektálního karcinomu).

<https://atlases.muni.cz/cz/index.html>

<http://ocw.tufts.edu/Course/51/Lecturenotes>

<http://library.med.utah.edu/WebPath/ORGAN.html>

Nádorové markery

Nádorové markery jsou substance přítomné v nádoru a mohou z něj být uvolňovány, nebo marker produkuje hostitel, jako reakci na přítomnost nádoru. Detekce markerů v nádorové tkáni je důležitá pro přesnou diagnostiku nádoru. Detekce solubilních nádorových markerů a sledování jejich hladin v tělních tekutinách se využívá pro diagnostiku přítomnosti a dynamiky růstu nádoru. Vyšetření markerů obvykle doplňuje další diagnostické metody a většinou to není vhodná metoda k preventivnímu screeningovému vyšetření, pokud není přímé podezření na nádorové onemocnění. Výjimkou je vyšetření prostatického specifického antigenu, který může být ve screeningu karcinomu prostaty využíván.

Markery využíváme běžně v diferenciální diagnostice u symptomatického pacienta, ke sledování efektu protinádorové léčby a k detekci návratu choroby, kdy vzestup markerů je často první znamení relapsu onemocnění. Je třeba brát v úvahu, že elevace markerů může mít také nenádorovou příčinu. Na druhou stranu nádor nemusí marker uvolňovat a výsledek je pak falešně negativní.

Aktuální informace o nádorových markerech lze najít na stránkách www.cskb.cz, (<http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2014/2014-1/KBM-2014-1-Dopor-TM-22.pdf>).

Tabulka 1 Vybrané nádorové markery

Marker	Typické malignity	Vybrané nemaligní příčiny zvýšení hladin markerů
Karcinomembryonální antigen, CEA	Kolorektální karcinom a další nádory trávicího traktu, karcinom prsu	Zánětlivé choroby jater, renální selhání, pankreatitida, Crohnova nemoc, ulcerosní kolitida, kuřáctví
Ca 19-9	Karcinom pankreatu, nádory tlustého střeva	Pankreatitida akutní i chronická, cirhóza jater, nemoci žlučových cest, renální selhání
Ca 72-4	Karcinom, žaludku, jícnu	Benigní nádory prsu, CHOPN, léčba nesteroidními antiflogistiky, kortokosteroidy

Alfa-fetoprotein, AFP	Hepatocelulární karcinom, germinální nádory, nádory varlat	Jaterní cirhóza, hepatitidy, zánětlivá onemocnění plic, ledvin, GIT, autoimunitní onemocnění
Ca 15-3	Karcinom prsu	Jaterní cirhóza, benigní nádory prsu, plicní infekce, ovariální cysta
Lidský choriogonadotropin, HCG	Nádory varlat, germinální nádory	Gravidita, renální selhání, autoimunitní onemocnění
Prostatický specifický antigen, PSA	Karcinom prostaty	Benigní hyperplázie prostaty, záněty prostaty, mechanické dráždění prostaty
Chromogranin A	Neuroendokrinní nádory	Inhibitory protonové pumpy, chronická gastritida,
CYFRA 21-1	Nemalobuněčný karcinom plic	Jaterní cirhóza, systémové kožní onemocnění, ovariální cysta, zánětlivé onemocnění, výpotky
Ca 125	Karcinom vaječníku	Výpotky, ovariální cysty, nemoci jater, žlučníku, pankreatu plicní infekce, CHOPN.
HE4	Karcinom vaječníku	Nefropatie, výpotky, jaterní onemocnění
Beta 2 mikroglobulin	Mnohočetný myelom, non-hodgkinské lymfomy, chronické lymfocytární leukémie	Nefropatie, jaterní onemocnění, chronické záněty

Některé další markery a odpovídající nádor zmíníme jen stručně:

Kalcitonin - medulární karcinom štítné žlázy

Tyreoglobulin - diferencované karcinomy štítné žlázy

Neuron-specifická enoláza (NSE) – malobuněčný karcinom plic, neuroendokrinní karcinom, neuroblastomy

Laktát dehydrogenáza (LDH) – nespecifický marker s prognostickým významem u maligního melanomu, malobuněčného karcinomu plic, lymfomů, neuroblastomu a dalších nádorů.

Onkologická diagnostika: staging, zobrazovací metody, prognostické a prediktivní faktory

J. Tomášek

Po průkazu nádorového onemocnění je dalším krokem přesné stanovení jeho pokročilosti, určení klinického stadia (staging). Přesné stanovení rozsahu nádorového postižení má význam prognostický a je předpokladem pro naplánování optimálního léčebného postupu, který se v různých stádiích nemoci může zásadně lišit. Standardizovaný systém klasifikace nádorů usnadňuje komunikaci mezi lékaři a umožňuje stanovit léčebné postupy pro jednotlivá klinická stadia a také hodnotit výsledky léčby.

TNM klasifikace

V onkologii se používá několik stagingových systémů. Nejrozšířenější je systém TNM (Tumor, Node, Metastasis), který vydává International Union Against Cancer (UICC) a který pokrývá většinu solidních nádorů. TNM klasifikace hodnotí 3 kategorie rozsahu nádoru: lokální pokročilost nádoru (T), postižení regionálních uzlin (N) a přítomnost vzdálených metastáz (M). Zjednodušený princip TNM klasifikace je shrnut v tabulce 1.

Tabulka č. 2: Princip TNM klasifikace

T	X	Primární nádor nelze hodnotit
	0	Bez známek primárního nádoru
	is	Karcinom in situ
	1-4	Zvětšující se velikost a/nebo místní rozsah primárního nádoru
N	X	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
	0	Regionální mízní uzliny bez metastáz
	1-3	Zvětšující se postižení regionálních mízních uzlin, může být dále přesněji děleno písmeny, např. N1a, N1b, N1c
M	X	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
	0	Bez vzdálených metastáz
	1	Vzdálené metastázy

Pro každou lokalizaci existují dvě klasifikace:

Klinická klasifikace, cTNM využívá nálezy získané klinickým vyšetřením, zobrazovacími metodami, endoskopií, ale i chirurgickou explorací.

Patologická klasifikace, pTNM je pooperační histopatologická klasifikace po resekci primárního nádoru a pro její stanovení je nutná skoro vždy resekce primárního nádoru a regionálních uzlin.

Po stanovení kategorií TNM je možné nádor zařadit do klinického stadia I-IV. Jedno klinické stadium může zahrnovat více jednotlivých kombinací TNM, které ale mají stejnou prognózu a také jsou pro léčbu používány stejné postupy. Například u kolorektálního karcinomu zařazujeme nádory T1,T2 N1 M0 a nádory T1 N2a M0 do klinického stadia IIIA.

Vybrané symboly používané v rámci TNM klasifikace:

y: klasifikace byla provedena po proběhlé léčbě, například resekce po předchozí radioterapii (příklad: ypT3)

r: recidivující nádor po předchozím období bez zn. nemoci

V jednotlivých případech jsou do systému zahrnuty také další parametry. Například pro TNM klasifikaci nádorů varlat je důležitá hladina nádorových markerů LD, hCG, AFP.

Klasifikace reziduálního nádoru: R - klasifikace

Přítomnost či nepřítomnost nádoru po léčbě se hodnotí symbolem R, odráží výsledek léčby a ovlivňuje další terapeutický postup.

RX : přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit

R0 : bez reziduálního nádoru

R1: mikroskopicky prokázaný reziduální nádor

R2: makroskopicky patrný reziduální nádor

Další klasifikační systémy rozsahu onemocnění:

Pro gynekologické malignity (vulva, děložní hrdlo, endometrium je kromě TNM používán systém FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics). Klasifikace podle Clarka a Breslowa se používá ke klasifikaci maligního melanomu.

Ke klasifikaci klinického stadia lymfomů se používá klasifikace z Ann Arbor.

Klasifikace výkonnostního stavu pacienta

Zásadním faktorem, který určuje prognózu a možnosti protinádorové léčby u konkrétního pacienta je jeho **výkonnostní stav**, který lze popsat různými klasifikacemi: Karnofsky index, performance status (WHO nebo ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group).

Zobrazovací metody

Základní metodou stagingových vyšetření jsou zobrazovací metody. Obecně je můžeme rozdělit na strukturální a funkční. V diagnostických algoritmech jednotlivých nádorů jsou doporučená zobrazovací vyšetření a jejich kombinace uvedeny. Nejběžněji používané metody strukturálního zobrazení jsou CT, RTG a MRI, ale třeba také mamografie. Výčet všech běžných radiologických metod a jejich indikací je mimo rámec tohoto textu. Cílem vyšetření je v případě solidních nádorů detekovat primární nádor, metastázy v regionálních mízních uzlinách a vzdálené metastázy. Důležitý je tvar, velikost, vztah k okolním tkáním, ale také charakter vlastní nádorové tkáně, například její vaskularizace, přítomnost nekróz, cystický charakter. Senzitivitu vyšetření zvyšuje podání kontrastní látky, v případě běžného CT břicha a pánve je kontrast podáván předem perorálně a během vyšetření intravenózně. Samotné ultrazvukové vyšetření břicha je jako samostatná stagingová metoda obvykle méně vhodné, je to metoda velmi závislá na zkušenosti vyšetřujícího lékaře a na přístrojovém vybavení. V případě UZ vyšetření jater zvyšuje senzitivitu a specifitu pro detekci primárních a sekundárních nádorů podání kontrastní látky. Endosonografické vyšetření má význam např. pro diagnostiku lokálního rozsahu nádorů jícnu, žaludku, slinivky břišní nebo nádorů konečníku.

Funkční zobrazení

Metody nukleární medicíny umožňují zobrazení viabilních nádorových ložisek po i. v. aplikaci radiofarmaka. Radiofarmakum je vázáno na nosič a je vychytáváno ve vyšetřovaných orgánech, které se na přechodnou dobu stávají zdrojem záření. Toto záření je pak detekováno externím detektorem, (scintigrafická SPECT nebo PET kamera). Přehled metod nukleární medicíny využívaných v onkologii je mimo rozsah tohoto textu. Běžně se využívá scintigrafie skeletu k detekci kostních metastáz různých nádorů. Metastázu lze takto detekovat o řadu měsíců dříve, než jsou patrné strukturální změny například na RTG. Pozitronová emisní tomografie (PET) umožňuje detekovat viabilní nádorová ložiska, i když strukturální změny nejsou patrné nebo jednoznačné. PET má své místo také v diferenciaci maligních a benigních lézí. Hybridní přístroje (PET/CT) umožní maligní ložisko detekovat a zároveň přesně lokalizovat. Specifické metody nukleární medicíny využívají radiofarmak, která jsou vychytávána konkrétními nádory. Příkladem jsou metajodbenzylguanidin (MIBG), což je strukturální analog noradrenalinu a využívá se k detekci feochromocytomů, paragangliomů a neuroblastomů, octreoscan je analog somatostatinu využíváný k diagnostice neuroendokrinních nádorů.

Pro praxi je zásadní používat u všech zobrazovacích metod standardizované vyšetřovací postupy a diagnostické protokoly. Důležitá je komunikace mezi klinikem, radiodiagnostikem

nebo lékařem nukleární medicíny, elementárním předpokladem je dobře vyplněná žádanka k vyšetření, která dobře popisuje klinickou situaci a pokládá jasnou otázku.

Hodnocení odpovědi nádoru na podávanou onkologickou léčbu

Pro hodnocení účinnosti protinádorové léčby byla vyvinuta pravidla, která umožňují jednotné hodnocení léčebné odpovědi. U solidních nádorů jsou používána kritéria RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Tato kritéria byla vyvinuta pro potřebu klinických studií, ale využívána jsou částečně také v běžné praxi. Jejich využití v běžné praxi bude pravděpodobně stále běžnější. Při hodnocení se vychází většinou z CT, případně MRI vyšetření. Při vstupním vyšetření před léčbou je nutné identifikovat všechny metastázy v těle pacienta, z nich si pak vybereme takzvané cílové léze, což jsou 2 metastázy v orgánu a celkem 5 metastáz v těle. Ostatní jsou necílové léze. Cílové léze jsou přesně změřeny v nejdelším rozměru a proveden součet těchto rozměrů. Ostatní metastázy, které nebyly vybrány jako cílové, tvoří společně s tzv. neměřitelnými metastázami (např. pleurální výpotek) tzv. necílové léze. Tyto neměříme, ale sledujeme v průběhu léčby pouze jejich přítomnost, vymizení nebo velmi hrubou progresi. Zhodnocením cílových a necílových lézí dojdeme k celkové léčebné odpovědi, která může být: kompletní remise (CR), parciální remise (PR), stabilizace nemoci (SD), progresse nemoci (PD).

Pokud chceme používat RECIST kritéria v běžné praxi, je nutná těsná spolupráce mezi klinikem a radiodiagnostikem. Radiodiagnostik například musí vědět, které vyšetření je bráno jako vstupní, musí sledovat a měřit stále stejné cílové léze, CT vyšetření musí být prováděno stále podle stejného protokolu.

Prognostické a prediktivní faktory

Prognostické faktory jsou klinické nebo biologické charakteristiky, které poskytují informaci o pravděpodobném přirozeném průběhu onemocnění u neléčeného jedince. Prognostické faktory například pomáhají poznat pacienty s vysokým rizikem relapsu nádorového onemocnění a ti mohou být kandidáty pro adjuvantní terapii s cílem toto riziko snížit. Příkladem negativního prognostického faktoru je například počet postižených regionálních uzlin u karcinomu prsu nebo kolorektálního karcinomu, s horší prognózou bývá spojena také větší velikost nádoru, jeho horší diferenciaci nebo přítomnost lymfovaskulární invaze. Prognostické faktory tedy definují prognózu pacienta, naopak prediktivní faktory jsou klinické nebo biologické charakteristiky, které poskytují informaci o pravděpodobnosti účinnosti konkrétní léčby na nádor. Některé faktory mohou mít jak prognostický, tak prediktivní význam. Například pozitivita hormonálních receptorů u karcinomu prsu je spojena s lepší prognózou a zároveň predikuje vyšší pravděpodobnost účinnosti hormonální léčby. Molekulární prediktivní faktory mohou mít obecně pozitivní nebo negativní význam. Při pozitivní predikci je prokázána cílová struktura pro dané léčivo, příkladem může být průkaz overexpresie HER-2 proteinu u

karcinomu prsu, což predikuje účinnost trastuzumabu. Průkaz negativního prediktivního faktoru znamená, že lék nepřinese efekt a nemá význam ho používat. Příkladem negativního predikčního významu je průkaz mutace v rodině onkogenů *RAS* u kolorektálního karcinomu. Mutované onkogeny *RAS* vedou k aktivaci signální dráhy nezávislé na vazbě ligandu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a léčba inhibitory EGFR proto není účinná. Pro imunoterapii monoklonálními protilátkami, které blokují interakci mezi PD-1 na T lymfocytech a PD-L1 na nádorových buňkách je pro některé léky prediktivním markerem exprese PD-L1 (např. pembrolizumab pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic), u jiných léků a nádorů exprese PD-L1 prediktivní význam nemá (např. nivolumab pro léčbu renálního karcinomu nebo nemalobuněčného karcinomu plic).

Konkrétní prediktivní molekulární znaky se detekují různými metodami (proteiny imunohistochemicky, chromozomální přestavby či genové amplifikace in situ hybridizací, mutace sekvenováním...), někdy se tyto metody vhodně kombinují.

Užitečné odkazy:

TNM klasifikace je dostupná na webových stránkách ÚZIS: <http://www.uzis.cz/publikace/tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru-7-vydani-original-2011>

RECIST kritéria jsou dostupná na webových stránkách RECIST Working Group <http://www.eortc.org/recist/>

Základní principy onkologické léčby a hodnocení léčebné odpovědi

P. Grell

Cílem onkologické terapie je dosažení dlouhodobé kompletní remise (bez makroskopických známek onemocnění). Ne vždy je to ale možné. U pacientů v pokročilých klinických stádiích nebo u polymorbidních pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit radikální onkologickou léčbu, je cílem prodloužení života pacienta a současně snaha o zachování nebo zlepšení kvality života.

Základní dělení onkologické léčby

Onkologickou léčbu obvykle dělíme na protinádorovou léčbu a péči podpůrnou.

Protinádorová léčba je léčba zaměřená na odstranění nádoru, jeho zmenšení, zpomalení nebo zastavení jeho růstu. Protinádorová terapie se skládá z několika léčebných modalit, které se mohou vzájemně kombinovat: chirurgická léčba, radioterapie a systémová terapie. Obecně se dá říct, že ve velice časných stádiích nemoci jsou pacienti vyléčeni pouze samotným chirurgickým výkonem – ten je základem léčby naprosté většiny solidních nádorů a bez resekce nádoru nedosáhneme vyléčení. U pokročilejších stadií je nutná kombinace několika modalit (např. operace a následná chemoterapie, radioterapie, hormonoterapie a imunoterapie).

Podpůrná onkologická péče je zaměřena na řešení problémů souvisejících s nádorem (dušnost, bolest, výživa, psychologická podpora atd.) nebo na řešení nežádoucích účinků samotné protinádorové léčby (léčba nevolnosti a zvracení, management hematologické toxicity, infekčních komplikací atd.). Komplexní podpůrné péči v situaci pokročilého onemocnění se říká paliativní péče.

Z hlediska léčebného záměru a postavení dané léčebné modality v rámci komplexního léčebného plánu se setkáváme s následujícími termíny:

Kurativní protinádorová terapie: jedná se o léčbu, která má za cíl zcela vyléčit onkologické onemocnění. Příkladem jsou chirurgické výkony u časných stadií nemoci, například u karcinomu tlustého střeva bez postižení lymfatických uzlin. Kurativní léčbou je i chemoterapie u velice senzitivních nádorů (např. testikulární nádory), chemoterapie u hematologických malignit, radioterapie u nádorů prostaty nebo konkomitantní (souběžná) chemoradioterapie u nádorů hlavy a krku nebo karcinomu děložního hrdla.

Nekurativní (paliativní) protinádorová terapie: je souhrnné označení pro různé modalitě protinádorové léčby, které sice nemají potenciál pacienta zcela vyléčit (navodit dlouhodobou kompletní remisi), ale mohou nádor zmenšit, zpomalit jeho růst a přechodně zabránit jeho šíření. Podání paliativní protinádorové léčby může pacientovi získat řadu měsíců až několik let života „navíc“ (oproti čistě symptomatické péči). Zmenšení nádoru může pro pacienta znamenat zmírnění potíží, které nádor způsobuje (např. bolest nebo dušnost), prevenci některých závažných komplikací (např. střevní neprůchodnost nebo patologické fraktury kosti) a může tak vést ke zlepšení kvality života. Důležitým aspektem při rozhodování o podání paliativní systémové léčby jsou možné nežádoucí účinky této léčby. V kontextu paliativní léčby je vždy třeba velmi zvažovat přínosy pro pacienta a možná rizika. Při tomto rozhodování hraje samozřejmě velmi důležitou roli postoj a preference informovaného pacienta.

Adjuvantní terapie: je léčba, která následuje po chirurgickém výkonu. Koncepce adjuvantní terapie vychází z předpokladu, že i v případě malého lokalizovaného nádoru, se mohou z primárního nádoru uvolňovat nádorové buňky, které se dostávají do krevních a lymfatických cév a mohou tak dát vzniku mikrometastáz a následně makrometastáz. Cílem adjuvantní terapie je právě eradikace mikrometastáz a tím zabránění diseminace a relapsu onkologického onemocnění. Obvykle se adjuvantní terapie zahajuje u nádorů pokročilejších stadií, např. adjuvantní chemoterapie a radioterapie u karcinomu prsu s postižením uzlin, adjuvantní chemoterapie u nádorů tlustého střeva s postižením uzlin.

Neoadjuvantní terapie: je léčba aplikovaná před chirurgickým výkonem. Cílem této terapie je jednak podobně jako v případě adjuvance eradikace mikrometastáz a současně snaha o zmenšení nádoru, aby mohl být chirurgický výkon co nejméně rozsáhlý a mutilující. Typickým příkladem je neoadjuvantní chemoradioterapie u pokročilého karcinomu rekta nebo jícnu, nebo neoadjuvantní chemoterapie u karcinomu prsu. V ideálním případě je možné touto léčbou dosáhnout kompletní vymizení nádoru (patologem hodnoceno jako patologická kompletní odpověď, pCR).

Perioperační terapie: je léčba, která se aplikuje před i po operačním výkonu. Dá se říct, že je to spojení neoadjuvantní a adjuvantní terapie. Používá se např. u lokálně pokročilých nádorů žaludku.

Indukční terapie: cílem této léčby je iniciálně co nejvíc zmenšit (cytoredukce) nebo úplně eradikovat masu nádoru a následně se pokračuje v léčbě jiným typem chemoterapie nebo jinou modalitou léčby. Například indukční chemoterapie u hematologických malignit s cílem navodit remisi (vymizení) onemocnění. U solidních nádorů se používá méně, např. u lokálně velmi pokročilých nádorů hlavy a krku.

Konsolidační terapie (intenzifikační terapie): pokud se u hematologických malignit indukční terapií dosáhne remise onemocnění, pak následuje léčba konsolidační, která má za cíl zabránit návratu (relapsu) onemocnění.

Udržovací (maintenance) terapie: je aplikace chemoterapie v nízkých dávkách u pacientů, kteří dosáhli předchozí léčbou remise, s cílem prodloužení trvání remise onemocnění.

Linie léčby: pojem používaný v léčbě diseminovaného, nevléčitelného onemocnění. Představuje souhrn cyklů (sérií) stejného léčebného režimu systémové terapie, který je pacientovi aplikován až do doby, kdy daná léčba selže (progrese onemocnění) nebo toxicita terapie převyšuje benefit. Po selhání první linie léčby následuje druhá linie léčby, s použitím jiných léků. Po selhání této linie léčby následuje další linie léčby a tak dále. Obecně lze říci, že u každé další linie nekurativní (paliativní) systémové léčby klesá pravděpodobnost léčebné odpovědi. U většiny pacientů tak postupně docházíme k momentu, kdy byly všechny rozumné možnosti kauzálního ovlivnění nádoru protinádorovou léčbou vyčerpány. U pacienta v této situaci i nadále pokračuje léčba a to ve formě symptomatické paliativní péče.

Symptomatická léčba/péče: označuje léčebný přístup u pacienta, u kterého byly vyčerpány možnosti ovlivnit nádor jakoukoliv protinádorovou léčbou. Cílem je pečlivé hodnocení a mírnění symptomů, které nádorové onemocnění působí (např. bolest, dušnost, špatná výživa atd.). Pojem symptomatická péče se do značné míry překrývá s konceptem paliativní péče (Podrobněji viz kapitola Paliativní péče).

Hodnocení léčebné odpovědi

Abychom zjistili, zda je léčba u pacienta účinná, musíme v průběhu protinádorové léčby pravidelně provádět přehodnocování jejího efektu (tzv. restaging, přešetření). Pacient přibližně každé 3 měsíce během léčby absolvuje kontrolní vyšetření (UZ, RTG, CT, MR nebo PET vyšetření), které nám umožní srovnat dynamiku onemocnění a zhodnotit odpověď na léčbu. Existují kritéria, podle kterých hodnotíme tuto odpověď. V případě, že se nádor (nebo metastázy) zvětší o více než 20 % nebo se objeví nová léze, mluvíme o **progresi onemocnění (progressive disease – PD)** a je nutná změna léčby. V případě, že se nádor zmenší o 30 % a neobjeví se nová léze, mluvíme o **parciální odpovědi (partial response – PR)**. Pokud se nádor drží v rozhraní mezi PD a PR, hodnotíme odpověď jako **stabilizaci onemocnění (stable disease – SD)**. V řadě situací je i SD hodnocena jako velmi příznivý léčebný výsledek. Pokud všechny léze vymizí (což je u většiny diseminovaných solidních nádorů spíše raritní), hodnotíme efekt jako **kompletní odpověď (complete response – CR)**. V klinických studiích, ale v poslední době také stále více i v běžné klinické praxi, používáme tzv. RECIST kritéria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Při hodnocení se vychází většinou z CT, případně MR vyšetření. Při vstupním vyšetření před léčbou je nutné

identifikovat všechny metastázy v těle pacienta, z nich si pak zvolíme takzvané cílové léze, což jsou 2 metastázy v jednom orgánu a celkem 5 metastáz v těle. Cílové léze jsou přesně změřeny v nejdelším rozměru a je proveden součet těchto rozměrů. Ostatní metastázy, které nebyly vybrány jako cílové, tvoří společně s tzv. neměřitelnými metastázami (např. pleurální výpotek) tzv. necílové léze. Tyto neměříme, ale sledujeme v průběhu léčby pouze jejich přítomnost, vymizení nebo velmi hrubou progresi. Zhodnocením rozměrů cílových a necílových lézí v průběhu léčby a srovnáním s předchozím vyšetřením dojdeme k celkové léčebné odpovědi, která může být: kompletní remise (CR), parciální remise (PR), stabilizace nemoci (SD), progresse nemoci (PD). Pokud chceme používat RECIST kritéria v běžné praxi, je nutná těsná spolupráce mezi klinikem a radiodiagnostikem. Radiodiagnostik například musí vědět, které vyšetření je bráno jako vstupní, musí sledovat a měřit stále stejné cílové léze, CT vyšetření musí být prováděno stále podle stejného protokolu.

Volba optimálního léčebného plánu

Volba optimálního léčebného plánu a sekvence jednotlivých modalit protinádorové léčby závisí na řadě faktorů:

- Histologický typ nádoru a jeho lokalizace (např. nádor prsu, kolorektální karcinom...),
- stupeň diferenciacce a velikost proliferace nádoru (dobře diferencovaný, málo proliferující nádor nebo naopak nízkce diferencovaný, agresivní, rychle rostoucí nádor).
- Iniciální rozsah onemocnění, tzv. staging (lokalizované onemocnění nebo diseminovaný nádor).
- Senzitivita na danou terapii (existují velké rozdíly mezi nádory ve stupni chemosenzitivity, resp. radiosenzitivity).
- Prognostické a prediktivní faktory (např. volba hormonoterapie u nádorů s expresí hormonálních receptorů, cílená terapie např. u HER2 pozitivních nádorů). V posledních letech jsme svědky posunu od čistě morfologického hodnocení nádorů (dělení dle postiženého orgánu, histologická charakteristika) také k hodnocení zaměřenému na biologickou povahu nádoru posuzovanou na základě exprese různých proteinů (receptorů) nebo přítomnosti genetických změn (tzv. molekulární charakteristika). Tato různá biologie nádorů se odráží v rozdílné citlivosti k léčbě a odlišné prognóze nádorů vycházejících třeba i z toho samého orgánu (např. různé podtypy karcinomů prsu mají zcela odlišnou citlivost na terapii i prognózu).
- Faktory na straně pacienta: výkonnostní stav (performance status - PS), přidružená onemocnění (např. přítomnost srdečního selhávání, renální insuficience atd.) věk, osobní preference, sociální a duchovní faktory.

Sledování (dispenzarizace, follow-up)

Jedná se o souhrn vyšetření, které pacient v pravidelných intervalech absolvuje po ukončení kurativní léčby. Cílem je co nejdříve zjistit případný relaps (návrat) onemocnění, aby bylo možno nabídnout opětovnou možnost vyléčení. V rámci tohoto sledování se provádí odběry krve, kontrolní UZ, RTG, CT, MR, PET vyšetření, případně další specifické vyšetření dle typu nádoru (mamografie u karcinomu prsu, kolonoskopie u kolorektálního karcinomu). Sledování probíhá minimálně po dobu 5 let. Nejčastěji k relapsu dochází v prvních dvou letech od primární terapie, ale nejsou výjimkou relapsy po deseti, patnácti nebo i více letech.

Role doporučených léčebných postupů (guidelines)

Zvolit správnou léčbu pro konkrétního pacienta a jeho nádor nám pomáhají tzv. doporučené postupy (guidelines). Je to souhrn léčebných postupů založených na důkazech (dle výsledků klinických studií, tzv. „Evidence Based Medicine - EBM) pro jednotlivé typy nádorů a jejich různá stadia. Léčebná doporučení jsou vydávána mezinárodními onkologickými společnostmi a sdruženími (např. Evropskou společností pro klinickou onkologii ESMO nebo Americkou společností pro klinickou onkologii ASCO). Vzhledem k dynamickému pokroku v léčebných možnostech a přístupech jsou léčebná doporučení pravidelně aktualizována. V České republice jsou tyto doporučené léčebné postupy pro nejčastější typy solidních nádorů vydávány pod názvem Modrá kniha České onkologické společnosti (dostupné na www.linkos.cz).

Důležitou roli v rozhodování o léčbě mají multidisciplinární týmy. Jsou to týmy složené z několika odborníků, např. klinický onkolog, radiační onkolog, onkochirurg, radiolog, patolog a eventuálně další specialisti (neurolog, psycholog), kteří společně rozhodují o komplikovanějších nebo jinak složitých případech (například méně časté typy nádorů nebo případy, kdy je potřeba využít několik modalit v takovém sledu, aby byla léčba co nejúčinnější). Smyslem těchto týmů je zlepšit péči o pacienta s možností nabídnout veškerou nutnou komplexní terapii a její návaznost, soustředit náročnější léčbu do několika málo center, kde mají adekvátní zkušenost s danou léčbou a v neposlední řadě i edukovat jednotlivé členy týmu.

Klinické kazuistiky

Multimodální léčba karcinom prsu

67letá pacientka s nově diagnostikovaným karcinomem prsu, dle TNM klasifikace se jedná o T2 N1 M0, to znamená klinické stadium IIB. Histologicky se jedná o duktální karcinom, nízké diferencovaný G3, negativní exprese estrogenových a progesteronových receptorů, pozitivita HER2 (imunohistochemie pozitivní na 3+, prokázána také amplifikace HER2 genu). U pacientky by byla indikována operace (parciální mastektomie s disekcí axily). Vzhledem k velikosti nádoru a jeho biologii (jedná se o agresivní nádor) by byla indikována adjuvantní chemoterapie (4 série režim doxorubicin+cyklofosamid v intervalu 3 týdnů, následně aplikace paklitaxelu v týdenním režimu, celkem 12x, tedy aplikace chemoterapie celkově po dobu 24 týdnů). Po chemoterapii pacientka také absolvuje adjuvantní radioterapii na oblast prsu a lymfatických uzlin (5 týdnů). Vzhledem k HER2 pozitivitě je do adjuvantní terapie indikována také aplikace trastuzumabu, který se aplikuje v 3týdenním intervalu po dobu jednoho roku. Po této léčbě je pacientka sledována (follow-up).

Multimodální léčba kolorektálního karcinomu

Pacientovi ve věku 54 let je diagnostikovaný karcinom lichenální flexury, současně zjištěny 2 jaterní metastázy umístěné periferně. I když se jedná o diseminované onemocnění, bylo by možné provést resekci primárního nádoru ale i jaterních metastáz, což může výrazně zlepšit přežití pacientů (oproti případu kdy by pacient dostával pouze chemoterapii) a malé procento pacientů i vyléčit. Ví se na základě klinických studií, že v tomto případě je výhodné podat i chemoterapii. Proto pacient nejprve podstoupí chemoterapii (režimem FOLFOX v intervalu 14 dní) po dobu 3 měsíců, následně se provede resekce primárního nádoru i jaterních metastáz. Po operaci následuje další chemoterapie po dobu také 3 měsíců. Pacient je bez přítomnosti nádoru, a proto je dále pouze sledován. Nicméně onemocnění se po 2 letech vrací ve formě plicních a jaterních metastáz, tyto již nelze resekovat, proto se již jedná o nevléčitelné onemocnění. Pacient zahájí první linii léčby např. režimem FOLFOX, většinou v kombinaci s biologickou léčbou. Po selhání této první linie terapie (k progresi onemocnění dochází přibližně za dobu cca 10-12 měsíců) zahajujeme druhou linii léčby jiným režimem, např. režimem FOLFIRI (k progresi na druhé linii dochází časněji než u první linie, cca po 6 měsících). Po selhání dvou liniích léčby máme již omezené možnosti účinné léčby, která by zásadně prodloužila přežití pacienta, proto důsledně zvažujeme poměr přínosu a rizika terapie pro pacienta. Většinou se již soustředíme na udržení dobré kvality života pomocí vhodné symptomatické terapie.

Chirurgické postupy v onkologii

R. Šefr

Úvod

Chirurgická léčba solidních zhoubných nádorů představuje klíčový úkol operačních oborů zabývajících se onkologickou problematikou. Operace s radikálním odstraněním nádoru je ve většině případů nejúčinnější metodou kombinované protinádorové terapie a dává šanci na úplné vyléčení. U časných stádií onemocnění je pak často řešením jediným a definitivním, bez nutnosti další onkologické terapie.

Operační léčba zhoubných nádorů prošla v uplynulých třech dekádách bouřlivým rozvojem, který se dotkl jak operační techniky a postupů, tak především vybavení novými technologiemi (miniinvasivní přístupy včetně operování robotickým systémem da Vinci, radionavigovaná chirurgie, ablační metody destrukce nádorů a jiné). Význam operační léčby podpořila i častější detekce časnějších stádií nádorových onemocnění v důsledku úspěšných screeningových programů (karcinom prsu, kolorektální karcinom).

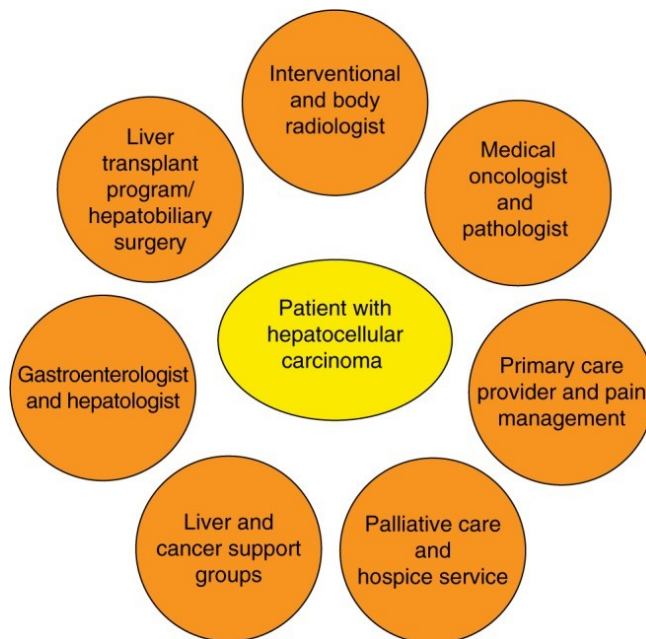


Robotický systém poslední generace – daVinci Xi Operační nasazení

Onkochirurgie je dnes celosvětově uznávaná, dynamicky se rozvíjející odborná specializace zaměřená na operační léčbu solidních zhoubných nádorů. Onkochirurg musí mít nejen dokonalou znalost chirurgické léčby včetně dostatečných zkušeností k její praktické realizaci, ale i přehled o diagnostických metodách, patologickém hodnocení a stádiu onemocnění, stejně jako o základních postupech terapie nechirurgické (chemoterapie, biologická léčba, hormonální terapie, imunoterapie, radioterapie). To vše se zaměřením diagnostických a léčebných metod na pacienta (patient specific) a zhoubné onemocnění (cancer specific). Výrazný pokrok lze pozorovat i v mezioborové spolupráci jednotlivých operačních oborů (např. chirurgie, gynekologie, urologie) a zejména v multidisciplinárním přístupu – spolupráci jednotlivých odborností (onkochirurg, klinický onkolog, radiační onkolog, radiodiagnostik, gastroenterolog, patolog, dermatolog aj. dle klinického zaměření komise) v multioborových

indikačních komisích, které hodnotí nálezy provedených vyšetření a následně navrhnou léčbu pacienta „šitou na míru“ (tailored therapy, personalizovaná medicína). Indikační komise zaměřené podle druhu nádoru (mammární, melanomová, digestivní, urologická, gynekologická apod.) jsou nedílnou součástí každého Komplexního onkologického centra (KOC), ale stále častěji i součástí rozhodovacích algoritmů v menších (okresních) nemocnicích.

Optimální složení multidisciplinární indikační komise může být variabilní podle druhu a lokalizace projednávaného onemocnění – viz schéma.



Příklad optimálního složení multidisciplinárního týmu u pacienta s tumorem jater

Hlavní role chirurgických oborů v onkologii

- Předoperační diagnostika a staging onemocnění
- Strategie a načasování operační léčby
- Lokoregionální terapie
- Chirurgická léčba se systémovým dopadem
- Pomocná metoda pro zajištění nechirurgické terapie nebo výživy
- Řešení komplikací onemocnění i léčby

Předoperační diagnostika a staging onemocnění

Podrobná a přesná diagnostika nádorového onemocnění je pro další plán komplexní léčby zcela zásadní. Součástí je stanovení pokročilosti a rozsahu nádoru (tzv. staging). Podílí se na ní obvykle řada spolupracujících oborů.

Neexistují univerzální diagnostické postupy zobrazovacích vyšetření pro všechna nádorová onemocnění z pohledu chirurga, např. pro karcinom jícnu je vhodné CT a endoskopický ultrazvuk (EUS), naproti tomu u karcinomu rekta je současným standardem vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Podobně u podezření na zhoubný nádor prsu jsou obvyklým vyšetřením ultrazvuk a mammografie.

Speciálním vyšetřením je pozitronová emisní tomografie (PET) nejčastěji v kombinaci s výpočetní tomografií (CT), která obvykle zpřesňuje a potvrzuje lokální nález a současně slouží k vyloučení diseminace nádorového onemocnění např. do lymfatických uzlin, mozku, plic, jater. Další vyšetření (např. scintigrafie kostí) indikovaná podle předpokládaného primárního nádoru (např. karcinom prsu, karcinom prostaty), poskytují informace o rozsahu nádorového onemocnění a zpřesňují tak staging.

Obecně jsou moderní zobrazovací vyšetření pro chirurga operujícího zhoubný nádor v dnešní době nezastupitelné. Poskytují důležité informace pro další směřování diagnostického procesu, ale i plánu operační intervence.

Pro další rozhodování v diagnostickém algoritmu je nutný odběr vzorků nádoru (biopsie) a histologické vyšetření získaných vzorků patologem. Biopsii lze provádět otevřenou operační metodou (excizní biopsie), perkutánní punkcí tenkou jehlou pod ultrazvukovou nebo CT navigací nebo biopsií odběrem při endoskopickém vyšetření (broncho, cysto, gastro, mediastino, kolono, torako + skopie).

Takto lze ve většině případů dosáhnout přesné předoperační zhodnocení nádorového ložiska a to jak z hlediska topografického, tedy jeho umístění a vztahu k okolí, vzdáleností od anatomických orientačních bodů a linií, tak z hlediska jeho složení a vlastností včetně agresivity růstu a mnoha dalších biologických charakteristik.

Onemocnění se následně klinicky klasifikuje systémem TNM (Tumor, Nodal metastases, distant Metastases) a jejich kombinací se stanoví stádium onemocnění (I-IV). Stádia jsou pro jednotlivá onemocnění přehledně uspořádána v tabulkách. I. stádium znamená včasný záchyt onemocnění, IV. stádium pak pokročilé diseminované onemocnění.

Přes pokroky v diagnostických postupech a vybavení moderní technikou zůstává pro operační obory nadále důležité a zásadní klinické vyšetření nemocného. Toto se týká jednak celkového stavu, kdy chirurg získá představu o kondici pacienta a jeho možnosti podstoupit operační výkon a také motivaci překonat nejen vlastní zákrok, ale i případné pooperační komplikace. Častým námětem diskuzí s pacientem je předpokládaný rozsah výkonu, jeho provedení (miniinvazivní nebo otevřené) i to, zda existuje stejně efektivní možnost nechirurgické léčby.

Nezbytné je vyšetření lokálního nálezu, pokud je přístupný běžnému klinickému vyšetření. V praxi se to týká např. vyšetření kůže, prsou, břicha a končetin. Operatér tak získá konkrétní představu o typu a rozsahu výkonu, kterou posuzuje v korelaci s ostatními vyšetřeními a stádiem nádoru. Typickým příkladem je karcinom rekta, zejména jeho aborální třetiny, který

bývá palpačně dosažitelný při vyšetření per rektum. Chirurg zhodnotí nejen jeho lokalizaci a vzdálenost od svěračů, ale také rozsah nádoru, jeho pohyblivost nebo fixaci vůči okolí a vytvoří si představu o možnosti (nebo nemožnosti) provést tzv. svěrač zachovný výkon. Svůj předběžný závěr pak sdělí pacientovi s tím, že v hraničních případech zpravidla padne definitivní rozhodnutí až během operačního výkonu. Podobně u karcinomu prsu bývá velmi podrobně zvažován rozsah operační intervence, její kosmetické dopady a v indikovaných případech možnosti jejich úpravy ve spolupráci s plastickým chirurgem s cílem dosáhnout co nejpříjemnějšího estetického efektu zákroku.

Strategie a načasování operační léčby

Největší zodpovědností onkochirurga je zvolit správný druh a rozsah chirurgického výkonu pro určitého pacienta s ohledem na typ, biologické chování a stádium nádorového onemocnění. Nutné je také přihlídnout k možnostem nechirurgické léčby aplikované předoperačně (neoadjuvantně) zejména u lokálně pokročilých nádorů. Nezbytným předpokladem jsou jak teoretické vědomosti, tak praktické zkušenosti a dovednosti nezbytné pro vlastní provedení operačního zákroku.

Velmi důležité je načasování léčby. Většina onkologicky nemocných je operována elektivně, to znamená plánovaně, po předchozí přípravě z hlediska chirurgického, interního a anesthesiologického. Kromě toho jsou případy, kdy pacient musí být operován akutně, bezodkladně. Nejčastěji se jedná o stavy označované jako náhlé příhody břišní (NPB). Jejich příčinou může být akutní krácení do volné dutiny břišní (méně časté) nebo lumen trávicí trubice (častější), perforace střeva nebo střevní neprůchodnost (nejčastější NPB u onkologických pacientů). Může se jednat také o krvácení extraabdominální. Tyto klinické situace mohou nastat jako průvodní jev zhoubného onemocnění nebo jako důsledek či komplikace léčby, ať již operační nebo léčby nechirurgické a je o nich pojednáno níže.

Operační léčba může být **radikální** - s kurativním záměrem, **profylaktická** nebo **paliativní**.

Cílem kurativní operace je dosažení tzv. **R0 resekce** (odstranění nádoru bezpečně ve zdravé tkáni). Status R0 musí být potvrzen histopatologickým vyšetřením odstraněné tkáně nebo orgánu. K jeho dosažení je nutné dodržet určitý bezpečnostní lem makroskopicky zdravé tkáně kolem nádoru. Velikost bezpečnostní zóny kolísá podle typu, stádia a lokalizace nádoru a vychází z dlouhodobých zkušeností potvrzených statistickými výsledky. Dosažení R0 resekce s lemem zdravé tkáně má zásadní význam pro prevenci lokální recidivy onemocnění.

Toho dosáhnout však není vždy možné z důvodu anatomické lokalizace léze (např. slinivka břišní) nebo případného zásadního vlivu na funkční (např. karcinom dolního rekta) nebo i kosmetický (karcinom prsu) výsledek operace. Opět záleží na typu nádoru, jeho agresivitě, předlčení a také předoperačním pohovoru s nemocným s respektem k vlastnímu rozhodnutí plně informovaného pacienta.

Přítomnost nádorových buněk v oblasti resekce, zjištěné mikroskopicky, bývá označována jako **R1 resekce**, makroskopicky evidentní přítomnost nádoru v oblasti resekce nebo protěti přímo nádorové tkáně se označuje jako **R2 resekce**.

Cílem **profylaktické operace** je odstranění tkáně nebo orgánu dříve než dojde ke konverzi v malignitu. Obvykle je operace indikována na základě molekulárně-genetického vyšetření v korelaci s klinickým nálezem a rozhodnutím pacienta. Příkladem jsou tzv. subkutánní mastektomie u BRCA 1 a 2 pozitivních pacientek, tyreoidektomie u MEN II syndromu nebo kolektomie u Lynchova syndromu.

Cílem **paliativního výkonu** je dosažení zlepšení stavu pacienta, zmírnění nebo úplné odstranění symptomů způsobených nádorem a tím zlepšení kvality života a obvykle také jeho prodloužení. Vlastní nádor je ponechán in situ nebo jenom zmenšen. Příkladem paliativní operační léčby je tzv. cytoreduktivní chirurgie, kdy se nádorová masa neodstraní kompletně např. u gynekologických nádorů a pacient se dále léčí nechirurgickým způsobem nebo obejití překážky v pasáži trávicí trubice tzv. by-passem, aby nebylo nutné pacientovi zakládat střevní vývod ať již k derivaci nebo pro výživu nemocného (např. gastro-enteroanastomóza nebo ileo-transverso-anastomóza). Mezi cytoreduktivní výkony patří i tzv. hypertermická intraperitoneální perfuze cytostatiky (HIPEC). Jejím principem je odstranění nádoru a nádorových deposit z dutiny břišní v maximální možné míře a následně její 30- 90 minutový proplach cytostatiky. Lokální účinek cytostatik je větší a je podporován zahřátím perfuzní tekutiny na přibližně 42°C. Metoda se osvědčila především u maligního mesoteliomu a pseudomyxomu peritonea, ale v současnosti se indikace významně rozšiřují (ovariální karcinom, kolorektální karcinom, karcinom žaludku a další).



Operační situace při hypertermické intraperitoneální perfuzi cytostatiky (HIPEC), v pozadí přístroj RAND zajišťující perfuzi.

Před operačním výkonem je každý pacient pečlivě interně vyšetřen a zhodnocen z hlediska anesthesiologického. V úvahu je třeba brát celkový stav pacienta, jeho komorbidity, rozsah plánovaného zákroku, jeho rizika a přínos pro pacienta. Na přípravě pacienta se často podílí další odbornosti z hlediska optimalizace výživy, psychického stavu, před založením střevního vývodu plánuje její lokalizaci speciálně vyškolená stomasestra. Je třeba také myslet na pooperační období a situaci po propuštění z nemocnice, zda bude pacient schopen se postarat o sebe např. s pomocí příbuzných nebo bude nutná další péče doma – zajišťují s předstihem sociální pracovníci.

Pacient je vždy před výkonem podrobně poučen a podepisuje „informovaný souhlas“ s plánovanou operační intervencí. Výjimkou z tohoto pravidla mohou být tzv. operace z „vitální indikace“, kdy případné prodlení může ohrozit pacienta na životě (např. náhlá příhoda břicha).

Lokoregionální terapie

Je doménou operačních oborů, úloha chirurgie je takto nejčastěji vnímána navenek. V obecné rovině představuje odstranění nádoru s odpovídající spádovou lymfatickou oblastí.

Vlastní technika resekčních výkonů pro zhoubný nádor se řídí především těmito doporučeními k zamezení rozsevu nádorových buněk během operace:

- preparace dostatečně daleko od nádoru (bezpečnostní lem),
- preparace ve správných anatomických vrstvách,
- vyvarovat se otevření nádoru nebo jeho obalu,
- včasná ligatura cévního zásobení nádoru,
- no touch technika,
- en bloc resekce s okolím (tzv. multiviscerální resekce u lokálně pokročilých nádorů),
- anatomicky orientovaná disekce regionálních (spádových) lymfatických uzlin nebo ověření stavu sentinelové (strážné) uzliny v indikovaných případech,
- respekt ke kvalitě života, funkčnímu nebo kosmetickému výsledku operace.

Všechna uvedená doporučení mohou být obtížně realizovatelná u pokročilých nádorů, reoperací nebo v anatomicky nepříznivé lokalizaci.

Nejčastější typy operačních výkonů pro nádorové onemocnění nebo metastázy

- excize – kožní nádory (basaliom, melanom),
- extirpace – ohraničené nádory z podkoží nebo retroperitonea (liposarkom),
- resekce – nádory plic, zažívacího traktu, parenchymatosní orgány,
- amputace – končetinové nádory (melanom, sarkom).

Nejčastější typy orgánově zaměřených výkonů pro primární zhoubný nádor

- kůže – excize +- (vložit symbol) sentinelová biopsie (u maligního melanomu),
- prsní žláza – parciální (vysvětlit), simplexní mastektomie (vysvětlit) +- (vložit symbol) biopsie sentinelové uzliny nebo disekce axilly, radikální mastektomie (vysvětlit),
- plíce – segmentální plicní resekce, lobektomie, pneumonektomie,
- zažívací trubice – resekce jícnu, resekce žaludku nebo totální gastrektomie, resekce tenkého nebo tlustého střeva, kolektomie, resekce rekta, abdominoperineální amputace rekta,
- játra – resekce jater anatomické, extraanatomické,
- slinivka břišní – pankreatoduodenektomie, levostranná pankreatektomie, totální pankreatektomie.

Nejčastější typy orgánově zaměřených výkonů pro sekundární zhoubný nádor

Chirurgie vzdálených metastáz je velmi častým operačním výkonem na specializovaných pracovištích. Týká se zejména jater a plic, spíše ojediněle např. mozku, žlučových cest, slinivky, tenkého střeva.

Nejčastějšími primárními nádory jsou kolorektální karcinom, gastrointestinální stromální nádory, karcinom ledviny, sarkomy měkkých tkání, maligní melanom. Spíše ojediněle se provádí resekce metastáz karcinomu prsu, žaludku, slinivky. Operační výkony na uvedených orgánech se nijak zásadně neliší od operace pro primární nádor.

Podmínkou kurativní operace je:

- primární nádor nebo jeho recidiva je odstraněn nebo je radikálně odstranitelný,
- je možné kompletní odstranění metastáz za únosné míry rizika pro pacienta,
- neexistují ekvivalentně účinné alternativy terapie,
- informovaný souhlas pacienta s navrhovaným postupem.

Chirurgická léčba se systémovým dopadem

Jedná se o situace, v klinické praxi nečetné, kdy operační zákrok může mít systémové důsledky pro celý organismus. Nejčastěji jde o odstranění některé žlázy s vnitřní sekrecí např. štítné žlázy, příštítných tělísek, slinivky břišní nebo nadledvin(y). Zpravidla je nutná příslušná substituční léčba.

Pomocná metoda pro zajištění nechirurgické terapie nebo výživy

Mezi důležité povinnosti chirurgů patří zajištění středně a dlouhodobého přístupu do centrálního žilního systému pro aplikaci protinádorové léčby zejména chemoterapie. Toto se nejčastěji děje implantací tzv. portů, což jsou komůrky z inertního materiálu operačně zavedené do podkoží s katetrem zavedeným do žilního systému. Léčivo se aplikuje přes kůži

do portu speciální jehlou. Alternativou jsou periferní cestou implantované centrální kanyly (PICC) nebo tzv. PICC porty, které jsou kombinací obou předchozích možností.

Méně často jsou porty využívány pro zajištění lokoregionální léčby. Příkladem je port zajišťující přístup do a. hepatica propria.



Intraarteriální port do a. hepatica



Aplikace léčiva speciální portovou jehlou

Chirurgové se nezdávka podílejí na přípravě pro některé speciální metody radioterapie peroperačním zavedením tzv. vodičů do „lůžka“ odstraněného nádoru (nejčastěji sarkomu) s následným ozářením. Metoda slouží ke snížení rizika lokální recidivy nádoru. Na odpovídajícím způsobem vybavených pracovištích může být radioterapie aplikována také přímo během operačního výkonu na „lůžko“ odstraněného tumoru nebo jeho recidivy se stejným cílem (např. karcinom pankreatu, rekta).

Důležitá je také role chirurgie při zajištění výživy pacientů, kteří nemohou přijímat potravu perorálně vůbec nebo pouze v nedostatečném množství a složení. Týká se to zejména nemocných v pokročilém stádiu onemocnění v situacích, kdy není možno zajistit dostatečný příjem jiným způsobem. Příkladem může být pokročilý nádor jícnu nebo žaludku, kdy se operačně zakládá výživná gastrostomie nebo jejunostomie. Indikace může být buď paliativní nebo před zahájením onkologické léčby (neoadjuvance) s následným kurativním operačním výkonem.

Řešení komplikací onemocnění i léčby

Komplikace vyžadující konzultaci nebo zákrok chirurga se u onkologicky nemocných vyskytují velmi často v různých fázích onemocnění. Nemusí však vždy souviset se základním onemocněním. K nejčastějším komplikacím patří:

Střevní neprůchodnost (ileus) je velmi častá a závažná příčina morbidity i mortality onkologicky nemocných. Rozhodování o smyslu, načasování a rozsahu operace bývá často obtížné, zejména u pokročilých nitrobršních procesů nebo po řadě komplikovaných operačních výkonů. Příkladem může být pokročilý nebo recidivující ovariální karcinom, kde 2/3 pacientek zažijí minimálně jednu epizodu střevní neprůchodnosti. Podobně téměř všichni

pacienti s karcinózou peritonea prochází četnými komplikacemi ze strany trávicí trubice, často chirurgicky již neřešitelnými. Kromě ovariálního karcinomu se na etiologii střevní neprůchodnosti významně podílí i kolorektální karcinom a karcinom žaludku. Tento typ střevní obstrukce se vyvíjí a nastupuje pozvolna, a pokud nehrozí perforace nebo ruptura střeva v důsledku masivní dilatace není indikace operace obvykle urgentní.

U těchto nemocných bývá nutné založit střevní vývod (tenkostřevní nebo tlustostřevní) případně odlehčující gastrostomii k dosažení úlevy při profuzním zvracení. V některých případech je možné obejít překážku tzv. by-passeem, tj. spojení přívodné a odvodné kličky za překážkou. Mortalita a morbidita spojená s maligní střevní obstrukcí je do 10 % respektive 30 % a průměrné přežití činí přibližně 6 měsíců.

Na straně druhé až u třetiny onkologicky nemocných může být etiologie poruchy střevní průchodnosti benigní (srůsty, adheze, kýly) nebo se může jednat o tzv. pseudoobstrukci bez mechanické překážky pasáže (střevní záněty po ozáření nebo střevní paralýza při enteritidě v důsledku systémové léčby, užívání opioidních analgetik, dlouhodobé upoutání na lůžko, poruchy elektrolytové rovnováhy). Řešení těchto příhod musí být kauzální, podle vyvolávající příčiny, zejména pseudoobstrukce nevyžaduje operační intervenci, proto je třeba na tuto možnost myslet v rámci diferenciální diagnostiky.

Krvácení – může se jednat o krvácení z chirurgické příčiny – nejčastěji pooperační nebo po biopsii nebo o krvácení z jiné koincidující příčiny (léky ovlivňující krevní srážlivost, trombocytopenie nebo trombocytopenie, hypokoagulační stavy). Nejčastěji dochází ke krvácení z ranných ploch (např. játra po resekci), operačních ran nebo k tvorbě hematomů např. po parciální mastektomii. Většina krvácení se podaří zvládnout konzervativně podáváním hemostyptik, mražené plazmy nebo lokálním zákrokem (opich rány, endoskopický opich žaludečního krvácení). Při masivním krvácení je nutná bezodkladná operační revize, zajišťující bezpečnou sanaci zdroje krvácení.

Perforační příhody – se mohou objevit v kterékoliv fázi nádorového onemocnění i jako vůbec první příznak. Mohou způsobit náhlou příhodu břišní otevřenou perforací, nejčastěji kličky střevní, do dutiny peritoneální nebo penetrovat do sousedních tkání a orgánů a vytvářet píštěle (ezofago-bronchiální, rekto-vaginální apod.).

Z benigních příčin, které mohou způsobit perforaci gastrointestinálního traktu, je třeba myslet především na peptický vřed gastroduodena, divertikulitidu nebo akutní apendicitidu, které nejsou u onkologických pacientů zcela výjimečné.

Mezi další akutní situace, na jejichž řešení se spolupodílejí chirurgové, patří např. obstrukce žlučových cest, syndrom horní duté žíly, perikardiální tamponáda, septické stavy (tzv. oncologic emergencies).

Závěr

Závěrem je třeba zdůraznit, že operační obory představují jeden ze 4 pilířů protinádorové léčby (radiodiagnostika, onkochirurgie, klinická onkologie, radiační onkologie). Jejich význam dále poroste se stoupající incidencí zhoubných nádorů a pokračující odbornou erudicí onkochirurgů v postgraduálních vzdělávacích programech.

Radioterapie

P. Šlampa, L. Hynková, D. Princ, P. Burkoň, H. Doleželová

Radioterapie (RT) je léčebnou metodou, která využívá ionizujícího záření k léčbě nádorových a nenádorových onemocnění. Tvoří významnou součást léčebných postupů u onkologických pacientů; 50-70 % těchto pacientů se v průběhu svého onemocnění s ozářením setká. Obor se zabývá celou šíří onkologie i systémovou protinádorovou terapií, proto je výstižnější název **radiační onkologie**.

Podle léčebného záměru se dělí na **kurativní (radikální)** a **paliativní radioterapii**. Cílem radikální radioterapie je eradikovat nádor a vyléčit pacienta. Radioterapie je v řadě indikací primární volbou léčby nebo se může uplatnit jako stejně efektivní alternativa chirurgického (často mutilujícího) zákroku. Hlavním cílem paliativní radioterapie je odstranění či alespoň zmírnění symptomů nádorového onemocnění (nejčastěji bolesti a snížení rizika patologických fraktur). S ohledem na rozsah onemocnění a prognózu pacienta může být jejím cílem i ovlivnění lokální kontroly onemocnění, event. přežití.

Podle polohy zdroje při léčbě se radioterapie dělí na **zevní radioterapii (TRT)** a **brachyterapii (BRT)**. Při zevní radioterapii je zdroj záření mimo tělo ozařovaného pacienta a proniká do ozařovaného ložiska „přes kůži“ (teleradioterapie – TRT). Při brachyterapii je zdroj záření zaveden do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do orgánu či tkáně s nádorem či do lůžka tumoru (brachyradioterapie, BRT).

Ve vztahu k základní léčbě onemocnění, obvykle k léčbě chirurgické, se radioterapie může provádět před operací (**předoperační – neoadjuvantní RT**), která má za cíl zmenšení rozsahu nádoru, tzv. „downsizing“ či „downstaging“, např. u nádoru konečníku; současně při operaci (**intraoperační radioterapie**, např. nádor prsu či sarkomy měkkých tkání) nebo po operaci, např. po parciální mastektomii pro karcinom. Pooperační rozsah choroby určuje, zda pooperační ozáření spočívá v ozáření předpokládané zbytkové mikroskopické choroby – **adjuvantní radioterapie** nebo zda se jedná o pooperační ozáření reziduálního nádoru s radikálním nebo paliativním záměrem.

Konformní radioterapie (3D-CRT) je technikou, při které je ozařovaný objem přizpůsobován nepravidelnému tvaru cílového objemu (nádoru, operačnímu lůžku atd.). **Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)** je vyspělejší formou konformní radioterapie. Při této technice, kromě přizpůsobení svazku záření tvaru cílového objemu, je přizpůsobována i intenzita jednotlivých částí svazku. Při IMRT je dosahováno vyšší shody mezi často geometricky složitým tvarem cílového objemu a rozložením dávky. Zejména u objemů konkávního tvaru dochází k většímu šetření zdravých struktur. Toto šetření kritických struktur

umožňuje navýšení dávky v cílové oblasti. Při modulaci svazku záření může být rameno ozařovače bez pohybu a pacient je jednotlivými statickými poli ozářen z více úhlů nebo dochází k ozařování při pohybu (rotaci) hlavičky urychlovače. **Radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (VMAT)** je v současné době technicky nejvyspělejší možností ozáření. Vychází z principu IMRT, kdy navíc proměnlivou rychlostí rotace hlavičky přístroje (gantry), změnou dávkového příkonu či orientace MLC, je umožněna další modulace svazků záření a současně výrazné urychlení ozařovacího času. Technika **4D-radioterapie (4DRT)** bere v úvahu změny cílového objemu v aktuálním čase (poloha pacienta, fyziologické pohyby orgánů), které mohou nastat v průběhu léčby. Metoda 4D radioterapie synchronizuje záření s „měnícím se – pohybujícím se cílovým objemem“. **Radioterapie řízená obrazem (IGRT)** využívá zobrazovacích metod v průběhu ozařování. Zobrazovací systémy umožňují v aktuálním čase zjistit možné odchylky v poloze pacienta či jeho orgánů a tkání, tyto odchylky vyrovnat a docílit tak vyšší přesnosti následného ozáření. Přesná aplikace dávky je jednou z podmínek úspěšné léčby zářením. Principem **stereotaktického ozáření** (používané zkratky: SRS, SRT, SBRT) je aplikace vysoké dávky záření do malého cílového objemu s velmi vysokou přesností. Při odpovídajícím přístrojovém vybavení lze metodu využít při léčbě nádorových ložisek v plicích, játrech, dutině břišní, pánvi či ve skeletu. Moderní lineární urychlovače umožňují aplikaci ablativních dávek záření, aniž by bylo nutné se obávat minutí cíle či poškození okolních citlivých struktur. Velkou výhodou této metody je snadný a neinvazivní přístup, absence anestézie či možnost ambulantního provedení. Používané dávky záření jsou biologicky v řadě indikací svým efektem srovnatelné s chirurgickou léčbou, proto se často hovoří o tzv. **radiochirurgii**.

Radiobiologie

Působením ionizujícího záření dochází k poškození mikroprostředí nádorů a mikroprostředí okolních tkání. Absorbací záření dochází k ionizaci biologických struktur. Klíčovou molekulou ve vztahu k reprodukční aktivitě je poškození DNA. Při nepřímé ionizaci vznikají vysoce reaktivní volné radikály z molekul vody, které následně poškozují buněčné struktury. Při přímé ionizaci je molekula DNA přímo poškozena nabitou ionizující částicí. Oběma způsoby dochází ke vzniku jednoduchých a dvojitých zlomů. Dvojitě zlomy jsou pro reparaci obtížnější. Po poškození zářením dochází v buňce k aktivaci mnoha signálních drah, genů a proteinů řídících buněčný cyklus. Výsledkem může být:

- a) úspěšná oprava poškození a další pokračování v buněčném cyklu,
- b) neúspěšná oprava, kterou buňka rozpozná a aktivuje proces buněčné smrti (apoptózy) nebo dochází k mitotické nebo intermitotické smrti,
- c) neúspěšná oprava, kterou buňka nerozpozná a dochází ke vzniku mutací.

Pozorováním bylo zjištěno, že subletální nebo letální poškození buněk a jejich reparační procesy jsou odlišné u nádorových a nenádorových tkání. Na základě tohoto zjištění, byla zavedena **frakcionace** – rozdělení celkové dávky do dílčích menších dávek (frakcí). Princip frakcionace umožňuje přežití zasažených nenádorových tkání v ozařovaném objemu. Existují různá frakcionační schémata, která jsou navržena tak, aby účinek na nádorovou tkáň byl nejvyšší a na zdravou tkáň akceptovatelný. Vývoj v radioterapii umožnil geometricky přesnější aplikaci dávky s možností aplikovat vysokou dávku v jedné nebo několika málo frakcích (radiochirurgie). Zde naopak dominuje mikrovaskulární poškození s následnou nekrózou.

Nežádoucí účinky ozařování

Charakter nežádoucích účinků, jejich rozsah a riziko jsou ovlivněny těmito faktory: dávka, objem/hierarchie ozářené tkáně, technika, druh záření, jeho energie, individuální citlivost, aplikace radiopotenciačních látek (cytostatika, biologická léčba).

Systémové (celkové) radiační reakce bývají přítomny zejména při ozařování větších objemů. Nejčastěji jsou pozorovány projevy, jako je únava, nechutenství, nevolnost, zvracení či psychické změny. Tyto nespecifické projevy tzv. postradiačního syndromu jsou pacienty přirovnávány ke „kocovině“. Mechanismus vzniku těchto časných změn, při kterém dochází ke dráždění určitých tkáňových receptorů či struktur, není dostatečně objasněn. Při ozařování většího objemu kostní dřeně dochází k poklesu krevních elementů.

Lokální (místní) radiační reakce jsou lokalizovány v dané ozařované oblasti a nejčastěji jsou uvedeny v tabulce (Tab. 1).

V praxi jsou nežádoucí účinky hodnoceny jako časné, pozdní a velmi pozdní. Liší se nejen dobou nástupu, ale zejména svým mechanismem vzniku a následnou odpovědí dané tkáně (Obr. 1 a-d, 2 a-b, 3 a-b, 4).

Akutní (časné) radiační reakce vznikají v průběhu ozařování a přetrvávají několik týdnů po jeho ukončení (do tří měsíců po léčbě). Jsou nejvýraznější ve tkáních s rychle proliferujícími buňkami, jako je epitel kůže, sliznice nebo hematopoetický systém. Tyto tkáně jsou charakterizovány častým buněčným dělením kmenových buněk, ze kterých vznikají diferencované funkční buňky. Ztráta funkčních diferencovaných buněk v důsledku prvotního poškození radiosenzitivních kmenových buněk vede k rozvoji akutní reakce, která nastupuje časně. Její intenzita a trvání jsou pak ovlivněny rychlostí, s jakou jsou doplněny kmenové a následně diferencované funkční buňky. Akutní změny jsou reverzibilní.

Pozdní (chronické) radiační reakce vznikají v průběhu měsíců či roků po léčbě. Vyskytují se ve tkáních s nízkým a pomalým obratem buněk, jako je podkožní tkáň, plíce, ledviny, mozek, srdce, kosti nebo svaly. I v těchto tkáních existuje frakce buněk kmenových a frakce buněk zralých, avšak k náhradě buněk dochází velmi pomalu. K poškození kmenových buněk dochází již v průběhu ozařování. Klinicky se projeví až s odstupem týdnů či měsíců, jelikož

tyto buňky mají dlouhý buněčný cyklus a poškození se projeví, až když se poškozená buňka snaží rozdělit. Změny jsou rozmanité, charakteru atrofie, nekrózy, fibrózy nebo poškození mikrovaskulatury. Chronické změny jsou ireverzibilní. Pozdní změny mohou vznikat postupně nebo náhle. Rozvoj pozdních změn ve většině případů nelze předpokládat na základě intenzity akutních změn.

Velmi pozdní změny vznikají s odstupem let a jsou způsobené vzniklými mutacemi po ozáření. Somatické mutace jsou příčinou sekundárních malignit. Jejich výskyt je dvouvrcholový. Časně, v prvních letech po ozáření s vrcholem kolem 3. roku po ozáření, vznikají zejména hematologické malignity. Pozdě, s odstupem 10 a více let, jsou diagnostikovány solidní nádory. Gametické mutace zvyšují riziko genetických poruch s různými fenotypovými projevy, proto je třeba velmi precizně provádět léčbu zářením v dětském věku a zvažovat indikaci nenádorové radioterapie ve fertilním věku.

Tab. 1 Vybrané projevy radiační toxicity

Lokalita	Akutní změny/klinika	Pozdní změny/klinika
Kůže	Radiodermatitida: I. st. erytém, II. st. suchá deskvamace, III. st. vlhká deskvamace	Atrofie, fibróza, depigmentace, hyperpigmentace, teleangiektázie, epilace, alopecie
Dutina ústní	Mukozitida: I. st. erytém, edém, II. st. fibrinové povlaky, III. st. vřed Xerostomie při postižení slinných žláz	Atrofie, fibróza, polykací obtíže
Plíce	Radiační pneumonitida	Plicní fibróza
Střeva, konečník	Edém, překrvení sliznice – dysmikrobie, tenesmy, zvýšení peristaltiky, průjmy	Poruchy peristaltiky, inkontinence, stenózy, píštěle, vřed, enterorhagie
Močový měchýř	Edém, klinické projevy cystitidy	Fibróza, teleangiektázie, svaštění – poruchy vyprazdňování, hematurie
Mozek	Edém, leukoencefalopatie	Edém, nekróza, kognitivní změny, porucha funkce hypofýzy

Obr. 1: Akutní kožní reakce

a) I. stupeň – erytém



b) II. stupeň – erytém se suchou deskvamací



c) III. stupeň – vlhká deskvamace s počínající epitelizací



d) Akutní reakce v oblasti adnex – ztráta ochlupení v místě ozařovaného pole



Obr. 2: Akutní slizniční reakce – erytém a defekt krytý fibrinovým povlakem



Obr. 3: Pozdní, chronické kožní změny – teleangiiektázie, fibróza (a), u pacienta s původně rozsáhlým basaliomem v oblasti zad (b); postradiační vřed (c)

a)



b)



c)



Obr. 4: Velmi pozdní změny po ozáření – sekundární malignita v ozařovaném terénu – angiosarkom, 11 let po ozáření prsu



Zdroje záření v radioterapii

Radioterapie využívá v léčbě zejména vysokoenergetické fotonové a elektronové záření. Zatím na několika pracovištích na světě nebo experimentálně se používají i další druhy záření – urychlené protony, lehké ionty, neutrony – tzv. hadronová terapie.

Základním a nejvíce rozšířeným ozařovacím přístrojem pro zevní radioterapii je v současnosti **lineární urychlovač** (Obr. 5), který produkuje brzdné i elektronové záření různých energií. Hlavice urychlovače je vybavena systémem vykrývacích lamel (kolimátor), které upravují svazek na nepravidelný tvar. Přístroje s mikrokolimátorem (lamely jsou velmi jemné) provádí stereotaktickou radioterapii a radiochirurgii v oblasti celého těla. Moderní urychlovače jsou schopni polohu pacienta kontrolovat pomocí CT vyšetřením přímo na ozařovacím lůžku (radioterapie řízená obrazem, IGRT). **Cyberknife®** (Obr. 6) je robotický ozařovač umístěný na mobilním rameni a je vhodný pro stereotaktickou radioterapii a radiochirurgii. **Tomoterapie** má tvar „tunelu“, kde v první části je provedeno CT kontrolní vyšetření (kontrola nastavení pacienta) a v další části „tunelu“ je umístěn rotující lineární urychlovač (Obr. 7). U **kobaltového ozařovače** je zdrojem záření radionuklid ^{60}Co emitující záření o energiích 1,17 MeV a 1,33 MeV s poločasem rozpadu 5,3 roku, a proto je potřeba zdroj každých 5 let vyměňovat. Kobaltové ozařovače jsou postupně vyřazovány z provozu. Izotopové gama záření z ^{60}Co zdrojů využívá i **Leksellův gama nůž** (LGN). Celkem 192 až 201 malých zdrojů ^{60}Co je fixně uloženo v hemisférické jednotce v hlavici přístroje. **Rentgenové ozařovací přístroje** pracují na principu rentgenky. Maximum dávky je v oblasti povrchu kůže a vyšší absorpce v kostní tkáni. Toho se využívá zejména v léčbě kožních infiltrací, v nenádorové radioterapii a v paliativní radioterapii. **Terapie pomocí těžkých částic – tzv. hadronová terapie** je prováděna pomocí speciálních a velmi rozměrných urychlovačů (např. synchrotron,

cyklotron). Terapie pomocí těžkých nabitých částic (protony, ionty – např. uhlíkové, heliové) využívá specifického rozložení předávané energie podél dráhy částice, kdy během průchodu prostředím částice odevzdávají velmi malou část energie a většinu energie předají až těsně před koncem své dráhy, tzv. Braggův vrchol. Tím lze omezit zatížení zdravých tkání před i za ložiskem či naopak zvýšit dávku v nádorovém ložisku. Tato výhoda je však v praxi často jen teoretická.

V léčbě nádorových onemocnění se využívá pouze několik přirozených či umělých **radionuklidových zdrojů** v podobě uzavřených či otevřených záříčů.

V brachyterapii (Obr. 8) se užívá uzavřených záříčů. Ty jsou umístěny přímo do místa nádoru (intrakavitárně, intraluminálně, intersticiálně, muláž) či do jeho lůžka. Spád dávky do okolí je velmi rychlý a tím dochází k výraznému šetření zdravých tkání. Zdroj záření může být zaveden do lůžka nádoru buď trvale – permanentní implantace nebo jen na určitý čas – dočasná implantace. Při aplikaci brachyterapie se využívá tzv. afterloadingová metoda, kdy se do oblasti zájmu zavedou neaktivní vodiče, do kterých se pak po kontrole postavení zavedou radioaktivní zdroje. V praxi se používají nejvíce **HDR přístroje** (high dose rate) s vyšším dávkovým příkonem (ozáření je kratší). U permanentních aplikací se využívá např. zdrojů zlata, jódu a paladia v podobě zm (např. u karcinomu prostaty).

Obr. 5: Lineární urychlovač



Obr. 6: CyberKnife – robotický ozařovač



Obr. 7: Tomoterapie



Obr. 8: Brachyterapie



Klinické využití radioterapie

Radioterapie je zároveň s chirurgií základní metodou lokální terapie nádorů. Využívá v léčbě nádorových i nenádorových onemocnění.

Zhoubné nádory kůže

Basocelulární karcinom (basaliom) - alternativou radioterapie je chirurgická exstirpace, poskytující identické terapeutické výsledky. V případě recidivy po chirurgickém výkonu je vhodné zvážit léčbu radioterapií (a naopak).

Spinocelulární karcinom (spinaliom) - metodou volby je radikální chirurgický výkon nebo v případě inoperability radikální radioterapie. V některých případech je indikována pooperační radioterapie (při nedostatečném lemu zdravé tkáně).

Dávka se aplikuje nejčastěji v 10-17 frakcích na RTG přístroji nebo elektronovým svazkem urychlovače, ev. brachyterapií.

Nádory centrální nervové soustavy

Vysoce maligní (high-grade) gliomy (astrocytom G3 a glioblastoma multiforme) - základní léčebnou metodou je neurochirurgický výkon. Pooperačně je indikována konkomitantní chemoradioterapie (radioterapie se současnou aplikací temozolomidu).

Gliomy s nízkou malignitou (low-grade gliomy) – astrocytomy, oligodendrogliomy. Nejdůležitější léčebnou metodou je kompletní chirurgická resekce. V některých případech (recidiva, subtotální resekce) je indikováno ozáření.

Meningeomy - ve většině případů je základní léčebnou modalitou chirurgická resekce. Stereotaktická radioterapie či radiochirurgie může být indikována v léčbě inoperabilních nebo chirurgicky těžko řešitelných tumorů.

Při stereotaktické radioterapii (SRT) se využívají akcelerovaná frakcionační schémata (např. 5 x 5 Gy: lin. urychlovače). Při stereotaktické radiochirurgii (SRS) je aplikována jednorázově vysoká dávka záření na oblast tumoru (12-18 Gy: gamaúž, urychlovače).

Další nádory CNS, u kterých se využívá radioterapie, jsou pinealocyatomy, pinealoblastomy, germinomy, chorioid plexus tumory, kraniofaryngom, nádory hypofýzy, neurinom akustiku.

Zhoubné nádory hlavy a krku (nádory dutiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu, nasofaryngu, laryngu, slinných žláz, štítné žlázy, paranasálních dutin)

Časná stadia jsou obvykle řešena samostatným chirurgickým výkonem nebo samostatnou radioterapií. U pokročilých stadií je možným postupem radikální chirurgický zákrok s pooperační radioterapií. Individuálně je preferován postup nechirurgický s operačním výkonem ponechaným jako záchrannou léčbou. Pro lokálně a regionálně pokročilá inoperabilní stadia je konkomitantní chemoradioterapie nebo radioterapie léčbou volby. Konkomitantní chemoradioterapie u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku je efektivnější než aplikace samostatných způsobů léčby.

U nádorů štítné žlázy se využívá léčba radiojódem (u vychytávajících jod) nebo zevní pooperační radioterapie (medulární karcinom a jod nevyčytávající nádory).

Zhoubné nádory gastrointestinálního traktu (GIT)

Zhoubné nádory jícnu a žaludku - metodou volby je radikální chirurgický výkon s případnou adjuvantní radioterapií (či chemoradioterapií). U hraniční operability operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie nebo se volí kurativní chemoradioterapie či paliativní ozáření stenózy.

Karcinomy konečníku - základní kurativní metodou zůstává radikální chirurgický zákrok. V současné době se radioterapie používá především v neoadjuvantním (předoperačním) a adjuvantním (pooperačním) podání. Cílem protrahované předoperační radioterapie (neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie v pěti týdnech) je regrese nádorového objemu (downsizing či downstaging) a tím zvýšení pravděpodobnosti zachování funkce svěrače při chirurgickém řešení.

Karcinomy anu - metodou primární volby léčby spinocelulárních karcinomů anální oblasti je konkomitantní chemoradioterapie. Většinou zachovává v přijatelné míře funkci svěrače a má srovnatelné léčebné výsledky s radikálním chirurgickým postupem (ovšem se ztrátou svěrače).

Karcinomy žlučníku, žlučových cest a pankreatu - v současné době je standardní léčebnou metodou kurativní resekce. Vzhledem k vysoké incidenci lokálních recidiv se předpokládá přínos adjuvantní radioterapie. Radioterapie má své místo i v paliativní léčbě.

Bronchogenní karcinomy a nádory mediastina

Nemalobuněčné karcinomy plic - základní kurativní metodou léčby nemalobuněčného karcinomu plic je chirurgický zákrok u nižších stadií. Radioterapie (event. chemoradioterapie sekvenční nebo konkomitantní) je hlavní léčebnou metodou pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic. Kromě zevní radioterapie je využívána intraluminální aplikace brachyradioterapie, zvláště při tumorózní obstrukci bronchů. Radioterapie se využívá i u syndromu horní duté žíly a Pancoastova tumoru. U menších tumorů se používá stereotaktická radioterapie vyššími dávkami.

Malobuněčné karcinomy plic - systémová chemoterapie je základním léčebným postupem. Radioterapie zpravidla následuje po chemoterapii. Profylaktické ozáření mozkovny snižuje incidenci mozkových metastáz.

Karcinomy prsu - dle lokálního rozsahu choroby, provedeného chirurgického výkonu a dalších prognostických faktorů je prováděno ozáření prsu či hrudní stěny a event. ozáření svodné lymfatické oblasti a cílené dozáření na oblast lůžka tumoru (boost) v délce 5-7 týdnů. K ozáření lůžka tumoru lze využít i brachyterapii.

Zhoubné nádory ženských pohlavních orgánů

Zhoubné nádory vulvy a pochvy - základní léčebnou modalitou je chirurgická léčba. Radioterapie může být indikována jako léčba adjuvantní, kurativní či neoadjuvantní. U nádoru pochvy se využívá i brachy terapie.

Nádory děložního hrdla - pro časná stadia je metodou volby chirurgická léčba s event. adjuvantní radioterapií. U pokročilejších stadií (od stadia IIB – infiltrace parametrií) je indikována kurativní konkomitantní chemoradioterapie (zevní radioterapie + chemoterapie cisplatina + brachy terapie formou uterovaginální aplikace - UVAG).

Zhoubné nádory děložního těla - metodou volby je chirurgická léčba s následnou observací nebo adjuvantní radioterapií (samostatná brachy radioterapie vaginálním válcem nebo kombinace BRT se zevní radioterapií).

Zhoubné nádory mužských pohlavních orgánů

Karcinomy penisu - většina pacientů je léčena chirurgicky. V léčbě se také využívá zevní radioterapie nebo brachy radioterapie (muláže nebo intersticiální aplikace), event. kombinace obou metod.

Karcinomy prostaty - podle klinického stadia T, PSA a Gleason skóre (GS) lze pacienty rozdělit do prognostických skupin s nízkým, středním, vysokým a velmi vysokým rizikem relapsu a progresu onemocnění. U lokalizovaného karcinomu prostaty lze zvážit radikální prostatektomii nebo radioterapii (případně pečlivé aktivní sledování). U lokálně pokročilého karcinomu prostaty je preferována radioterapie + hormonální léčba.

Zhoubné nádory varlat - standardním postupem u seminomů je provedení orchiektomie inguinální cestou. Radioterapie je indikována jako adjuvantní metoda na svodnou lymfatickou oblast (paraaortální břišní uzliny). U neseminomů je radioterapie indikována obvykle jako léčba paliativní nebo jako adjuvantní po chemoterapii.

Karcinomy ledvin - primární karcinom ledviny z renálních buněk patří mezi radiorezistentní nádory. Významné je uplatnění radioterapie v paliativní léčbě (metastázy skeletu, mozku aj.).

Karcinomy močového měchýře - radikální cystektomie je standardním postupem u infiltrujících nádorů. Cystektomie je event. doplněna pooperačním ozářením. Kurativní (chemo)radioterapie přichází v úvahu u inoperabilních tumorů nebo jako paliativní metoda.

Lymfoproliferativní choroby

Hodgkinova nemoc - počáteční a intermediární stadia jsou léčena chemoterapií s následným IF (involved field) radioterapií (ozáření iniciálně postižených a/nebo reziduálních uzlinových oblastí) v dávce 20-30 Gy. V léčbě pokročilých stadií dominuje chemoterapie.

Nehodgkinské lymfomy

Chronická lymfatická leukémie/lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL); Folikulární lymfom - léčbou volby u časných stadií je samostatná radioterapie involved field. V léčbě pokročilých stadií dominuje chemoterapie.

Lymfomy marginální zóny (MZL) - léčba nodálních MZL je prakticky shodná s terapií folikulárních lymfomů. U MALT lymfomů (zkratka z mucosa associated lymphoid tissue) má radioterapie zásadní význam v lokalizovaném stadiu jako léčba první volby - kurativní radioterapie (např. u maltomu žaludku). Pokročilá stadia vyžadují chemoterapii.

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

Pacienti v lokalizovaném stadiu jsou standardně léčeni chemoterapií event. v kombinaci s IF radioterapií. Pokročilá stadia se léčí chemoterapií.

Mycosis fungoides (a Sézaryho syndrom) - je onemocnění vysoce radiosenzitivní. Při velkém rozsahu postižení kůže je indikováno velkoplošné ozařování elektronovými svazky, tzv. **celotělové ozáření kůže (elektronová sprcha, TSEI - total skin electron beam irradiation)**.

Solitární plasmocytom - suverénní léčebnou metodou je samostatná radioterapie.

Mnohočetný myelom - pacienti jsou léčeni primární systémovou léčbou. Radioterapie má pouze paliativní význam, užívá se k ozáření bolestivých lokalit, resp. je indikována při známkách osteolýzy, zvláště v oblasti nosného skeletu.

Leukémie - patří mezi primárně radiosenzitivní onemocnění. Metodou volby léčby je však vždy systémová terapie. Radioterapii lze využít paliativně v léčbě bolestivých leukemických infiltrátů. Profylaktické ozáření oblasti mozkovny a prodloužené míchy se provádí u akutní lymfoblastické leukémie (ALL), méně u akutní myeloidní leukémie (AML).

Celotělové ozáření (TBI - Total Body Irradiation) se používá jako přípravný režim před transplantací kostní dřeně (celková dávka např. 10 Gy je aplikována v 5 frakcích po 2 Gy během 3 dnů nebo se aplikuje jednorázové ozáření 1 x 4,0 Gy; pozn. smrtelná dávka záření jsou 4 Gy).

Sarkomy měkkých tkání a zhoubné nádory kostí

Sarkomy měkkých tkání - chirurgická léčba je základním způsobem léčby u sarkomů měkkých tkání. V některých případech je vhodné doplnit adjuvantní radioterapii s ohledem na vyšší riziko lokální recidivy. Brachyradioterapie lůžka nádoru se užívá v kombinaci se zevní radioterapií.

Sarkomy kostí - Osteosarkomy - obvykle léčba začíná chemoterapií, pak následuje chirurgický výkon, při nemožnosti radikální resekce je indikovaná radioterapie. Chondrosarkomy – léčba je chirurgická (radikální resekce). Chemoterapie jen paliativně. Primární nádory kostí dospělého věku jsou radiorezistentní.

Nádory dětského věku

Léčebná strategie u nádorů dětského věku vychází z jejich vyšší citlivosti k léčbě (chemo i radiosenzitivity). Radioterapie je jednou ze základních součástí komplexní terapie dětských malignit. **Leukemie** - Preventivní ozáření leptomening při navození remise u akutních leukemií (ALL) je indikováno profylaktické ozáření mozkových obalů k eradikaci subklinické nemoci. Ozáření skrota se provádí u ALL s postižením varlat v období remise po indukční léčbě při přetrvávající pozitivní biopsii, nebo při testikulárním relapsu.

Nádory centrální nervové soustavy - základním terapeutickým přístupem u většiny nádorů CNS je neurochirurgický zákrok. Chemoterapie v indikovaných případech přichází před ozářením. Radioterapie zasahuje reziduální tumor, event. mikroskopické či makroskopické metastázy.

Embryonální nádory (primitivní neuroektodermální nádory, PNET - meduloblastomy) - u těchto nádorů se zpravidla ozařuje kraniospinální osa (až po obratel S2) vzhledem k riziku diseminace mozkomíšním mokem spinální cestou.

Dále se radioterapie mozkových nádorů dětského věku využívá v léčbě kraniofaryngeomu, nádorů pineální krajiny, ependymomů a u retinoblastomů.

Neuroblastom - základem je chirurgický zákrok spolu s konvenční či intenzivní chemoterapií. Radioterapie u neuroblastomů vysokého rizika je vždy součástí léčebného protokolu.

Nefroblastom (Wilmsův nádor) - léčba využívá kombinace chirurgické léčby, chemoterapie i radioterapie. Radioterapie je indikována pooperačně. Na rozdíl od Grawitzova tumoru je tento nádor radiosenzitivní.

Sarkomy měkkých tkání - sarkomy v dětském věku se proti formám v dospělosti odlišují vyšší chemo- i radiosenzitivitou. Radioterapie probíhá zpravidla konkomitantně s podáváním chemoterapie.

Ewingův sarkom - metodou volby je chirurgický zákrok obvykle po předchozí neoadjuvantní chemoterapii nebo chemoradioterapii. Pooperačně je radioterapie indikována při neradikálním chirurgickém výkonu. Samostatná radioterapie se může indikovat v případě inoperabilního nádoru, či pokud by byl chirurgický zákrok značně mutilující. Na rozdíl od osteosarkomu je tento nádor radiosenzitivní.

Akutní stavy v onkologii

Akutně provedená radioterapie (do 48 hod.) se používá v případě nastupující **transverzální míšní lézi** a nelze-li provést chirurgické řešení (pozor! na toto se v klinické praxi zapomíná). Dále je léčebnou možností u akutně vzniklého **syndromu horní duté žíly**. V případě **patologických fraktur** dlouhých končetin je první léčebnou možností osteosyntéza.

Radioterapie nenádorových chorob – se zpravidla používá v odstranění bolestivých symptomů při calcar calcanei („ostruha“) a artrózách a zánětech šlach (epikodylitydy). Používá se až po vyčerpání rehabilitačních a ortopedických metodách léčby a není vhodná u mladých pacientů.

Radioterapii lze využít i v léčbě **Dupuytrenovy kontraktury** a **induratio penis plastica** – **Peyronie's disease** a při **akutních povrchových tromboflebitidách**.

Systémová protinádorová léčba

B. Bencsiková, R. Vyzula

Úvod

Systémová léčba používaná k léčbě onkologických onemocnění zahrnuje široké spektrum léků s různým mechanismem účinku. Hlavní skupiny představují protinádorová **chemoterapie**, protinádorová **hormonální léčba**, novější látky, které lze nazvat **cílenou léčbou** (targeted therapy), moderní **imunoterapie** a jiné. Chemoterapie a cílená léčba zasahují přímo do metabolismu nádorových buněk a ovlivňují jejich proliferaci. Cílená léčba působí cíleně na určitou molekulu (receptor) nebo blokuje přenos signální dráhou buňky. Imunoterapie stimuluje imunitní systém pacienta k destrukci nádoru a na nádorové buňky působí zprostředkovaně, ovlivněním dalších buněk imunitního systému. Nové technologické postupy v oblasti molekulární biologie, genetiky, chemie a další umožňují vytváření nových protinádorových strategií. Poznání mechanismů kancerogeneze a patofyziologie nádorů vede ke vzniku nových léčebných možností, nových molekul, které se dostávají do klinické praxe po složitém vývoji a mnohaletého zkoušení v klinických studiích.

Protinádorová chemoterapie

Klasická chemoterapie v onkologii je označení pro léky s cytotoxickým účinkem, tzv. *cytostatika*. Cílem je poškodit nádorovou DNA a zlikvidovat nádorovou buňku. Na rozdíl od léčby chirurgické je účinek chemoterapie pozvolnější. Působí zejména na buňky ve fázi dělení (tedy mimo G0 fázi buněčného cyklu), účinek je značně neselektivní (zasáhne i nenádorové proliferující buňky) (Obr. 1).

Dle mechanismu působení lze rozdělit cytostatika do několika základních skupin:

a) **alkylační cytostatika**: působí alkylaci nukleových kyselin DNA a brání její replikaci, patří sem i **platinová cytostatika**,

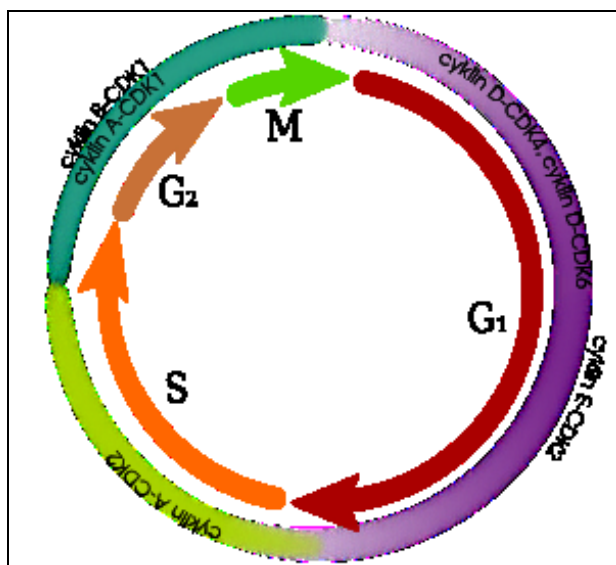
b) **protinádorová antibiotika** (interkalační cytostatika): zasunou se mezi závit šroubovice DNA a zamezují jejímu zdvojení enzymem DNA polymerázou, působí inhibici replikace a transkripce,

c) **antimetabolity**: inhibují klíčové enzymy nutné pro syntézu nukleových kyselin ve fázi S buněčného cyklu, označují se podle substrátu, na jejichž úrovni působí: **antifoláty**, **pyrimidinové antimetabolity**, **purinová analoga odvozená od guaninu**, **purinová analoga odvozená od adenosinu**, **inhibitor ribonukleotidreduktázy**,

d) **rostlinné alkaloidy**: **vinca alkaloidy** a **taxany** inhibují tvorbu buněčných mikrotubulů vazbou na bílkovinu tubulin a znemožňují funkci mitotického vřeténka, **kamptoteciny** inhibují topoizomerázu I, **podofylotoxinová cytostatika** inhibují topoizomerázu II,

e) **ostatní** cytostatika nezařazená do uvedených skupin: **prokarbazin**, induktory diference a jiné.

Obr. 1. Působení látek s cytotoxickým účinkem v různých fázích buněčného cyklu.



Farmakokinetika cytostatik

Nádorová populace obsahuje větší či menší počet neproliferujících buněk ve fázi G₀, které jsou relativně rezistentní vůči cytostatikům. Po podání cytostatik lze optimálně zničit buňky ve fázi syntézy purinových a pyrimidinových bází, ve fázi zdvojení genetické výbavy před přechodem v mitózu. Proto je principem cytostatické léčby *opakované podání cytostatik* v předem stanovených intervalech tak, aby byly zasaženy buňky původně v klidové fázi, které se postupem času dostanou do fáze dělení a aby v pauze mezi podáním cytostatika nedošlo k podstatnému nárůstu počtu maligních buněk. Dosažení *klinické remise* neznamená úplnou

eliminaci nádorové populace, nejčastěji dochází pouze k poklesu počtu buněk pod cca 10⁹ buněk, tedy hranici detekovatelnosti běžnými zobrazovacími metodami (CT). *Patologická*

Fáze buněčného cyklu	Příklad látky
Gap 1(G ₁)	Asparagináza Prednizon
G ₁ /S junkce	Kladribin
DNA syntéza	Cytarabin Fluorouracil Gemcitabin Metotrexát Thioguanin Fludarabin Topotekan Hydroxyurea
Gap2 (G ₂)	Bleomycin Etoposid Paklitaxel
Mitóza (M)	Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Taxany

remise se stanovuje histopatologickým vyšetřením resekátu nádoru po neoadjuvantní léčbě. Chemoterapie nepůsobí pouze na maligní buňky, ale i na normální tkáň, což v různé míře vede k projevům nežádoucích účinků hematologických a nehematologických.

Dávkování cytostatik je individuální, nejčastěji se dávka stanovuje *dle povrchu těla* (výpočet je založen na výšce a hmotnosti pacienta) nebo u některých látek *dle hmotnosti* pacienta. Dávky cytostatik je nutné upravovat také dle funkce jater a ledvin, proto je důležité znát, jakým způsobem dochází k jejich metabolické přeměně a vylučování. Snahou je dodržovat dávkovou intenzitu, tedy podání plánované dávky za dodržení plánovaných léčebných cyklů. Někdy je však nutná redukce dávky dle tolerance a stupně nežádoucích účinků. V průběhu léčby chemoterapií je vždy důležitá současně podávaná **podpůrná léčba**, která má minimalizovat toxicitu cytostatik.

Aplikační cesty cytostatik - nejběžnější je aplikace intravenózní a perorální. Regionální chemoterapii lze aplikovat intraarteriálně, intravezikálně (do močového měchýře), intrapleurálně nebo intraperitoneálně, intrathekálně (lumbální punkcí nebo použitím Ommaya rezervoáru implantovaného do oblasti kalvy pod kůží), topicky na kůži k léčbě nemelanomových karcinomů kůže a prekanceróz.

Výběr cytostatika závisí na typu zhoubného nádoru a rozsahu nádorového onemocnění. Ohled se bere i na celkový stav pacienta a komorbiditu. Léčba se řídí dle doporučených onkologických postupů a konkrétních indikačních kritérií (viz tzv. Modrá kniha České onkologické společnosti, NCCN guidelines, ESMO guidelines). Alternativní možností mimo standardní léčbu je možnost léčby pacienta v rámci **klinických studií**, dostupných v onkologických centrech.

Klasická protinádorová chemoterapie

Rozdělení protinádorové chemoterapie podle mechanismu působení:

1. Alkylační cytostatika

Patří mezi nejstarší cytostatika. Principem jejich účinku je alkylace DNA, RNA a proteinů, přičemž zásadní je reakce s DNA. Používají se v léčbě celé řady malignit solidních a hematologických. Příkladem je melfalan, chlorambucil, ifosfamid, cyklofosfamid, busulfan, temozolomid. Patří sem i platinové preparáty cisplatina, karboplatina a oxaliplatina.

Platinová cytostatika poškozují nukleové kyseliny. **Cisplatina** poškozuje DNA a vznik interkalačních vazeb mezi řetězci, což zamezuje replikaci nukleových kyselin. Cisplatina má široké uplatnění v léčbě zhoubných nádorů gynekologických, plicních, testikulárních a dalších. Nevýhodou cisplatiny jsou závažné nežádoucí účinky: nefrotoxicita, neurotoxicita (periferní

neuropatie a ototoxicita), zvracení a jiné. Po cisplatině bylo syntetizováno několik dalších platinových derivátů ve snaze o dosažení menší toxicity. Do klinické praxe se úspěšně dostaly karboplatina a oxaliplatina. **Karboplatina** působí mechanismem shodným jako u cisplatin, poškozují DNA. Má menší nežádoucí účinky, nejčastější je myelosuprese. **Oxaliplatina** je odvozena od cisplatin nahrazením atomu chloru molekulou oxalátu. Oxaliplatina je používána při léčbě kolorektálního karcinomu a dalších zhoubných nádorů gastrointestinálního traktu, v kombinaci s 5-fluorouracilem. Nepříjemným nežádoucím účinkem oxaliplatin je zejména periferní sensorická neuropatie.

2. Protinádorová antibiotika

Strukturálně heterogenní látky, cílem jejich toxického působení jsou nukleové kyseliny na podkladě jiném než alkylačním. Příkladem jsou antracyklinová antibiotika doxorubicin a epirubicin.

3. Antimetabolity

Inhibují klíčové enzymy nutné pro syntézu nukleových kyselin. **Metotrexát** (patří do skupiny antifolátů) inhibuje enzym dihydrofolátreduktázu, který je zodpovědný za redukci kyseliny listové na kyselinu tetrahydrolistovou. Antidotem metotrexátu je *leukovorin* - kyselina tetrahydrolistová. **5-fluorouracil** (5-FU) patří do skupiny pyrimidinových antimetabolitů, inhibuje thymidylát syntázu, klíčový enzym pro syntézu thymidinu a dále blokuje funkci RNA díky zabudování do její struktury. **Kapicitabin** je prodrug 5-FU, teprve v organismu se metabolizuje na účinné cytostatikum 5-FU. **Gemcitabin** je další cytostatikum ze skupiny pyrimidinových antimetabolitů. **Fludarabin** (ze skupiny purinových analogů odvozených od adenosinu) brzdí DNA-polymerázu- α a ribonukleotidreduktázu. Účinek fludarabinu je cílený na lymfoidní tkáň.

4. Rostlinné alkaloidy

Vinka alkaloidy (vinkristin, vinorelbin) a **taxany** (paklitaxel, docetaxel) inhibují tvorbu nebo destrukci mitotického vřeténka. **Kamptoteciny** (irinotekan, topotekan) inhibují topoizomerázu I. **Podofylotoxinová cytostatika** (etoposid) inhibují topoizomerázu II. Blokáda topoizomerázy vede k zástavě opětovného spojení rozpojeného DNA řetězce a vzniku zlomů DNA.

Rozdělení a příklady sumarizuje tabulka č. 1.

Tabulka č.1. Klasická protinádorová chemoterapie

Skupina cytostatik		Příklady cytostatik	Příklady použití	Poznámky a vybrané nežádoucí účinky
Alkylační látky	Derivát dusíkatého yperitu	Melfalan	Myelom, před transplatací kostní dřeně v myeloablativních režimech	Myelosuprese, zvracení, alopecie, alergické reakce, průjem, kožní toxicita, lokální iritans
	Oxazofosforiny	Ifosfamid	Sarkomy, testikulární nádory	Myelosuprese, zvracení, alopecie, hemoragická cystitida, neurologická toxicita (encefalopatie)
		Cyklofosfamid	Karcinom prsu, hematologické malignity	Myelosuprese, zvracení, alopecie, hemoragická cystitida, stomatitida, SIADH
	Deriváty nitrozourey	Karmustin Lomustin	Mozkové nádory, lymfomy	Liposolubní, pronikají lépe hematoencefalickou bariérou, myelosuprese, nefrotoxicita, zvracení, lokální iritans, kumulativní plicní toxicita, alopecie, hepatotoxicita (venookluzivní choroba)

		Streptozotocin	Inzulinom a jiné nádory z buněk pankreatických ostrůvků	Nefrotoxicita, porucha glukozového metabolismu, nevolnost
	Platinové deriváty	Cisplatina	Nádory plic, testikulární, gynekologické, spinocelulární, karcinomy hlavy a krku	Nefrotoxicita, zvracení, neurotoxicita, ototoxicita, lokální iritans až nekrózy
		Karboplatina	Karcinomy ovaria, hlavy a krku, prsu	Myelosuprese, zvracení, alopecie, mukozitida, neurotoxicita
		Oxaliplatina	Kolorektální karcinom	Periferní senzoričká neuropatie
	Tetraziny	Dakarbazin	Maligní melanom, HL, sarkomy	Myelosuprese, zvracení, mukozitida, lokální iritans
		Temozolomid	Glioblastoma multiforme	p. o. podání, proniká do CNS, myelosuprese, zvracení
Protinádorová antibiotika	Antracyklinová antibiotika	Doxorubicin	Karcinom prsu, sarkomy, hematologické malignity; liposomální doxorubicin u Kaposiho sarkomu	Myelosuprese, mukozitida, kardiotoxicita, zvracení, alopecie, lokální iritans až nekrózy
		Daunorubicin	Akutní leukemie	Myelosuprese, kardiotoxicita, stomatitida, dermatitida,

		Epirubicin	Karcinom prsu	Myelosuprese, kardiotoxicita, stomatitida
	Deriváty antrachinonu	Mitoxantron	Leukémia, lymfomy, karcinom prostaty	Myelosuprese, nevolnost, stomatitida, kardiotoxicita, lokální iritans až nekrózy
	Radiomimetikum, antibiotikum polypeptidové povahy, působí rozštěpení molekuly DNA	Bleomycin	Testikulární nádory, NHL, HL, lokální léčba pleurálních výpotků,	Plicní toxicita až fibróza, myelotoxicita, mukokutánní toxicita, febrilie, Raynaudův fenomen
	Protinádorové antibiotikum s alkylačním účinkem	Mitomycin C	Gastrointestinální nádory, nemalobuněčný karcinom plic, intravezikálně u karcinomů močového měchýře	Myelotoxicita, nefrotoxicita (hemolyticko- uremický syndrom), lokální iritans až nekrózy
Inhibitory topoizomeráz	Inhibitory topoizomerázy I	Irinotekan	Kolorektální karcinom, karcinom žaludku	Myelotoxicita, zvracení, průjmy akutní a pozdní, cholinergní syndrom, alopecie
		Topotekan	Karcinomy vaječnicků, relaps malobuněčného karcinomu plic	Myelosuprese, nevolnost, alopecie, flu-like symptom

	Inhibitory topoizomerázy II	Etoposid	Testikulární nádory, malobuněčný karcinom plic, HL, NHL, AML	Myelosuprese, zvracení, alopecie, látka nekrotizující při paravazaci
Antifoláty (analoga kyseliny listové)		Metotrexat	Osteogenní sarkom, trofoblastický karcinom, při leptomeningeálním postižení, imunosupresivum (léčba psoriázy, revmatoidní artritidy aj)	Myelosuprese, nausea, alopecie, mukozitida, anorexie, hepatotoxicita, kardiotoxicita, nefrotoxicita, neurotoxicita
	Multitarget antifolát: inhibice DHFR, TS, GARFT	Pemetrexed	Mezoteliom pleury, bronchogenní karcinom	Myelosuprese, stomatitida, průjem, kožní toxicita
Purinová analoga	Odvozená od guanine	6-merkaptupurin, tioguanin	ALL, maligní lymfoproliferativní nemoci	Myelosuprese, nevolnost, mukozitida, průjem, anorexie
	Odvozená od adenosinu (analoga adeninu)	Fludarabin	B-CLL, indolentní B-NHL, AML, součást nemyeloablativních předtransplantačních režimů	Imunosuprese, myelotoxicita, CNS toxicita, nevolnost, vzestup transamináz
		Kladribin	Vlasatobuněčná leukémie, Langerhansova histiocytóza X	Imunosuprese, oportunní infekce, myelosuprese, nefrotoxicita

Pyrimidinová analoga	Analoga cytosinu	Cytosinarabinosid (cytarabin)	Akutní leukémie	Myelosuprese, zvracení, alopecie, mukozitida, alergické reakce
		Gemcitabin	Karcinom pankreatu, bronchogenní karcinom, karcinom prsu, močového měchýře	Myelosuprese, chřipkové příznaky, otoky, nevolnost, hepatotoxicita
	Derivát uracilu	5-fluorouracil	Nádory gastrointestinálního traktu, prsu	Mukozitida, průjem, kožní toxicita, hand-foot syndrom
	Derivat uracilu	kapecitabin	Nádory gastrointestinálního traktu, prsu	p. o., prodrug 5FU, nausea, hand-foot syndrom, mukozitida, průjem
Inhibitory polymerace mikrotubulů	Vinka alkaloidy	Vinkristin	Hematologické malignity, solidní malignity	Neurotoxicita, alopecie, lokální iritans až nekrózy, myelotoxicita
		Vinblastin	Lymfomy, testikulární nádory	
		Vinorelbin	Karcinom prsu, plic, ovaria	
Inhibitory depolymerace mikrotubulů	Taxany	Paklitaxel	Karcinom prsu, vaječnicků, žaludku, plic, pankreatu	Neutropenie, hypersenzitivní reakce, neurotoxicita, lokální iritans až nekrózy
		Docetaxel	Karcinom prsu, žaludku, prostaty, plic	Retence tekutin
		Cabazitaxel	Karcinom prostaty	Myelosuprese, astenie, nauzea

	Deriváty epotilonu	Ixabepilon	Karcinom prsu	Periferní neuropatie, alopecie, bolesti svalů, nevolnost
Enzym		L-asparagináza	Akutní leukemie	Alergické reakce, koagulopatie, hyperglykemie

Vysvětlivky: HL-Hodgkinův lymfom, NHL-Non-Hodgkinův lymfom, CML- chronická myeloidní leukemie, CLL- chronická lymfatická leukemie, AML- akutní myeloblastická leukemie, DHFR- dihydrofolátreduktáza, TS- thymidylát syntáza, GARFT- glycinamid-ribonukleotid-formyl-transferáza, SIADH- syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

Rezistence na cytostatika

V průběhu cytostatické léčby dochází časem ke vzniku rezistence na léčbu, kdy již nedochází k další redukci nádorových buněk. **Rezistence** může být tzv. **primární**, kdy je nádorová buňka necitlivá k určitému typu cytostatika, nebo častěji rezistence **sekundární**, která vzniká v průběhu cytostatické léčby. Obecné mechanismy vzniku rezistence jsou vázané na *změnu farmakokinetiky* (např. snížená resorpce nebo zvýšené vylučování, zrychlený katabolismus cytostatika v nádorové buňce), *změnu buněčné populace*, kdy větší část buněk přechází do G0 fáze, ve které je citlivost k chemoterapii omezená, *mnohočetnou lékovou rezistenci (MDR, multidrug resistance)*, která je charakterizována urychleným vypuzováním cytostatik ven z buňky pomocí transportních proteinů z rodiny ABC (ATP-binding cassette), nejznámější je P-glykoprotein.

Hormonální protinádorová léčba

Hormonální léčba se používá v onkologii historicky nejdéle, zejména v léčbě karcinomu prsu a karcinomu prostaty.

Některé nádory se vyznačují přítomností hormonálních receptorů. Hormonální manipulací lze růst těchto nádorů ovlivnit. Cílem hormonální léčby je snížení produkce daného hormonu nebo potlačení jeho účinku na nádorovou tkáň zablokováním navázání těchto hormonů na jejich receptory.

Hormonální léčbu lze rozdělit do následujících skupin:

- **Antiestrogeny:** působí zejména kompetitivním mechanismem, obsadí estrogenové a progesteronové receptory a tím znemožňuje vazbu estrogenům, které působí jako růstové faktory nádorových buněk. Nejrozšířenější látkou je **tamoxifen**, který má

účinek agonistický a antiestrogenní, není tedy čistý antiestrogen. **SERM**, *selective estrogen receptor modifiers*, čisté antiestrogeny, příkladem je **fulvestrant**, který se používá k léčbě metastatického karcinomu prsu u postmenopauzálních žen po selhání léčby tamoxifenem nebo inhibítorem aromatázy.

- **Inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol, exemestan):** enzym aromatázy se nachází v periferní tkáni včetně tuku, jater, svalové tkáně, nádorové tkáně prsní žlázy a podílí se na proměně nadledvinového androstendionu a testosteronu na estron a estradiol u postmenopauzálních žen
- **Antiandrogeny (bikalutamid, flutamid):** blokují androgenní receptory v prostatě i v hypothalamu. Používají se pro léčbu karcinomu prostaty.
- **Agonisté gonadoliberinů GnRH (gonadotropin-releasing hormone, LHRH luteinizing-hormone-releasing hormone):** analoga gonadoliberinů se používají pro léčbu karcinomu prsu u premenopauzálních žen, jsou stejně účinná jako ovariectomie. Analoga GnRH se používají v léčbě karcinomu prostaty jako alternativa kastrace.
- **Kortikosteroidy:** používají se pro léčbu maligních lymfoproliferativních chorob, mají potenciál navodit apoptózu. U solidních nádorů se používá dexamethason v rámci antiedematózní léčby u mozkových metastáz, jsou součástí antiemetické terapie a potencují účinek analgetik při léčbě nádorové bolesti. U autoimunitních chorob se využívá jejich imunosupresivní účinek.

K hormonální manipulaci se řadí rovněž chirurgické (orchiektomie, adnexektomie) a vzácněji radiační odstranění žlázy.

Využití hormonální manipulace v klinické praxi ukazuje Tab. č. 2

Tab. 2. Mechanismy působení hormonální léčby

Mechanismus působení	Přípravky	Indikace
Ablativní	Kastrace farmakologická, alternativou je chirurgická nebo radiační	Analoga LHRH: buserelin, goserelin, leuprolin

Kompetitivní	Antiestrogeny	Čistý antiestrogen: fulvestrant SERM (selective estrogen receptor modulators) s duální estrogenní i antiestrogenní aktivitou: tamoxifen, raloxifen, toremifen	Karcinom prsu
	Antiandrogeny:	Cyproteron acetát, flutamid, nilutamid, bikalutamid	Karcinom prostaty
Inhibiční	Inhibitory aromatáz (inhibují tvorbu estrogenů, u postmenopauzálních žen jsou hlavním zdrojem estrogenů nadledvinové androgeny aromatizované v periferních tkáních v játrech, tukové tkáni, ve svalech a v nádorové tkáni)	Anastrozol, letrozol Ireverzibilní inhibitor aromatáz: exemestan	Karcinom prsu

	Inhibitory syntézy androgenů	Ketokonazol Abirateron acetát (selektivně inhibuje cytochrom P450, CYP17A1, tím potlačuje syntézu testosteronu i u nemocných po kastraci).	Karcinom prostaty
Aditivní	Gestageny (progestiny)	Medroxyprogesteronacetát megestrol acetát	Dnes se používá hlavně v doplňkové léčbě anorexie u nádorů

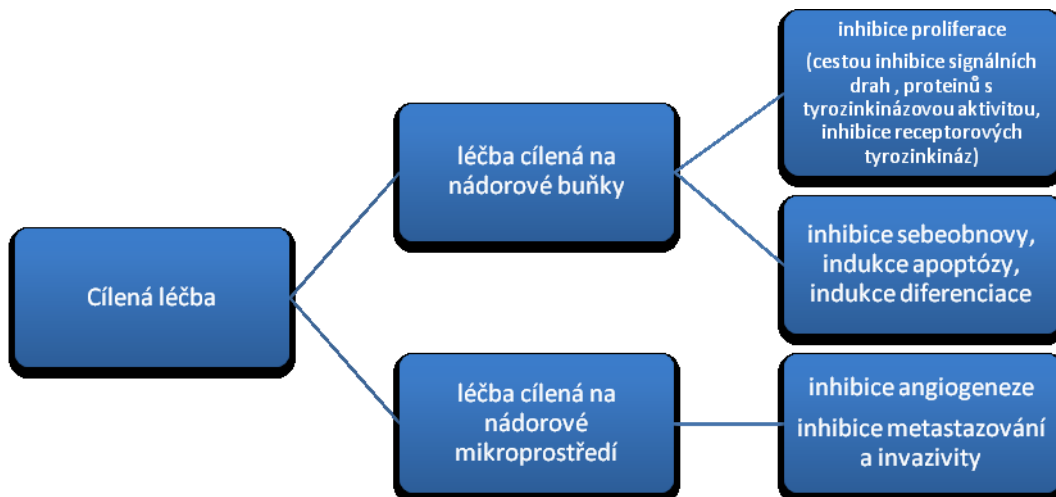
Somatostatin a jeho analoga (oktreotid, lanreotid, a jejich depotní formy), využívají se v léčbě dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů. Uplatňuje se jejich účinek na sekreční projevy (karcinoidní syndrom), ale i účinek antiproliferativní.

Cílená protinádorová léčba solidních nádorů

Cílená protinádorová léčba (targeted therapy) je novějším přístupem v léčbě zhoubných nádorů. Ve zjednodušeném pohledu léčebný cíl představuje molekulární struktura, která hraje důležitou úlohu v patogenezi daného onemocnění, měla by působit na cílový patofyziologický proces a specifickou populaci buněk (obr. 2).

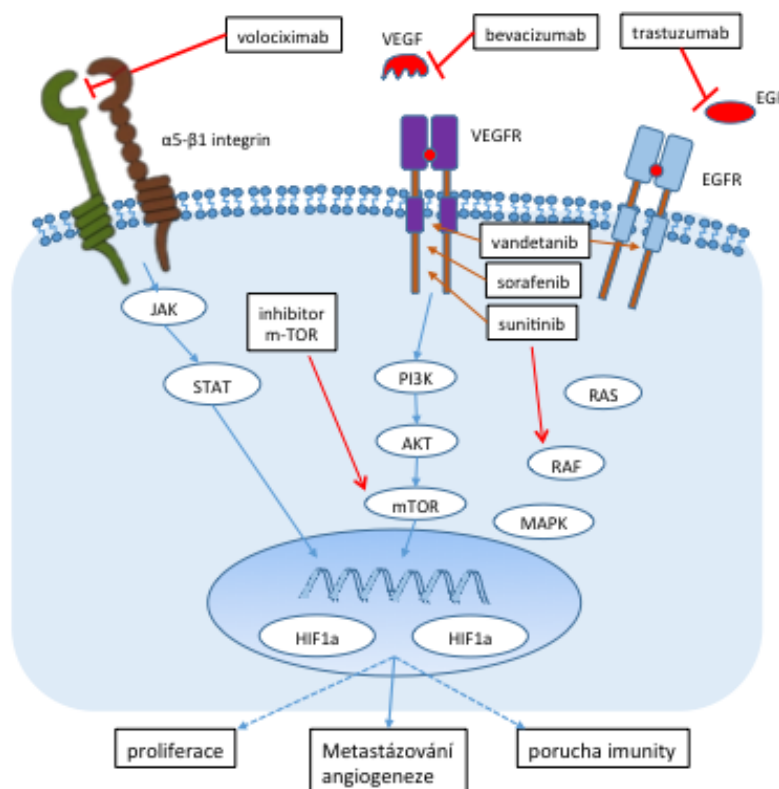
Mechanismus účinku je obvykle jiný než v případě chemoterapie a často je jiné i spektrum nežádoucích účinků. Konvenční léčba chemoterapií je zaměřena na buněčné struktury, které jsou společné všem buňkám v organizmu např. na DNA. Cílená léčba působí na struktury specifické pro nádorovou buňku, není však nikdy zcela specifická, proto je provázena nežádoucími účinky (Obr.3). Cílená léčba bývá někdy nesprávně zaměňována s pojmem biologická léčba, tento termín je však poněkud zavádějící.

Obr. 2 Principy cílené léčby



Klasifikace cílené léčby není přesně stanovena. V této kapitole uvádíme rozdělení na základě molekulární struktury a působení na specifické signální dráhy. Příklady mechanismů účinku zobrazuje obrázek č. 3.

Obr.3. Příklady cílových struktur a signálních drah cílené protinádorové léčby



Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky mají schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů a solubilních proteinů. Mezi nejčastější cílové antigeny patří **růstové faktory** (např. VEGF, IL6), **receptory** (EGFR/ERBB/HER, VEGFR), **membránové proteiny** (např. CD20, CD52, CD33), a **adhezivní molekuly** (EpCAM, integriny). Přehled uvádí tabulka č. 3.

Trastuzumab, rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti receptoru HER2 přinesla průlom v léčbě HER2 pozitivního karcinomu prsu. Trastuzumab se váže na extracelulární doménu receptoru 2 lidského epidermálního růstového faktoru (HER2 nebo c-erbB-2) a tím zabrání přenosu signálu intracelulárně. Amplifikace genu pro HER2 se vyskytuje přibližně u 25-30 % karcinomu prsu a 19 % karcinomu žaludku. Hlavním mechanismem účinku je na protilátce závislá buněčná toxicita proti buňkám s overexpresí HER2.

Pertuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti extracelulární doméně HER2. Zabraňuje dimerizaci HER2 receptoru a tím blokuje jeho aktivitu. V kombinaci s trastuzumabem a taxanem se používá v léčbě 1. linie metastatického karcinomu prsu HER2 pozitivního.

V léčbě metastazujících zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku se v praxi používají monoklonální protilátky: **bevacizumab** proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) a **cetuximab** nebo **panitumumab** proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Podávají se v kombinaci s chemoterapií. Cetuximab a panitumumab jsou účinné v případě metastazujícího kolorektálního karcinomu s tzv. divokým typem (wild-type) onkogenem RAS. Aktivační mutace genů RAS se často objevují v různých lidských nádorech a podílejí se na onkogenezi i progresi nádorů.

Vazba **cetuximabu**, chimérické IgG1 monoklonální protilátky, na EGFR blokuje ligandy indukovanou signalizaci EGFR a vede na buněčné úrovni k inhibici proliferace, angiogeneze a dediferenciace, stimulaci apoptózy a prevenci tvorby metastáz. K dalším účinkům cetuximabu patří inhibice produkce angiogenních faktorů, zprostředkování na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity a synergické působení s chemoterapií a radioterapií.

Panitumumab je rekombinantní, plně humánní monoklonální protilátka IgG2, která se váže na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). EGFR podporuje růst buněk normálních epiteliálních tkání včetně kůže a vlasových folikulů, ale je také exprimován různými nádorovými buňkami. Vazba panitumumabu na EGFR vede k internalizaci receptoru, inhibici buněčného růstu, indukci apoptózy.

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF, zabraňuje interakci mezi VEGF a tyrosinkinázovými receptory VEGFR1 a VEGFR2 exprimované na povrchu endotelových buněk. Bevacizumab je první **antiangiogenní látkou**, která byla

zavedena do klinické praxe. Podává se v kombinaci s chemoterapií v léčbě široké škály metastazujících zhoubných nádorů (kolorekta, nemalobuněčného karcinomu plic, ledviny, děložního čípku, vaječníků a primárních peritoneálních karcinomů).

Ramucirumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGFR-2, tedy působí antiangiogenně. Používá se v kombinaci s chemoterapií v léčbě metastazujícího karcinomu žaludku, kolorekta a nemalobuněčného karcinomu plic.

Tab. č. 3. Přehled monoklonálních protilátek

Monoklonální protilátka	Cílová struktura	Indikace	Obchodní přípravek
Protilátky proti receptorům rodiny EGFR/ErbB/HER			
Trastuzumab	ErbB2/HER2/neu	Karcinom prsu, žaludku	Herceptin
Cetuximab	EGFR/ErbB1/HER1	Karcinom kolorekta, hlavy a krku	Erbix
Panitumumab	EGFR1, EGFR2	Karcinom kolorekta	Vectibix
Pertuzumab	ErbB2/HER2/neu	Karcinom prsu	Perjeta
Monoklonální protilátky blokuující růstové faktory			
Bevacizumab	VEGF	Karcinom kolorekta, ledviny, prsu, děložního čípku, ovária, plic	Avastin
Ramucirumab	VEGFR-2	Karcinom žaludku, kolorekta, nemalobuněčný karcinom plic	Cyramza

Ziv-aflibercept	VEGF	Karcinom kolorekta	Zaltrap
Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů			
Rituximab	CD20	NHL, CLL	MabThera
Alemtuzumab	CD52	CLL	MabCampath
Jiné protilátky			
Denosumab	RANKL	Kostní metastázy	Xgeva
Catumaxomab	CD3, EpCAM	Léčba maligního ascitu	Removab

Vysvětlivky: NHL- Nehodgkinské lymfomy, CLL- chronická lymfatická leukémie, HL- Hodgkinův lymfom, RANKL - RANK ligand (receptor aktivující nukleární faktor κ B), VEGF- vaskulární endoteliální růstový faktor, EGFR- receptor epidermálního růstového faktoru, VEGFR-2- receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru 2

Denosumab se používá v podpůrné léčbě kostních metastáz. Patří do skupiny tzv. BMA (bone modifying agents – léky ovlivňující metabolismus kosti).

Inhibitory tyrosinkináz (TKI)

Tyrosinkinázové inhibitory zahrnují široké spektrum molekul, které v současnosti nalézají uplatnění především v protinádorové léčbě. Kompetitivně se vážou na vazebné místo pro makroergní fosfát ATP na intracelulární doměně receptoru a zabrání fosforylaci a přenosu signálu do buňky.

Tyrosinkinázy (TK) jsou enzymy katalyzující intermolekulární přenos fosfátu. Vyskytují se buď ve formě *membránového receptoru s tyrosinkinázovou aktivitou (RTK)*, který aktivuje signální dráhu (např. receptory pro růstové faktory EGFR, VEGFR), nebo jako *intracelulární tyrosinkinázy* (např. Ras, Raf) předávající signál v rámci signální dráhy. Přítomnost patologicky aktivovaných TK vedla k vývoji jejich inhibitorů. Na rozdíl od monoklonálních protilátek, které se mohou vázat pouze na extracelulární domény RTK, jsou tyrosinkinázové inhibitory schopny ovlivňovat také intracelulární část RTK či TK.

První a velmi úspěšnou malou molekulou je od roku 2001 **imatinib**, který specificky blokuje Bcr/Abl (jedná se o fúzní protein s tyrosinkinázovou aktivitou, tzv. filadelfský chromozom, reciproká translokace mezi chromozomy 9 a 22) v buňkách chronické myeloidní leukemie.

Podává se perorálně. Zavedení imatinibu do klinické praxe zásadním způsobem proměnilo léčebné výsledky u CML a dalších hemato-onkologických malignit. Současně se tak otevřely zcela nové strategie protinádorové léčby. Imatinib má dnes uplatnění v léčbě gastrointestinálních stromálních nádorů c-KIT pozitivních a dermatofibrosarcoma protuberans. **Lapatinib** je perorální reverzibilní duální inhibitor ATPázy tyrosinkináz EGFR a HER2. Hlavní indikací je metastatický karcinom prsu HER2 pozitivní refrakterní vůči trastuzumabu. Vzhledem k malé molekule prostupuje lapatinib přes hematoencefalickou bariéru na rozdíl od trastuzumabu.

Sunitinib je další perorální multikinázový inhibitor. Je indikován v léčbě pacientů s metastatickým karcinomem ledviny, gastrointestinálním stromálním tumorem a dobře diferencovaným pankreatickým neuroendokrinním nádorem. Významné je antiangiogenní působení sunitinibu vazbou na receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGFR) a dalších tyrosinkináz.

Přehled a rozdělení tyrosinkinázových inhibitorů uvádí tabulka č. 4.

Tab. 4. Přehled tyrosinkinázových inhibitorů

Název látky	Cílová struktura	Indikace-příklady
Multikinázové inhibitory tyrosinkinázových proteinů		
Imatinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML, GIST
Sunitinib	VEGFR1-3, PDGFR, KIT, RET, CSF1R	Karcinom ledviny, imatinib rezistentní GIST, dobře diferencovaný pankreatický neuroendokrinní nádor
Sorafenib	VEGFR1-3, PDGFR, RAF (včetně mutovaných BRAF), KIT, RET, FLT3	Karcinom ledviny, hepatocelulární karcinom, diferencovaný (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinom štítné žlázy, který je rezistentní na léčbu radiojódem

Nilotinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML
Dasatinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML rezistentní na imatinib
Inhibitory receptorových tyrosinkináz (RTK)		
Erlotinib	EGFR/ERBB1/HER1	Nemalobuněčný karcinom plic, karcinom pankreatu
Gefitinib	EGFR/ERBB1/HER1	Nemalobuněčný karcinom plic
Lapatinib	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU, ERK1, ERK2, AKT	Karcinom prsu s prokázanou expresí ERBB2/HER2/NEU
Afatinib	EGFR, HER2, HER4	Karcinom plic s mutací EGFR v exonech 19, 21
Vandetanib	EGFR/ERBB1/HER1, VEGFR	Medulární karcinom štítné žlázy
Lenvatinib	VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT	Diferencovaný karcinom štítné žlázy
Cabozantinib	VEGF, MET, RET, KIT, TIE-2	Medulární karcinom štítné žlázy
Axitinib	VEGFR-1-3, PDGFR, c-Kit	Karcinom ledviny
Pazopanib	VEGFR1-3, PDGFR, c-Kit	Karcinom ledviny, sarkomy měkkých tkání, karcinom ovaria
Nintedanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	Karcinom plic

Vysvětlivky: EGFR/ERBB/HER: rodina receptorů pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor/erythroblastosis receptor B/human epidermal growth factor receptor), zahrnuje čtyři typy receptorů EGFR 1-4. Molekulární protilátky cetuximab, panitumumab cílí EGFR/ERBB1/HER1, trastuzumab cílí ERBB2/HER2/NEU. GIST: gastrointestinální stromální tumor, RET: Rearranged during transfection (aktivuje MAPK a PI3K signální dráhu)

Inhibitory mTOR

Rapamycinový receptor (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) je kináza, která v buňce reguluje průběh procesů katabolismu či anabolismu.

Everolimus je perorální inhibitor mTOR. Redukuje hladinu VEGF. mTOR v rámci signální dráhy PI3K/Akt má důležitou roli v regulaci buněčného růstu a proliferace. Používá se v léčbě renálního karcinomu, karcinomu prsu v kombinaci s exemestanem, v léčbě dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů.

V transplantační medicíně je používán pro svůj imunosupresivní účinek k profylaxi rejekce transplantovaných orgánů.

Temsirolimus je indikován v léčbě nesvětlobuněčného karcinomu ledviny nebo světlobuněčného karcinomu ledviny se špatnou prognózou.

Inhibitory RAF/MAP signální dráhy

Sorafenib je perorální inhibitor kinázy Raf v rámci signální dráhy Ras/Raf/MEK. Je indikován v léčbě karcinomu ledviny, karcinomu štítné žlázy a hepatocelulárního karcinomu.

Regorafenib inhibuje VEGFR1-3, KIT, PDGFR, RAF, BRAF. Perorální lék používaný v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu po selhání chemoterapie na bázi 5-FU, oxaliplatinu a irinotekanu.

Trametinib je inhibitor MEK kinázy.

Dabrafenib a vemurafenib inhibují BRAF kinázu.

Trametinib, dabrafenib a vemurafenib jsou standardem léčby pokročilého maligního melanomu s mutací genu BRAF V600. Kombinace BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib) jsou účinnější než monoterapie s BRAF inhibitory v léčbě maligních melanomů.

Inhibice Hedgehog signální dráhy

Vismodegib je moderní léčbou bazocelulárního karcinomu kůže.

Inhibitor poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP)

Inhibice PARP je obzvláště účinná u tumorů s preexistujícím defektem v opravných mechanismech DNA, zejména u tumorů s mutací BRCA1 a BRCA2. **Olaparib** se v současnosti využívá v léčbě karcinomu vaječníků s mutací BRCA

Inhibitor cyklin-dependentní kinázy (CDK) 4 a 6

Palbociclib, inhibitor proteinkinázy, se uplatňuje v léčbě metastazujícího karcinomu prsu v kombinaci s hormonální léčbou

Imunoterapie

Imunoterapie představuje v současnosti nejprogresivnější modalitu protinádorové léčby. Vyznačuje se specifickým mechanismem účinku i spektrem imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Má za cíl obnovit porušenou funkci protinádorové imunity a zapojit ji do léčby nádorového onemocnění.

Jako první imunoterapeutiky se v minulosti uplatnily v léčbě nádorů (maligního melanomu a renálního karcinomu) **interferon alfa a interleukin 2**. Využíval se jejich antiproliferativní, antiangiogenní a diferenciací účinek. Imunitní reakce modifikují nespecificky.

Účinek látek novodobé imunoterapie je odvozen od imunitních reakcí, které probíhají v organismu.

Cytotoxický T-lymfocytární antigen typu 4 (**CTLA-4**) se uplatňuje v průběhu časně aktivace T lymfocytů v lymfatických tkáních. Při jeho blokádě dochází k významné nespecifické aktivitě T lymfocytů, které jsou schopné reagovat proti řadě nádorových antigenů.

Receptor programované smrti (**PD-1**) je negativním regulátorem aktivity T-buněk a bylo dokázáno, že se účastní kontroly imunitní odpovědi T-buněk. Blokádou receptoru PD-1 vede ke snížení apoptózy a zvýšení efektorové funkce T lymfocytů.

Imunoterapie protilátkami anti-CTLA-4 a anti-PD-1 tedy využívá různých vlastností imunitního systému, např. adaptability (imunitní systém umí reagovat na změny mikroprostředí, blokádou CTLA-4 a PD-1 zůstávají T lymfocyty stimulovány a lépe rozpoznávají různé nádorové antigeny) nebo paměti (mnohaleté přežívání paměťových T lymfocytů schopných reagovat na opakované setkání s antigenem).

V roce 2011 byla schválena imunoterapie **ipilimumab** (checkpoint inhibitor) v léčbě metastatického melanomu. Ipilimumab je monoklonální protilátka působící modulaci imunitního systému nepřímo, prostřednictvím zvýšené T-buněčné imunitní odpovědi. Specificky blokuje CTLA-4 (CTLA-4 check point blokáda).

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka isotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované smrti). Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk, včetně protinádorové odpovědi, blokádou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2. Uplatňuje se v léčbě metastazujícího melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu ledviny, skvamózního karcinomu hlavy a krku, uroteliálního karcinomu.

Pro dospělé pacienty s neresekovatelným melanomem s regionálními nebo vzdálenými metastázami bez postižení kostí, mozku, plic nebo jiného viscerálního postižení je v EU k intralezionální aplikaci (kožní, podkožní, uzlinové léze) registrován přípravek **Imlygic (T-VEC)**. T-VEC je **lokální imunoterapie**, jedná se o oncolytický virus, z geneticky modifikovaného herpetického viru.

Protinádorové vakcíny jsou typem aktivní specifické imunoterapie. V roce 2010 FDA (Americký úřad pro kontrolu léků a potravin) schválil první vakcínu na bázi dendritických buněk určenou k léčbě pokročilého karcinomu prostaty (Provenge).

Literatura

1. Slabý O. et al. Molekulární medicína, Galen 2015.
2. Klener P. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Grada Publishing 2010.

4. Zavadová E. et al. Onkologická imunologie. Mladá fronta a.s. 2015.
6. Krp DD, Falchook GS. Handbook of Targeted Cancer Therapy. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
7. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.
8. Pazdur R et al. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 12th edition CMP Medica.
10. Svoboda M et al. Nové léky v onkologické praxi 2015/2016. Ambit Media 2016, dostupné elektronicky na www.noveleky.cz
11. Hanahan D et al. Cell 2011;144(5):646-74.
12. Adam Z et al. Obecná onkologie, Galen 2011.
13. Khleif SN et al. Skeel's Handbook of Cancer Therapy.

Nežádoucí účinky protinádorových léčiv

J. Šedo

Úvod

Prakticky všechna protinádorová léčiva mají s ohledem na mechanismus svého působení celou řadu nežádoucích účinků, což platí nejen pro klasická konvenční cytostatika, ale také pro modernější cílené preparáty, u kterých je ale profil nežádoucích účinků v mnohém odlišný.

V rámci protinádorové léčby jsou podávány kombinace a dávky léčiv, které mohou vést až k život ohrožujícím stavům a komplikacím (např. sepse při neutropenii nebo krvácení při trombocytopenii). Systematické hodnocení závažnosti nežádoucích účinků a jejich aktivní profylaxe a léčba jsou proto nedílnou součástí komplexní onkologické péče.

Většina závažných toxických účinků je závislá na dávce protinádorového léku (ale jsou i podstatné výjimky). Díky důsledné prevenci a léčbě nežádoucích účinků tak můžeme při léčbě dosáhnout vyšší dávkové intenzity a tím i větší účinnosti terapie. Velmi obecně lze říci, že u kurativní či adjuvantní terapie často pokračujeme v intenzivní léčbě i v případě výskytu závažných reverzibilních nežádoucích účinků, protože dostatečná intenzita terapie je často jedinou nadějí na úplné vyléčení pacienta. Naopak v paliativní terapii často volíme strategii zaměřenou na udržení maximální kvality života nevléčitelně nemocných pacientů, proto v případě na dávce závislých nežádoucích účinků neváháme dávkovou intenzitu individuálně upravovat (cestou snížení jednotlivé dávky nebo prodloužení dávkového intervalu).

Klasické nežádoucí účinky u většiny konvenčních cytostatik

- Hematologická toxicita (myelotoxicita).
- Gastrointestinální toxicita.
- Únava.

Toxicity specifické pro některé protinádorové léky

- Nefrotoxicita (cisplatina, metotrexát, ...).
- Urotoxicita (cyklofosamid, ifosfamid).
- Kardiotoxicita (doxorubicin, epirubicin, duanorubicin, trastuzumab ...).
- Neurotoxicita (paklitaxel, docetaxel, oxaliplatina, vinkristin...).
- Pneumotoxicita (bleomycin, everolimus, ...).
- Hepatotoxicita (dakarbazin, irinotekan, pazopanib, vemurafenib, T-DM1, regorafenib, lapatinib, imatinib).
- Kožní toxicita (5-fluorouracil, cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib...).

- Akutní infusní reakce (oxaliplatina, karboplatina, paklitaxel, docetaxel, cetuximab, rituximab).
- Nežádoucí účinky imunoterapie (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab ...).

V onkologii obvykle používáme pro nežádoucí účinky termín toxicita. Pro usnadnění komunikace mezi kliniky o její závažnosti používáme tzv. stupně toxicity. Grade 1 označuje nejnižší stupeň toxicity a Grade 4 nejzávažnější stupeň. Příklady ukazuje tabulka č. 1.

Tab. č. 1.: Stupně („grading“) toxicity protinádorové léčby

Grade	0	1	2	3	4
		Lehká	mírná	závažná	Velmi závažná/ život ohrožující
Neutropenie <i>Počet granulocytů (neutrofilů)</i> <i>(x 10⁹/l)</i>	>2.0	1.5-2	1.0– 1.49	0.5 - 0.99	<0.5
Trombocytopenie <i>Počet trombocytů</i> <i>(x 10⁹/l)</i>	> 150	75 -150	50- 74	25-49	<25
Anémie <i>Koncentrace hemoglobinu (g/l)</i>	>130	100-129	80 – 99	49-80	Život ohrožující anémie.
Zvracení <i>Počet epizod za 24 h</i>	žádné	1-2	3-5	Více než 6 epizod	Život ohrožující
Průjem <i>Počet epizod nad zvyklý počet stolic za 24 h</i>	žádný	≤3	4-6	≥7	Život ohrožující

Hematologická toxicita

Hematologická toxicita, někdy též označovaná jako myelotoxicita, je společným nežádoucím účinkem většiny konvenčních cytostatik. Spíše vzácněji se s ní můžeme setkat i u některých preparátů cílené léčby (**sunitinib**, **imatinib**) ačkoliv většinou nedosahuje takové závažnosti jako u klasických cytostatik. Nicméně například u nově nastupujících léčiv nazývaných PARP-inhibitory (**olaparib**, **veliparib**) jde o často limitující nežádoucí účinek.

Myelotoxicita má obvykle silnou závislost na dávce cytostatika, proto jí můžeme předcházet redukcí dávek cytostatika. V případě neutropenie pak ještě můžeme snížit rizika spojená s neutropenií aplikací tzv. „růstových faktorů“, preparátů stimulujících kolonie granulocytů (zkratka G-CSF, nejčastěji filgrastim). Pokles počtu neutrofilů a trombocytů nenastává ihned po podání cytostatika, ale typicky většinou až s odstupem 7-10 dní po jeho podání. Důvodem je to, že nejtoxičtější jsou cytostatika pro dozrávající či nezralé krevní elementy a skutečný pokles v krevním obraze sledujeme až tehdy, když jsou z cirkulace na konci své životnosti odstraňovány vyzrálé neutrofilů a trombocyty. V tom momentě se teprve projeví absence "mladší generace" buněčných elementů.

Leukopenie/neutropenie

Jde o nejčastější a často limitující nežádoucí účinek klasických konvenčních cytostatik. Prakticky vždy je závislý na dávce cytostatika. Pacienta ohrožuje vysokým rizikem rozvoje infekce a rychlou progresí infekce do život ohrožujícího septického stavu.

Febrilní neutropenie (FN)

je stav spojený s vysokým rizikem úmrtí definovaný kombinací dvou faktorů:

- jednorázový **vzestup tělesné teploty nad 38,3°C nebo vzestup teploty nad 38°C po dobu nejméně jedné hodiny** (definice z různých zdrojů se mírně odlišují),
- neutropenie s počtem neutrofilů méně než $0.5 \times 10^9/l$** a/nebo s hladinou vyšší, u které však předpokládáme rychlý pokles pod výše uvedenou úroveň.

FN je třeba považovat za závažný stav, spojený s vysokou mortalitou a to hlavně na pracovištích, kde s léčbou FN není dostatečná zkušenost. Riziko mortality může být sníženo na jednotky procent v případě systematického dodržování doporučených postupů pro její management.

Vstupní vyšetření zpravidla zahrnuje:

fyzikální vyšetření,

vyšetření krevního obrazu, základní biochemické vyšetření včetně CRP, vyšetření moče RTG hrudníku,

kultivační vyšetření: hemokultury, moč, případně stěr z krku, nosu, ran apod.

Zásady klinického managementu febrilní neutropenie:

- Hospitalizace je až na výjimky nutná, v domácím prostředí může probíhat pouze u pacientů s nízkým rizikem. V případě známek oběhové nestability či jiných komplikací nutná monitorace na JIP.
- Zahájení ATB terapie bez odkladu (tedy empiricky, bez vyčkávání na výsledek mikrobiologických vyšetření).
- V ATB terapii se řídíme doporučeními specifickými pro FN, zpravidla je nutná dvojkombinace ATB:
 - U pacientů s nízkým rizikem například kombinace **amoxicilin-klavulanát + ciprofloxacin**.
 - U pacientů s vysokým rizikem pak ATB s antipseudomonádovou aktivitou (např. cefepim, piperacilin-tazobactam, meropenem). Podle míry rizika a specifických klinických okolností přidáváme do kombinace aminoglykosid (amikacin nebo gentamycin) nebo ATB proti G+ kokům (vancomycin nebo linezolid).
 - Při přetrvávání FN u pacientů s vysokým rizikem nebo při průkazu mykotické infekce přidáváme antimykotika (např. amforeticin B, voriconazol, capsfungin).
 - Empirickou ATB terapii upravujeme podle klinické odpovědi a případného pozitivního výsledku mikrobiologického vyšetření.
- Od počátku je nutná izolace pacienta a zvýšený hygienický režim.
- Dbát dostatečné hydratace (většinou parenterálně).
- Nutná je i pravidelná monitorace TK, TF, diurézy.
- Zvažujeme podání růstových faktorů (G-CSF: filgrastim apod.).

Rekombinantní růstové faktory (např. filgrastim)

Rekombinantní humánní růstový faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) je určen k mobilizaci periferních kmenových (progenitorových) buněk.

Indikace jsou následující:

- Profylaxe febrilní neutropenie (aplikujeme před očekávaným poklesem neutrofilů k zabránění poklesu jejich hladiny pod kritickou úroveň).
- Zkrácení doby trvání neutropenie.

Faktory jsou dostupné taktéž v pegylované formě s delší dobou uvolňování (pegfilgrastim).

Z nežádoucích účinků se setkáváme nejčastěji s chřipkovitými příznaky (tzv. Flu like syndrom), které zahrnují bolesti svalů, kloubů, zad, subfebrilie a další.

Trombocytopenie

Častý nežádoucí účinek ohrožující pacienta krvácením.

Nejčastější místa krvácení u onkologických pacientů:

- Krvácení do GIT.
- Krvácení z močového traktu (zvláště u pacientů s jeho postižením).
- Krvácení do mozku (obzvláště v případech přítomnosti mozkových metastáz).
- Krvácení z nádoru či metastázy v jakékoliv lokalizaci.

Terapie:

V první řadě je samozřejmě nutné nalezení zdroje krvácení a jeho zástava dostupnými prostředky (lokální zástava krvácení, hemostyptika).

Na rozdíl od neutropenie nelze v případě trombocytopenie využít růstových faktorů, proto je často jedinou šancí pro pacienta s hlubokou trombocytopenií substituce trombocytů od dárce. Zde je potřeba upozornit na to, že životnost trombocytů je ve srovnání s erytrocyty krátká, pohybuje se v rozmezí 3-10 dnů. To znamená, že v případě nenastoupení vlastní krvetvorby pacienta jsou nutné substituce opakovaně. Zásoby těchto krevních přípravků bývají často omezené už s ohledem na to, že dárcovství trombocytů je ve srovnání s dárcovstvím erytrocytů v mnoha ohledech podstatně náročnější proces.

Indikace substituce trombocytů:

- Klinicky zřejmé krvácení u pacienta s výraznější trombocytopenií (určujeme individuálně).
- Prevence krvácení u asymptomatického pacienta s hlubokou trombocytopenií (zvažujeme zpravidla při hladině trombocytů nižší než 10 tis $\times 10^9/l$, opět individuálně).
- Prevence krvácení u pacienta před plánovaným chirurgickým výkonem.

Anemie

Výskyt anémie bývá u onkologických pacientů velmi častý. Na rozvoji anemie se většinou podílí více faktorů. Spíše výjimečně je anemie pouze projevem toxicity chemoterapie.

U pacientů s onkologickým onemocněním jde zpravidla o typ anemie spojený s chronickým onemocněním (mikrocytární anemie spojená s redistribucí železa a s vysokou hladinou feritinu), případně o poztrátovou anemii u pacientů s krvácením z nádoru.

Management anemie

Přístup k řešení anemie závisí na celkovém klinickém kontextu: na hladině hemoglobinu, klinické závažnosti anemického syndromu, na přidružených onemocněních, která jsou spojena s většími nároky na počet erytrocytů a hladinu hemoglobinu (např. u pacientů s ICBS,

CHOPN, COM bychom v průběhu léčby měli udržovat hladinu hemoglobinu nad 100g/l) a také na rychlosti s jakou potřebujeme dosáhnout úpravy.

Možnosti řešení anemie:

- Substitute železa, folátu nebo B12 v případě průkazu jejich deficitu (k úpravě počtu erytrocytů a vzestupu Hb dochází během několika týdnů).
- Transfuze erytrocytárních koncentrátů (podání 1 transfuzní jednotky obvykle vede k okamžitému zvýšení hladiny Hb přibližně o 10g/l).
- Erythropoetin (k navýšení hladiny Hb o 10 g/l obvykle dochází za několik týdnů).

Gastrointestinální toxicita

- Nevolnost a zvracení.
- Průjem.
- Mukozitida.

Nevolnost a zvracení

Zvracení (nauzea) můžeme definovat jako pocit nutkání ke zvracení. Jde zpravidla o velmi nepříjemný pocit vedoucí ke značnému distresu pacienta. Nauzeu je nutné odlišovat především od nechutenství, které je spíše typické odporem k jídlu či pocitem plnosti a nauzeu tedy zpravidla provází. Odlišení je nutné především z hlediska terapeutického přístupu.

Zatímco nauzeu můžeme kauzální farmakologickou terapií ovlivnit (antiemetika), nechutenství nezpůsobené nevolností je farmakologicky ovlivnitelné pouze velmi obtížně. Antiemetika zpravidla v léčbě takového nechutenství nepomáhají - můžeme se sice pokusit o ovlivnění nechutenství progestiny, jejich užití je však spojeno se zvýšeným rizikem závažných komplikací (tromboembolizmus).

Zvracení je komplexní neuromuskulární reflex, kterému zpravidla předchází nauzea. Jsou však i specifické situace, kdy může vomitus nastoupit bez předchozí nauzey (typicky u nitrolební hypertenze způsobené mozkovými metastázemi).

Velká část cytostatik může za určitých okolností způsobit vznik nevolnosti či zvracení. Existují však mezi nimi významné rozdíly, co do jejich emetogenního potenciálu. Podle něj řadíme cytostatika do několika skupin (viz tabulka č. 3)

Tabulka 3: Klasifikace emetogeneze cytostatik

Vysoce emetogenní	Středně emetogenní	Nízce emetogenní	Minimálně emetogenní
Cisplatina	Oxaliplatina	Etoposid	Vinkristin
Cyklofosfamid	Karboplatina	Gemcitabin	Vinblastin
Dakarbazin	Irinotekan	Fluorouracil, kapecitabin	Bleomycin
Karmustin	Ifosfamid	Mitomycin	Vinorelbin
	Doxorubicin	Paklitaxel	
	Epirubicin	Docetaxel	

Chemoterapií indukovaná nauzea a zvracení (CINV)

Z hlediska časového vztahu nevolnosti a zvracení k podání protinádorové léčby obvykle CINV dělíme na:

- **Akutní** - do 24 hod. od zahájení protinádorové léčby.
- **Opožděné** - za 24-120 hod. (výjimečně i déle).
- **Anticipační** - před zahájením dalšího cyklu léčby.
- **Průlomové** - vzniká přes optimální antiemetickou premedikaci.
- **Refrakterní** - přetrvává i přes opakované podání antiemetik.

Zatímco akutní forma CINV je spojená dominantně s aktivací chemorecepční spouštěcí zóny a na jeho vzniku se významně podílí serotoninové receptory, u opožděné formy zvracení je patofyziologický mechanismus ne zcela jasný a je i hůře ovlivnitelná farmakologicky (předpokládá se převažující podíl dopaminergního systému). Jednoznačně však platí, že adekvátní farmakoterapie ještě před nastoupením nauzey (zpravidla ještě ve fázi premedikace před chemoterapií) či aplikace potentních antiemetik při výskytu nauzey je nejlepším způsobem, jak předcházet opožděným či refrakterním formám CINV. Doporučení pro volbu antiemetické profylaxe v závislosti na emetogenicitě podané léčby je uvedena v následujících tabulkách:

Profylaxe zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)		
Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
NK ₁ inhibitor	aprepitant 125 mg p.o. nebo netupitant 300 mg	aprepitant 80 mg p.o. dny 2–3
+5-HT ₃ inhibitor (setron)	ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o.	0
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v. ¹	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4
± olanzapin	olanzapin 10 mg p.o.	10 mg p.o. dny 2–4
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Profylaxe zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou		
Medikace	Profylaxe akutního zvracení (den 1)	Profylaxe opožděného zvracení
kortikosteroid	dexametazon 8 mg p.o. nebo i.v. 1× denně	0
nebo	ondansetron 8 mg p.o. nebo 8 mg i.v. 1× denně	0
5-HT ₃ inhibitor	nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	
nebo	metoklopramid 10–20 mg p.o. nebo i.v. 4× denně	0
D2 inhibitor		
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. 4× denně	0
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Pro přehlednost přikládáme i přehled vybraných antiemetik dostupných na našem trhu v následující tabulce podle skupin. Některé přípravky jsou hrazené pouze u pacientů v souvislosti s podáním chemoterapie, některá však lze využít u onkologických pacientů i v jiných indikacích.

Tabulka 4: Přehled vybraných antiemetik podle skupin

Skupina	Přípravek	Dávkování a způsob podání
Ovlivnění D2 (dopaminových) receptorů	<i>metoklopramid</i>	10 - 20mg 3xdenně, p. o, i. v.
	<i>triethylperazin</i>	6,5mg 3x denně i. v., p. r., p. o.
	<i>haloperidol</i>	0.5mg-1mg každých 6-12 hod., p. o., i. m.
Ovlivnění 5-HT ₃ (serotoninových) receptorů	<i>ondansetron</i>	8mg 3x denně, p. o., s. l., i. v., p. r.
	<i>palonosetron</i>	250-500ug 1x za 5 dní, i. v., p. o. podání
Nová antipsychotika	<i>olanzapin</i>	5-10mg 1x denně, s. l., p. o. i i. v.
Ovlivnění NK-1 (neurokininových) receptorů	<i>aprepitant</i>	D1 125mg, D2-3 80mg denně, tablety p. o.,
	<i>netupitant</i>	t. č. dostupný ve fixní kombinaci v tbl.

		s palnosetronem
Kortikosteroidy	<i>dexamethazon</i>	8mg 1x denně, i. v., p. o.
Anxiolytika	<i>alprazolam</i>	0,25mg-0,5mg 3-4x denně, p. o.
	<i>bromazepam</i>	1,5mg q8h 3-4x denně p. o.

Průjmy

Průjmy jsou častým nežádoucím účinkem některých klasických cytostatik (např. **irinotekan**, **kapecitabin**) i některých nových cílených preparátů (např. **sunitinib**, **sorafenib**, **kabazitaxel**, **afatinib**). Vznikají poškozením střevního epitelu způsobující poruchu resorpce a jsou rizikové zvláště s ohledem na ztráty vody a iontů, při protrahovaných průjmech, někdy mohou vést až k malnutrici.

Terapie toxické enterokolitidy:

- dietní opatření,
- rehydratace a iontová substituce (hlavně Na, K, Cl),
- hypomotilika (loperamid, diphenoxylát) ke zpomalení střevní pasáže,
- analoga somatostatinu (oktreotrid),
- parenterální výživa u závažných případů s rizikem malnutrice.

Dysbalance střevní mikroflóry je zpravidla až sekundární, přesto nelze vyloučit přechod původně cytostatikem vyvolané enterokolitidy například do nebezpečné klostridiové kolitidy spojené přemnožením *clostridium difficile* s produkcí nebezpečného enterotoxinu. Zde je pak v případě potvrzení infekce na místě i adekvátní antibiotická terapie.

Mukozitida

Záněty sliznice nejčastěji v oblasti dutiny ústní a krku se projevují nejčastěji formou afekcí, lidově nazývaných afty. Někdy však mohou přecházet v závažné formy s plošným postižením sliznic nebo s tvorbou ulcerací.

Opět se jedná o toxicitu typickou pro řadu klasických cytostatik (**5-fluorouracil a další**), ale i pro některá cílená léčiva (**everolimus**).

Terapie mukozitidy v oblasti dutiny ústní a krku:

- zvýšení orální hygieny,
- omezení rizikových potravin,
- orální antiseptika (např. Tantum Verde, Corsodyl),
- ošetření afekcí topickými preparáty,

- analgetika, výplachy dutiny ústní anestetikem (ředěný mezokain),
- při kombinaci se soorem perorální antimykotika (intrakonazol, flukonazol, clotrimazol),
- rehydratace a parenterální výživa u nejzávažnějších případů.

Únava

Únava je velmi často průvodním jevem nádorového onemocnění jako takového. Kromě toho ji ale pacienti také udávají několik dnů po podání klasických cytostatik. Jde o zcela nespecifický nežádoucí účinek klasických cytostatik, ale bohužel i velmi výrazný a mnohdy i limitující nežádoucí účinek cílených léčiv (*afibercept*, *regorafenib*, *temsirolimus* a další).

V klinické praxi je třeba dbát na diferenciální diagnostiku příčin únavy. Únava sice sama o sobě léčitelná není, ale může mít celou řadu řešitelných příčin. Těmi mohou být například porucha spánku, jindy anémie, malnutrice, apod.

Nefrotoxicita

Cisplatina

Zatímco renální toxicita je při léčbě tímto oblíbeným cytostatikem velmi častá, u karboplatiny je riziko podstatně nižší a v případě oxaliplatiny jde pak pouze o raritní případy.

Nefrotoxicita cisplatiny je způsobena velmi komplexním mechanismem. Léčba cisplatinou může být provázena nejen snížením glomerulární filtrace, ale také dospět i k úplnému renálnímu selhání.

Výrazného snížení rizika toxického poškození ledvin můžeme dosáhnout aplikací masivní hydratace před a po podání cytostatika ve spojení s forsírovanou diurézou pomocí aplikace manitolu.

Metotrexát

Aplikace vysokodávkovaného metotrexátu je vysoce riziková s ohledem na precipitaci metotrexátu v tubulech při sníženém pH, kdy může dojít k rychlému renálnímu selhání. Podání metotrexátu ve vysokých dávkách proto musí být provázeno kontinuální alkalizací pomocí intravenózního podání roztoku bikarbonátu společně opět s masivní hydratací.

Tumor lysis syndrom (TLS)

TLS není komplikací specifickou pro konkrétní cytostatikum. Vzniká v důsledku rychlého rozpadu velkého množství nádorových buněk po aplikaci účinného cytostatika, při kterém se do krve uvolní velké množství nitrobenčkových iontů vedoucí k hyperkalémii a hyperfosfatémii. Kromě toho však v důsledku katabolismu velkého množství DNA vzniká hyperurikémie, která je pak hlavní příčinou akutního poškození ledvin.

Největší riziko vzniku TLS je při první aplikaci cytostatika u rozsáhlých chemosenzitivních nádorových onemocnění, což vidíme nejčastěji u hematologických onemocnění, u nádorů varlat, malobuněčných nádorů i výjimečně další solidních nádorů.

Postižení ledvin u TLS lze předcházet především masivní hydratací a redukcí úvodních dávek cytostatika.

Až třetí v řadě je pak použití **rasburikázy** - enzymu, který má potenciál eliminovat nadbytečnou kyselinu močovou z krve. Profylakticky lze taktéž využít **alopurinol** či nové agens **febuxostat**, který přinesl nadějně výsledky v klinických studiích (podrobněji viz kapitola Akutní stavy v onkologii).

Urotoxicita

Detoxifikace cyklofosfamidu a ifosfamidu je provázena vznikem akroleinu. Ten se při vylučování ledvinami dostává do moče a působí toxicky na výstelku močových cest - vzniká tzv. hemorhagická cystitis, která se projevuje v první řadě právě hematurií.

Prevencí je především opět výrazná intravenózní hydratace a potom také užití **mesny** před a po podání cytostatika, která na sebe toxický akrolein naváže.

Kardiotoxicita

Celá řada cytostatik včetně moderních cílených léčiv může být provázena kardiotoxicitou způsobenou různými mechanismy.

V klinické praxi se setkáváme nejčastěji s kardiomyopatií způsobenou podáním antracyklinů (**adriamycin=doxorubicin, epirubicin, daunorubicin**), která je způsobena především tvorbou volných kyslíkových radikálů v srdečním svalu, je často ireverzibilní a může vést i k fatálnímu srdečnímu selhání. Toxicita preparátů se může projevit i s velkým časovým odstupem (i 10 či 20 let po léčbě) formou chronického srdečního selhání, a proto je nutné u pacientů s anamnézou užívání antracyklinů kardiální funkce kontrolovat i po skončení terapie.

Ve zvlášť vysokém riziku chronického srdečního selhání jsou ženy léčené pro nádory prsu. Můžeme se u nich totiž setkat s kumulací až tří různých kardiotoxických faktorů. Jednak jde právě o antracykliny, které jsou u nádorů prsu pro svoji efektivitu součástí většiny adjuvantních a neoadjuvantních režimů, ale dají se využít i v paliativní terapii. V případě nádorů prsu se zvýšenou expresí HER2 receptorů však užíváme i moderní cílené terapie **trastuzumabem**. Ačkoliv poškození srdečního svalu způsobené trastuzumabem je většinou reverzibilní, jeho užití v kombinaci s antracykliny dále významně zvyšuje riziko srdečního selhání.

Třetím faktorem je adjuvantní **radioterapie**, která může také zvyšovat riziko srdečního selhání a ischemické choroby srdeční selhání v závislosti na dávce záření, kterému je srdce vystaveno, a projevuje se často s odstupem až několik dekád po záření. U jednostranných nádorů prsu se vzhledem k anatomickému uspořádání často nelze ozářením srdce vyhnout, proto se ve světě postupně rozšiřují speciální techniky ozařování, jako je například ozařování omezené pouze na fázi nádechu (tzv. breath-hold technique).

Některá cytostatika mohou působit pro-arytmogenně. Jedná se jednak o nesespecifický efekt klasických cytostatik (**antracykliny, paklitaxel.**), ale i o nejnovější tyrozin-kinázové inhibitory

(*crizotinib*, *vandetanib*), u nichž je popisováno časté výrazné prodloužení QT intervalu, které může vést k fatální arytmií typu "torsades de pointes".

5-fluorouracil i jeho perorální prodrug **kapecitabin** mohou způsobovat spasmy koronárních cév.

Neurotoxicita

Podání **paklitaxelu**, **oxaliplatinu** a **vinkristinu** je typicky provázeno v praxi velmi často limitující převážně periferní neurotoxicitou. Kromě těchto preparátů se můžeme setkat s podobnou neurotoxicitou v mírnějším stupni i u **docetaxelu** či **cisplatinu**. Centrální toxicita je vzácným až raritním úkazem, který je popisován u celé řady dalších cytostatik.

Jak již bylo uvedeno, neurotoxicita se nejčastěji u zmíněných preparátů projevuje formou **periferní senzorycké neuropatie**, kdy nemocní udávají typicky pocity brnění (parestezie) nebo ztráty citlivosti (hypestezie) zpočátku na konečcích prstů rukou i nohou, postupně se však mohou rozšiřovat proximálně, postihují propriocepci, jsou často ireverzibilní a pokud není léčba cytostatikem včas ukončena, mohou vést například až k úplné imobilizaci pacienta.

Podání **oxaliplatinu** může být spojeno s dalšími nepříjemnými projevy periferní neuropatie jako laryngo-faryngeální dysestezie popisované jako sevření hrtanu, trnutí brady a jazyka a podobně.

Neurotoxicita oxaliplatinu je závislá především na kumulativní dávce cytostatika.

U **paklitaxelu** se kromě popsané periferní neuropatie můžeme setkat i s velmi nepříjemnými neuropatickými difuzními bolestmi svalů, nejčastěji v proximálních částech dolních končetin, zad a to už i při prvním podání cytostatika.

Pneumotoxicita

Pneumotoxicita je poměrně vzácným nežádoucím účinkem cytostatik.

Z klasických cytostatik stojí za zmínku hlavně **bleomycin**, který je užíván v léčbě Hodgkinsoných lymfomů a germinativních nádorů. Především u pacientů s preexistujícím postižením plic je riziko závažné pneumotoxicity vysoké. Projevuje se zpravidla ve formě intersticiálního pneumonitidy a plicní fibrózy. Při léčbě bleomycinem je potřeba vyvarovat se zvláště radioterapie na oblast plic, která je sama o sobě také provázená podobným typem pneumotoxicity.

Stále častěji se však zřejmě budeme setkávat s pneumotoxicitou moderních cílených preparátů. Například **everolimus** a **temsirolimus** mohou způsobit nejčastěji intersticiální pneumonitidu. Pneumonitida a také tvorba hrudních výpotků je velmi častým nežádoucím účinkem **dasatinibu** a někdy taktéž **imatinibu**.

Hepatotoxicita

Je také méně častým nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout u některých cytostatik.

Z klasických cytostatik se jedná především o *dakarbazin*, *irinotekan* nebo vysokodávkovaný *metotrexat*. Z cílených preparátů můžeme jmenovat *pazopanib*, *vemurafenib*, *T-DM1*, *regorafenib*, *lapatinib*, *imatinib*.

Mechanismus hepatotoxického poškození je velmi rozdílný a je nad rámec tohoto učebního textu. Stejně tak z hlediska závažnosti se můžeme setkat s reakcemi na škále od pouhé elevace jaterních transamináz až po jaterní selhání.

Kožní toxicita

Kožní toxicita může mít celou řadu podob, které jsou často specifické pro jednotlivá cytostatika. Zvláště rozmanité jsou kožní nežádoucí účinky cílených preparátů.

Níže jsou vybrány pouze ty nejčastější a klinicky nejvýznamnější.

Alopecie (plešatost)

Je při podání klasických konvenčních cytostatik častá, zdaleka se však nevyskytuje u všech cytostatik.

Hand and Foot syndrom (H-F syndrom)

H-F syndromem se rozumí změny kůže na dlaních rukou a ploskách nohou, které nejčastěji doprovází léčbu perorálním kapecitabinem nebo i o něco méně často samotným 5-fluorouracilem. Vzácněji se můžeme setkat s H-F syndromem u jiných konvenčních cytostatik. Kůže v inkriminovaných lokalitách je suchá, zarudlá, s hyperkeratózou, olupuje se, časté jsou deskvamace, někdy i puchýře, krvácení a ragády vedoucí k výraznému zhoršení kvality života.

Po užití některých cílených léčiv (*regorafenib*, *sorafenib*, *vemurafenib* a další) můžeme sledovat reakce na rukou i nohou, které se svým charakterem od klasického HF syndromu liší - typická je pro ně především tvorba hyperkeratóz - často až excesivních puchýřů v místech největšího tlaku na kůži, což může u vyjádřených forem přinést výrazné omezení mobility pacienta.

Akneiformní exanthém (papulopustulózní exanthém)

Provází zpravidla léčbu moderními preparáty cílenými proti EGFR. Nejčastěji jde o monoklonální protilátky ***cetuximab*** a ***panitumumab*** užívané v paliativní terapii nádorů kolorekta, méně často také o ***erlotinib*** a ***gefitinib*** v léčbě nádorů plic.

Pojem "akneiformní" napovídá, že se jedná vizuálně o stejný typ lézí, které jsou tak typické pro léta dospívání a u mladých dospělých. Ačkoliv tyto léze vznikají zcela jiným mechanismem,

lokalizace lézí je stejná - typicky nejvíce v obličejí a přibližně v trojúhelníku mezi rameny a processus xiphoideus, ale může se rozšířit také ve kšticí a na celé horní polovině trupu. Nezřídka jsou přítomny u těchto preparátů i jiné formy kožní toxicity, jako jsou například velmi nepříjemné ragády apod. Zvláště postižení obličejí často pro řadu nemocných znamená výraznou limitaci v sociální oblasti.

Paravenózní únik cytostatik

Některá cytostatika mohou v případě paravenózní aplikace způsobit rozsáhlé nekrózy kůže i hlubších vrstev tkáně. Jedná se především o **doxorubicin, mitomycin, vinkristin a vinblastin**. Celá řada dalších cytostatik pak může působit při paravenózní aplikaci jako iritant. Jiným mechanismem dochází ke změnám zbarvení kůže při aplikaci **5-fluorouracilu (5-FU)**, kdy při aplikaci cytostatika do periferní žíly vznikají často velmi nepříjemné flebitidy. Určitou alternativou je na místo 5-FU využít jeho prodrug kapecitabin, který se užívá ve formě perorálních tablet, ale ten má svoje limity a nežádoucí účinky třeba právě ve formě výše uvedeného H-F syndromu nebo průjmů.

Žilní vstupy k aplikaci chemoterapie

Z výše uvedených důvodů je často nezbytné k aplikaci cytostatik zajistit bezpečný přístup do centrálního žilního řečiště, který je možné užívat dlouhodobě po dobu terapie.

Pro účely opakované aplikace cytostatik je zřejmě nejužívanější tzv. **intravenózní port**, ale jsou dostupné i jiné alternativní přístupy. Viz tabulka.

Tabulka č. 7: Přehled žilních přístupů

Typ zařízení	Způsob zavedení	Použití
Implantabilní intravenózní port	Implantován kompletně do podkoží v oblasti podklíčku vlevo či vpravo, ev. na paži. Systém komůrky s hadičkou zavedenou nejč. do v. subclavia, v. cava sup. Při aplikaci chemoterapie zvláštní jehlou propíchneme kůži nad portem a zátku nad komůrkou portu, přes jehlu je potom CHT aplikována přes komůrku do žilního řečiště	Implantace v lokální anestezii pod kontrolou RTG, někdy s USG navigací. Většinou u dlouhodobé terapie přesahující 6 měsíců.

PICC (peripherally implanted central catheter)	Přes periferní žílu (v. basilica či v. cephalica) zavedený katetr až do centrální žíly (v. subcl., či v. cava sup.). Konec katetru je vyvedený a uchycený ke kůži na paži.	Dlouhodobá terapie obvykle nepřesahující 1 rok. Nutná péče o katetr a pravidelné převazování, aby nedošlo k infekci.
Tunelizované centrální žilní katetry	Katetr zavedený do centrálního řečiště, část katetru je tunelizován v podkoží.	Dlouhodobější terapie zpravidla přesahující 6 týdnů
Midline katetr	8–20cm katetr zavedený pod UZ kontrolou do v. basilica nebo v. brachialis	Terapie v řádu týdnů

Akutní infuzní reakce

Reakce na podání infuse cytostatika jsou často označovány paušálně jako "alergické" ačkoliv jejich patofyziologický podklad může být různorodý. Závažnost reakcí může být na stupnici od těch nejlehčích reakcí, které je možné eliminovat zpomalením aplikace cytostatika, až po nejfatálnější anafylaktické reakce často vedoucí k úmrtí, na které se v této kapitole zaměříme.

Anafylaktické reakce

K anafylaktické reakci může dojít jednak při aplikaci některých monoklonálních protilátek, ale také u klasických konvenčních preparátů.

Z konvenčních cytostatik jde o platinové deriváty (nejčastěji **oxaliplatina a karboplatina**), a potom také o **paklitaxel, docetaxel a etoposid**, ačkoliv zde způsobují anafylaxi častěji spíše vehikula, která zajišťují stabilitu těchto cytostatik.

Z monoklonálních protilátek jde v případě solidních nádorů nejčastěji o **cetuximab** - chimérickou protilátku velmi rozšířenou v léčbě nádorů kolorektální oblasti a u hematologických onemocnění nejčastěji o **rituximab** užívaný v léčbě B-buněčných proliferací.

Anafylaxe se projevuje známými symptomy: kašlem, dušností, dušením, tachykardií, hypotenzí (někdy i naopak hypertenzí), nevolnostmi, křečemi břicha, rozostřeným viděním.

Především kožní symptomy jako je urtika, angioedém obličeje, očních víček, rtů, svědění, zrudnutí jsou spolu s bronchospasmem a hypotenzí často těmi nejspecifičtějšími ukazateli skutečné anafylaktické reakce, které musí být rychle odlišeny od jiných hypersenzitivních

infuzních reakcí a musí být provázeny okamžitou aktivací všech dostupných prostředků k odvrácení až příliš často fatálního průběhu.

Z medikamentů při výskytu anafylaktické reakce užíváme:

- **antihistaminika** (např. bisulepin/Dithiaden/ 2mg v 10ml 5% glukózy pomalu i. v.),
- **kortikoidy** (například Hydrocortison 200mg ve 20ml fyziologického roztoku i. v.),
- **adrenalin** (počáteční dávka u závažných reakcí zpravidla 0,5mg i. m. nebo i. v., 1 ampuli obsahující 1mg adrenalinu zpravidla ředíme do 10 ml fyziologického roztoku).

Vzniku anafylaktické reakce je možné částečně předcházet dostatečnou premedikací právě kortikoidy a antihistaminiky. V případě cetuximabu je však pro vysokou frekvenci anafylaktických reakcí dokonce doporučována první aplikace léčiva přímo na jednotce intenzivní péče či podobně vybavené jednotce (viz také kapitola Akutní stavy v onkologii).

Nežádoucí účinky imunoterapie

Prolomení tolerance imunity proti nádoru, které využíváme v léčbě tzv. **check-point inhibitory** (*ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab*...) může být doprovázeno i nežádoucím prolomením tolerance vůči ostatním tkáním, což vede k vedlejším účinkům, které svým charakterem odpovídají autoimunitním onemocněním a tím se nežádoucí účinky těchto látek zcela zásadně odlišují od nežádoucích účinků jiných cytostatik.

Nežádoucí se u těchto látek setkáváme s život ohrožujícími stavy, přitom může být zpočátku přítomna pouze velmi nenápadná symptomatologie, a proto je u pacientů léčených tímto typem léčby obzvláště nutná kooperace s onkologem, který má s tímto typem léčby zkušenosti.

Nejčastější nežádoucí účinky check-point inhibitorů:

- kožní toxicita (vyrážka, svědění kůže),
- enterokolitida (průjmy, bolesti břicha, krev ve stolici, perforace trávicí trubice),
- endokrinopatie (projevy hypofyzitidy a tyreoiditidy, insuficience nadledvin),
- hepatopatie (elevace jaterních enzymů, projevy AI hepatitidy),
- plicní toxicita (pneumonitis).

Imunitní systém však může napadnout prakticky jakýkoliv orgán v těle (srdce, ledviny, nervový systém, oči, hematopoetický systém a další). Nežádoucí účinky se mohou objevit i několik týdnů a měsíců po skončení léčby.

Léčba

Obecně lze říci, že časná zahájení imunosupresivní léčby kortikosteroidy je zásadním krokem ke zvládnutí těchto nežádoucích účinků. Pokud nejsou kortikoidy dostatečně účinné, tak se přidávají další imunosupresiva jako infliximab nebo mykofenolát mofetil.

Kazuistika č. 1

50letý muž, který podstoupil operaci nádoru močového měchýře a léčí se nyní adjuvantní chemoterapií. Přichází do ordinace 10 dní po 2. cyklu chemoterapie v režimu cisplatina/gemcitabin.

Subjektivně udává únavu, slabost, večer měl teplotu 39°C s třesavkou.

Úplně ztratil chuť k jídlu, prakticky celou dobu měl nevolnosti a zpočátku i opakovaně zvracel a musel si brát antiemetika.

Laboratorní nálezy:

- neutrofilů $0,3 \times 10^9/l$ v absolutním obraze,
- trombocyty: $24,000 \times 10^6/l$,
- hemoglobin 82g/l,
- CRP: 130 mg/l,
- kreatinin: 145 $\mu\text{mol/l}$,
- Quick – INR: 1,35.

Klinické diagnózy vyšetřovaného pacienta:

1. Febrilní neutropenie 10. den po chemoterapii.
2. Trombocytopenie Grade 4 po chemoterapii.
3. Renální selhání - etiologicky možná nefrotoxicita cisplatiny a dehydratace při nevolnostech a zvracení.
4. Nevolnost a zvracení po chemoterapii.
5. Únava při anémii/po aplikaci chemoterapie.

Léčebná opatření:

- Kultivační vyšetření: hemokultury, moč, stěr z krku, nosu.
- RTG plic.
- Infuze, parenterální výživa, nic per os.
- Hospitalizace nejlépe na jednotce intenzivní péče s monitorací vitálních funkcí a diurézy.
- Izolace pacienta.
- Po odebrání kultivačních nálezů ihned nasazení kombinace antibiotik (v tomto případě kombinace ampicilinu potencovaného klavulanátem a ciprofloxacinu).
- Zvažujeme podání růstových faktorů (filgrastim).
- Podání antiemetik.

Kazuistika č. 2

56letá žena s nádorem prsu a mnohočetnou diseminací do skeletu, po 6 měsících první linie chemoterapie v režimu paklitaxel. Poslední série chemoterapie aplikována před týdnem. Nyní na aktuálním CT zaznamenána výrazná progresse onemocnění ve skeletu s velkým množstvím nových ložisek.

- Při čekání na plánované vyšetření v čekárně zvrací, má nevolnosti.
- Pacientka při vyšetření udává několik dní trvající zvracení, únavu, motání hlavy. Má přitom poměrně dobrou chuť k jídlu, většinou je schopna sníst alespoň část porce, ale potom z ničeho nic přijde silné nutkání na zvracení a všechno vyzvrací.
- Pacientka opakovaně užila metoklopramid a ondansetron, avšak nesleduje žádný efekt.

Co se jeví jako nejpravděpodobnější příčina zvracení v tomto případě?

Co byste pacientce podaly za lék s cílem úlevy od nevolnosti a zvracení a jaké byste provedli zobrazovací vyšetření?

- Vzhledem k charakteru popisovaných potíží pomýšlíme na zvracení při nitrolební hypertenzi.
- Symptomatickou úlevu nejpravděpodobněji přinese podání kortikoidu (např. dexamethason 8mg i. v.), ev. v rámci antiedematosní terapie přidáváme manitol.
- V rámci diferenciální diagnostiky také nutné vyloučit hyperkalcémii.

Management nádorové bolesti

O. Sláma, L. Pochop

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Léčba bolesti je nedílnou součástí onkologické péče. Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta neomezovala v jeho aktivitách a co nejméně negativně neovlivňovala jeho prožívání.

Hodnocení bolesti

Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné bolestivý stav správně zhodnotit. Základní hodnotící kritéria jsou:

- **příčina bolesti** (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- **typ bolesti**: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- **časový průběh bolesti**: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- **lokalizace a intenzita bolesti**,
- **vliv úzkosti, deprese nebo deliria** na vnímání a způsob vyjádření bolesti.

Pro zhodnocení závažnosti bolesti je nejvýznamnějším kritériem intenzita bolesti („Jak moc to bolí“). K vyjádření intenzity lze použít několik způsobů, např. *numerickou škálu* (pacient vyjádří intenzitu na ose 0-10) nebo *slovní škálu* (pacient vyjádří intenzitu bolesti slovní kategorií: žádná - středně silná - silná - velmi silná bolest). Je vždy potřeba ověřit, zda pacient danému způsobu vyjádření bolesti rozumí. Pacienti obecně lépe rozumí slovní škále. Intenzita bolesti je velmi významně ovlivněna pacientovým psychickým stavem (úzkostí a depresí) a jeho celkovým zvládnutím situace (mírou frustrace, vzteku nebo naopak pozitivní adaptace).

Léčba bolesti

Nejlepší léčbou nádorové bolesti je efektivní protinádorová léčba. Odstranění nebo zmenšení nádoru je obvykle spojeno s částečným nebo úplným ústupem bolesti. Kromě kauzální léčby je důležitou součástí managementu bolesti léčba symptomatická. V jejím rámci využíváme nefarmakologické a farmakologické postupy.

Nefarmakologické postupy

- Analgetická radioterapie kostních metastáz.
- Neuroablativní výkony (např. chemická neurolyza ganglion celiacum při viscerální bolesti u nádoru pankreatu).

- Podpůrná psychoterapie a kognitivně behaviorální terapie.
- Fyzioterapie a léčebná rehabilitace (např. při muskuloskeletálních bolestech při kostních metastázách).
- Protetické pomůcky (berle, chodítka, ortézy).
- Komplementární postupy (určitou roli v léčbě nádorové bolesti má např. akupunktura).

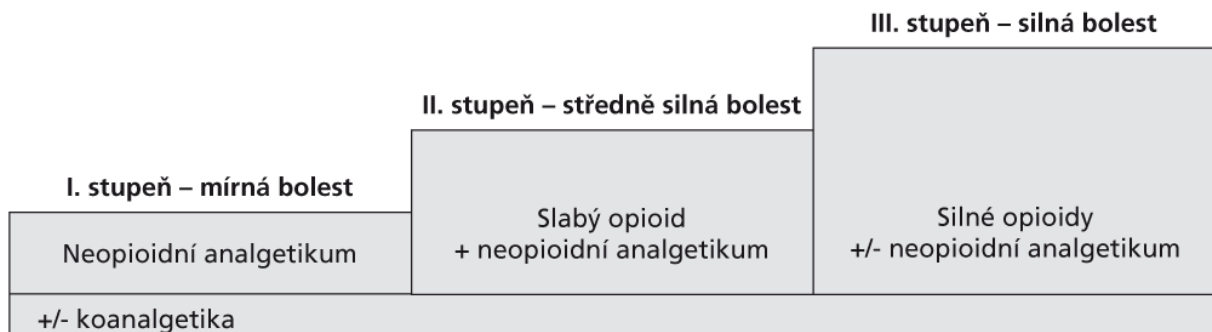
Farmakologické postupy

Farmakoterapie je základní modalitou symptomatické léčby nádorové bolesti

Obecná pravidla farmakoterapie nádorové bolesti:

- Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti.
- Analgetika volíme podle intenzity bolesti. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO (viz Schéma č. 1).
- Při trvalé bolesti podáváme analgetika v pravidelných časových intervalech. Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
- K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním.
- Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
- Pravidelně hodnotíme výskyt nežádoucích účinků. Objevení nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

Schéma č. 1: Analgetický žebříček WHO



Analgetika I. stupně žebříčku WHO

- jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční somatické a viscerální bolesti, pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy,

- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není během 1-2 dní dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO,
- zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale ke zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků,
- kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) je racionální a zvyšuje analgetický účinek,
- kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Tabulka č. 1. Neopioidní analgetika

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Analgetika – antipyretika					
Paracetamol	p. o., p. r., i. v.	30 min	4× 500- 1000	4× 1000	Při dlouhodobém užívání je nejvyšší bezpečná denní dávka paracetamolu 3000 mg/24h. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s jaterní dysfunkcí.
Metamizol	p. o., i. v.	30 min	4× 500	6× 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p. o.	15-20 min	4× 400	4× 600	Při dlouhodobém užívání NSA je vhodné současně podávat inhibitory protonové pumpy k redukci rizika žaludečního vředu (např. omeprazol 2x20mg)

Diclofenac	p. o., p. r., i. m., i. v.	30 min	3× 50	3× 50	
Naproxen	p. o.	2 h	2× 250	2× 500	
Indometacin	p. r.	60 min	2× 50	2× 100	
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p. o.	30-60 min	2×100	2× 100	Není vhodný k dlouhodobé léčbě. Při dlouhodobém užívání je popisováno riziko závažné hepatotoxicity

Analgetika II. stupně žebříčku WHO („slabé“ opioidy)

- jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti, výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky,
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO (silné opioidy),
- v případě silné bolesti způsobené nádorem (např. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání a nervových pletení) je obvykle indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

Tabulka č. 2: Přehled slabých opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Dihydrokodein	p. o.	2–3 h	2× 60	240 mg
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20–30 min	4× 50	400 mg

Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO („silné“ opioidy)

- silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti,
- silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabšími opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění,
- dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků, rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni silnými opioidy, uvádí tabulka č. 3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50 %,
- k počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické koncentrace (u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní). Lékové formy s prodlouženým účinkem proto nejsou vhodné k rychlému zvládnutí silné bolesti
- je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky,
- není vhodné kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy.
- mezi pacienty existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých opioidů. Při výskytu závažných nežádoucích účinků, nebo vzniku tolerance na určitý opioid, je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“).

Tab. 3: Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p. o., p. r., s. c., i. m., i. v.	20–30 min	4–6 h	10 mg à 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p. o.: p. r. = 1 : 1 p. o.: s. c. = 2-3 : 1 p. o.: i. v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p. o., p. r.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	

Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 ug/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transmukózní aplikaci	Tablety k bukální a sublingvální aplikaci, spray k nasální aplikaci, bukální film	5–15 min	3–4 h	Individuální: 50-800 ug (viz poznámka)	Viz poznámka	Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: nasální sprej 400ug, tablety k bukální a sublingvální aplikaci a bukální film 800ug
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p. o.,	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 h	Není stanovena	U pacientů s výraznou zácpou vyvolanou opioidy je možné podat kombinovaný přípravek oxycodon+naloxon (TARGIN)
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72–84 h	35 ug/h	140 ug/h	U většiny pacientů lze náplast měnit po 84 hodinách, tedy pravidelně 2× týdně
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p. o.	3–5 h	12 h	4–6 mg à 12 h	Není stanovena	
Tapentadol s řízeným uvolňováním	p. o.	3-6 h	12h	50 mg á 12h	400 mg/d	
Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti						
Pethidin Piritramid Sufentanil, Remifentanil						

Léčba průlomové (epizodické) bolesti

Jako průlomovou bolest (PB) označujeme krátkodobé epizody silné bolesti u pacientů, kteří se léčí pro chronickou bolest a ta je většinu dne dobře zmírněna zavedenou analgetickou medikací. Průlomová bolest se vyskytuje u 40–60 % pacientů s chronickou nádorovou bolestí. Podle charakteru a trvání bolesti volíme jednu z následujících strategií:

1. Zvýšení dávky základní pravidelné analgetické medikace.
2. Podání „záchranné dávky“ neopioidního analgetika (např. paracetamol 1 g, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1000 mg).
3. Podání „záchranné dávky“ opioidů. Při parenterálním podání (např. morfin i. v., s. c.) nastupuje analgetický účinek za 3–10 minut. Při perorálním podání opioidů (např. tramadol kapky, morfin tbl) nastupuje účinek po 20–40 minutách. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti v délce několika minut až půl hodiny obvykle nejsou perorální lékové formy účinné. K řešení epizod PB je v této situaci indikované podání preparátů transmukózního fentanylu–TMF: sprej k intranazální aplikaci a tablety k sublingvální aplikaci nebo bukální aplikaci nebo bukální film.

Pomocná analgetika (koanalgetika)

Jako pomocná analgetika označujeme lékové skupiny, které se podávají současně s analgetiky v léčbě určitých specifických bolestivých stavů. Podle toho bývají dělena na koanalgetika k léčbě:

- kostní bolesti,
- neuropatické bolesti,
- viscerální bolesti (při maligní střevní obstrukci),
- centrální neuropatické bolesti a bolesti při intrakraniální hypertenzi.
-

Tab. č. 4: Nejčastěji používaná koanalgetika

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatická bolest	Gabapentin	900–1800
	Pregabalin	150–600
	Carbamazepin	600–1600

	Duloxetin	30-60
	Amitriptylin	25–75
	Clomipramin	25–75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–24
Bolesti kostních metastáz	Clodronát	1600 mg p. o.
	Pamidronát	60–90 mg/ 3–4 týdny
	Zoledronát	4 mg/3–4 týdny i. v.
	Ibandronát	6 mg/3–4 týdny i. v.
	Denosumab	120mg/4 týdny s. c.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

Management nežádoucích účinků opioidních analgetik

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s dlouhodobou léčbou opioidy jsou nevolnost a zvracení, celkový útlum a zácpa.

Nevolnost a zvracení. Častý NÚ v prvních 3-7 dnech po nasazení. Na začátku léčby je proto vhodné podávat profylakticky běžná antiemetika (např. metoklopramid 10 mg p. o. 3 - 4x denně, Haloperidol 0,5-1 mg (5-10 kapek) 3 - 4x denně. Po prvním týdnu nevolnost obvykle ustupuje. V případě přetrvávání nevolnosti je vhodná rotace opioidů.

Celkový útlum (sedace). Častý NÚ v prvních 3-7 dnech po nasazení a především při podávání vyšších dávek. Po prvním týdnu užívání sedace obvykle ustupuje. Riziko dlouhodobé sedace významně narůstá při současném podávání benzodiazepinů, antidepresiv a některých antipsychotik. Neexistuje specifická farmakologická intervence. V případě přetrvávání sedace je vhodná rotace opioidů.

Zácpa. U onkologických pacientů se často setkáváme s více faktory, které mohou vést k rozvoji zácpy (omezená pohyblivost, dieta s nízkým obsahem vlákniny a zbytků, dehydratace, anticholinergní působící medikace). Opioidy mohou závažnost zácpy dále zhoršit. V léčbě využíváme perorální stimulační a osmotická laxativa nebo rektální osmotická a stimulační laxativa. Transdermální opioidy působí zácpu méně než perorální. V případě přetrvávání zácpy je indikované podání kombinovaného preparátu oxycodon+naloxon (TARGIN). Při selhání této léčby lze zvážit podání methylnaltrexonu - periferního antagonisty opioidních receptorů podávaného formou s. c. injekce (RELISTOR)

Kannabinoidy

Preklinické a klinické studie z posledních let prokázaly významnou roli kanabinoidního systému v modulaci percepce bolesti. Byla popsána struktura a distribuce kanabinoidních receptorů a struktura a funkce endokanabinoidů (např. anandamid). Probíhá výzkum, který má za cíl objasnit možnosti využití fytoKANABINOIDŮ (látek získaných z Konopí setého -Cannabis sativa) k léčebným účelům. Klinický efekt konopí je vyvolán jednak přímo KANABINOIDY (nejvíce jsou prozkoumány tetrahydrokanabinol - THC a kanabidiol- CBD), ale také ostatními složkami (např. flavonoidy a terpenoidy). Výsledky studií naznačují, že by léčebné konopí mohlo být u onkologických pacientů využíváno v rámci komplexní léčby bolesti, úzkosti, nechutenství a nevolnosti. V ČR je v roce 2018 léčebné konopí legálně dostupné ve formě sušené rostliny Cannabis sativa s různým obsahem THC a CBD. Léčivo je určeno k inhalační aplikaci (nejčastěji pomocí vaporizéru) nebo k perorálnímu užití (magistraliter vyráběné tobolky).

Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- správné zhodnocení bolestivého stavu (podle intenzity, charakteru, časového průběhu),
- využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě,
- pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků,
- podpurná komunikace a psychologická podpora, která zohledňuje, v jaké fázi nemoci se pacient nachází a jak se na svou situaci adaptoval,
- včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na analgetickou léčbu.

Nutriční péče v onkologii

Š. Tuček

Důležité pojmy, témata k samostudiu:

malnutrice, kachexie, prekachexie, anorexie, sarkopenie, sarkopenická obezita, nutriční screening, antropometrie, výpočet energetické potřeby, realimentační (refeeding) syndrom, prosté hladovění a marantická podvýživa, stresové hladovění a hypoproteinémická podvýživa, kwashiorkor, sipping, sondová výživa, oligomerní/polymerní formule, parenterální výživa, domácí parenterální výživa, výživná gastrostomie/jejunostomie, PEG/PEJ, rozdíl v použití (požadovaná sterilita, rychlost podání, možnost bolusového podání), Modrá kniha ČOS

Úvod:

Nutriční péče je nedílnou součástí léčby protinádorové. **Malnutrici je mnohem snáze předcházet než léčit a v některých situacích nelze nutriční stav pacienta zlepšit.** Proto je zásadní vyhledat pacienty již v riziku malnutrice a co nejdříve v počátku jejího rozvoje a pěstovat komplexní systém poskytování nutriční podpory pro pacienty, kteří to potřebují.

Síť nutričních ambulancí při velkých nemocnicích v ČR dostačuje kapacitou asi na 5 % onkologických pacientů, přičemž nutriční podporu potřebuje mnohem více z nich (1).

V současné době se klinické výživě věnuje i v rámci ČR několik odborných společností - Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče (SKVIMP) (2), v rámci onkologické problematiky pak Pracovní skupina nutriční péče v onkologii (PSNPO) (3) při České onkologické společnosti (ČOS).

Odborná doporučení lze nalézt na stránkách Evropské společnosti pro parenterální a enterální výživu (ESPEN) (4), event. její americké obdoby (ASPEN), stručně i např. v Modré knize ČOS.

Na výklad důležitých pojmů (v úvodu) odkazujeme k samostudiu. Mezi nejdůležitější patří:

Stav svalové hmoty u pacientů (**LBM - lean body mass**), metabolicky aktivní hmota, její stav rozhoduje o toleranci protinádorové terapie, určuje zásobu při stresovém hladovění.

Refeeding (realimentační) syndrom je stav spojený s delším trváním prostého hladovění, kdy po obnovení přísunu energie a živin dochází k nastartování anabolických pochodů a utilizaci živin. Ta může být v této situaci velmi rychlá, s rozvojem **klinicky významné až život ohrožující hypofosfatémie** a dysbalance ostatních minerálů. Klinická hrozba tohoto stavu spočívá v tom, že nebude rozpoznán včas a adekvátně léčen. Projevy alterace vědomí ve

smyslu kvalitativních i kvantitativních poruch vědomí mohou být snadno zaměněny s jinými vyvolávajícími příčinami. Toto se nabízí zejména u starších pacientů, někdy bohužel s fatálními důsledky. Léčebně je nutné dočasné omezení rychlosti přívodu živin a masivní substituce minerálů a fosfátu (u fosfátu může jít třeba o desetinásobek denní potřeby!). (5)

Diagnostika malnutrice

Být schopen diagnostikovat malnutrici znamená především na ni myslet! Mezi diagnostické postupy patří antropometrie (zejm. měření výšky, hmotnosti, výpočet různých indexů, měření kožní řasy, svalové síly), odhad nebo výpočet energetické potřeby pacienta, pomocná jsou i laboratorní vyšetření. Na tyto postupy odkazuji do příslušné odborné literatury. U onkologických pacientů je při zjišťování nutričního stavu zapotřebí odlišit, zda mají či nemají **otoky a výpotky ve třetím prostoru**. Příčinou zpravidla bývá hypalbuminémie, případně jiné faktory. Není řídkým jevem, kdy otoky či ascites zcela smažou hmotnostní úbytek, a tak může uniknout pozornosti i výrazný pokles aktivní tělesné hmoty.

Nutriční screening je záměrně především senzitivní nástroj nejčastěji pro střední zdravotnický personál, který identifikuje pacienty v riziku malnutrice, k diagnóze malnutrice je zapotřebí dalšího odborného vyšetření. Nutriční screening pracuje s anamnestickými daty pacienta určujícími chuť k jídlu, příjem potravy v minulosti a nyní, nechtěné zhubnutí za určitý časový úsek, další rizikové faktory ovlivňující příjem či utilizaci živin (komorbidity, infekce, systémová alterace- sepse, jaterní selhání apod.), někdy je zohledněna i základní choroba (např. lokalizace primárního tumoru), přítomnost výpotků apod.

Při stanovení významného rizika stanovujeme nutriční plán podle stupňovitého doporučení – dietní rada, sipping, až event. zavedení výživné sondy (6).

Léčba malnutrice v onkologii

Umělá enterální výživa je indikována u pacientů, kde nelze udržet dobrý nutriční stav pomocí příjmu stravy a podpůrné léčby cílené na faktory omezující její příjem a adekvátní edukace.

Jako v jiných oborech je využíváno různých přístupů k zajištění výživy - parenterální cestou dočasných i permanentních žilních katetrů či portů a enterální cestou orální či cestou zavedených nutričních sond. Jejich použití, zavádění a ošetřování se příliš neliší od jiných odborností. U **intravenózních portů**, v onkologii často používaných k opakované aplikaci chemoterapie, může být větší riziko infekčních a trombotických komplikací vyplývajících z jejich stavby a zejména ze způsobu ošetřování (aspirace), pokud jsou tyto využívány pouze k parenterální výživě a neprobíhá touto cestou aplikace cystostatické léčby.

Nedílnou součástí léčby malnutrice je **fungující léčba základního onemocnění**, bez které nemá nutriční podpora šanci na déletrvající úspěch.

Dále nelze opominout intenzivní **podpůrnou léčbu** směřující k odstranění vyvolávajících příčin sníženého příjmu energie – tj. léčbu bolesti, nevolnosti, nechutenství, xerostomie, zácpy, průjmu a deprese (6).

V současné době k nutriční podpoře v onkologii využíváme zejména preparáty ve standardních formulacích, přípravky s **omega-3 nenasycenými mastnými kyselinami** a antianorektika, zejména prokinetika a **megesterol acetát**.

Léčebné metody - nutriční podpora:

Enterální výživa probíhá standardní cestou orálně či výživovou sondou, ve standardních formulacích. Na trhu jsou dostupné mnohé přípravky, ze kterých lze úspěšně vybírat. Některé jsou cíleny přímo na onkologické pacienty (zejména preparáty určené k popíjení- sippingu) a například na jejich změněné vnímání chuti.

Speciální výživa obsahující **omega-3 nenasycené kyseliny** ve formě rybího tuku (EPA- eikosapentaenová kyselina, DHA – dokosahexaenová kyselina) má za cíl snížit systémový zánět vedoucí ke kachexii, šetřit svalovou a plazmatickou bílkovinu, zlepšit chuť k jídlu, zlepšit nárůst hmotnosti a kvalitu života, některé práce poukazují na zlepšení přežití (7, 8). Problémem může být nedobrá compliance při užívání rybího oleje v kapslové formě nebo jako součást sippingu. I vlastní sledování České onkologické společnosti potvrzuje, že většina pacientů nezvládne popít doporučené množství sippingu.

Možnosti farmakologického ovlivnění **anorexie** jsou zatím velmi omezené. Prakticky se používají **kortikoidy** s časově omezeným efektem a megesterol acetát, větší přínos nebyl zaznamenán u kanabinoidů, ve studiích jsou další látky (ghrelin, anamorelin).

Megestrol acetát působí downregulaci prozánětlivých cytokinů a u většiny pacientů vede ke zlepšení chuti k jídlu. Běžně se používá v dávce 240 - 480mg, podle SPC až 800mg/den po dobu minimálně 3 týdnů. Vlastní efekt může být kompromitován retencí tekutin, zvýšeným rizikem trombembolismu a někdy dokonce snížením objemu svalové hmoty při poklesu cirkulujících androgenů. Ve vyšších dávkách může být výraznější efekt, ale i četnější nežádoucí účinky.

Mezi používané doplňky stravy patří např. zahušťovadla, která s výhodou použijí pacienti s poruchami koordinace polykacích svalů a paradoxně horším polykáním tekutin.

Parenterální výživa má v onkologii svá specifika. Lze poskytnout i v domácím prostředí (indikace a předpis k úhradě z pojištění cestou schválených center). Indikováni jsou k ní pacienti s očekávaným přežitím vyšším než 2-3 měsíce, u kterých nepostačuje příjem stravy orálně či enterálně, kteří z ní mohou mít prospěch a kteří si ji přejí. Převážná většina pacientů potřebuje parenterální výživu přechodně, malá část může profitovat i z dlouhodobé parenterální výživy. Stran složení nutrientů se zdá, že je výhodnější u kachektických pacientů používat relativně vyšší poměr lipidů, až v 50 % neproteinové energie. Ještě vyšší poměr může být výhodný u pacientů, které limituje pleurální či peritoneální výpotek (9). Stále nabývá na významu domácí doplňková parenterální výživa (lepší dostupnost).

Ekonomické aspekty malnutrice a její léčby:

- normální dieta v nemocnici stojí okolo 60-100 Kč/den,
- specializovaná enterální výživa okolo 300 Kč/den,
- plná parenterální výživa okolo 3000 Kč/den,
- v malnutrici bývá nutná delší hospitalizace a častější rehospitalizace, více pacientů potřebuje specializovanou péči na JIP, více pacientů podstupuje reoperace,
- léčba komplikací malnutrice (infekcí, dekubitů) je drahá,
- neefektivně vynaložená léčba základní choroby- jiných chorob při současné malnutrici a snížení účinku léčby opět malnutrici neúměrně prodražuje.

Příkladem je práce hodnotící intervenci vysokoproteinovým sippingem před a po operaci u pacientů s karcinomem kolorekta (10), který vedl ke snížení výskytu komplikací, zkrácení délky hospitalizace a snížení rizika rehospitalizace, výrazné snížení nákladů na léčbu ještě 6 měsíců po zákroku.

Zajímavosti:

- Hladovění před vyšetřením či operací často není nutné, může být vyloženě nebezpečné. Hladovějící onkologický pacient katabolizuje a ztrácí již tak tenké rezervy. Tyto může brzy vyčerpat a může se stát, že po nutné reoperaci už nedojde ke zhojení rány a pacient pooperační období nepřežije!
- BMI nemusí zobrazit stav výživy, pozor na otoky, sarkopenii a stresové hladovění, které může i pacienta s nadváhou a vyšším BMI ohrožovat na životě.
- Sipping obsahuje ve většině případů 300-400 kcal a 12-20 g bílkovin v jednom balení, v doporučené dávce (většinou 2 balení) pokryje 20-80 % doporučené denní dávky jednotlivých vitamínů a minerálů.
- Některé nemocniční diety jsou karenční a nevhodné na delší dobu (0 misková, 4 s omezením tuků (energie, malabsorpce vitamínů), pozor na 9 diabetickou (bývá mírně redukční).

- Pacienti s kompenzovaným diabetem nepotřebují speciální přípravky.
- V ČR je typicky malnutriční pacient (průměr i medián) v pásmu nadváhy - BMI 26.

Literatura:

1. Holečková P., Mošnová V., Nutriaction 2012- Nutriční screening pacientů při probíhající onkologické léčbě v onkologických ambulancích. XXXVII. Brněnské onkologické dny a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Sborník abstrakt, Masarykův onkologický ústav 2013, ISBN 978-80-904596-9-4: s. 131-132.
2. www.skvimp.cz
3. www.linkos.cz
4. www.espen.org
5. Plášek J., Hrabovský V., Martínek A. Refeeding syndrom – skrytá klinická hrozba. Interní Med. 2010; 12(9): s. 439–441.
6. Vyzula R. et al. Indikace nutriční podpory onkologicky nemocných. In Modrá kniha České onkologické společnosti, Brno, Masarykův onkologický ústav 2018, <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/24-30-indikace-nutricni-podpory-onkologicky-nemocnych/> (cit. 5. 7. 2018)
7. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomised control trial. Cancer 1998; 82: 395-402.
8. Finocchiaro C, Segre O, Fadda M et al. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr. 2012 Jul;108(2):327-33. doi: 10.1017/S0007114511005551. Epub 2011 Nov 25.
9. F. Bozzetti et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-Surgical Oncology. Clinical Nutrition 28 (2009), s. 445–454
10. Manasek V, Bezdek K, Foltys A, et al. Effect of Peri-operative High protein Nutritional Support on Post-operative Complications and Costs of Treatment in Patients with Colorectal Cancer, ESMO 2013

Psychologické aspekty onkologické péče

R. Alexandrová

Každá nemoc vyvolává v člověku emocionální tíseň, působí stres a generuje změnu chování člověka. Velmi vážné somatické onemocnění, mezi které se onkologické diagnózy bezesporu řadí, k tomu všemu nesou ještě bazální ohrožení, tedy strach ze „ztráty sama sebe“. Jsou ohroženy seberegulační mechanismy člověka, hrozí dezintegrace osobnosti a narušení samotného fungování. Z člověka se stává „onkologický pacient“.

Vstupuje do aktivního kontaktu s lékařem, "vzdělaným profesionálem a nositelem naděje na uzdravu", většinou s velkým očekáváním. Je velice důležité, aby společně vybudovali vztah založený na důvěře a důvěryhodnosti, který napomůže procesu léčby i překonávání zátěžových situací a komplikací. Lékař k tomu může napomoci nepředpojatým empatickým akceptujícím přístupem, porozumění pacientovi a kvalitní komunikací.

Velkou zátěž způsobenou nádorovým onemocněním člověk zpracovává a adaptuje se na ni vždy na několika úrovních:

1. Kognitivní úroveň

- nemoci přemýšlí na podkladě své osobnostní struktury a subjektivní interpretace okolí zaujímá k nemoci specifický postoj, který předurčuje další zpracování informací a způsob chování v zátěžové situaci.

Aktivní přístup

- pacient má reálný náhled na nemoc, je schopen informace zpracovávat bez přehánění, spolupracovat s lékařem,
- pacient nemá reálný náhled, disimuluje či agravuje, soustředí se na potíže, je netrpělivý,
- pacient má tendenci od nemoci utéci, nejčastěji do práce, potlačuje myšlenky na nemoc,
- pacient vyžaduje maximální pozornost a péči okolí a lékaře, utíká do nemoci,
- pacient obrací myšlenky na nemoc vůči sobě, obviňuje sebe i okolí, nemoc je pro něj trestem, je ostražitý, nedůvěřivý,
- pacient je zlostný, nenávistný především ke zdravým lidem.

Pasivní přístup

- pacient je depresivně laděný, pesimistický, obtížně věří v uzdravení,
- pacient se pasivně podřizuje, je apatický, bez zájmu o léčbu, působí až lhostejně,
- pacient se stahuje do izolace, bojí se "stigmatizace" okolí, nemoc pro něj prezentuje ohrožení blízkých.

Lékař by měl být schopen odhadnout, jak se pacient ke své nemoci staví, nebrat si některé projevy či chování osobně, ale naopak zvolit odpovídající přístup, který by pacienta podporoval v adaptaci a zároveň motivoval k léčbě. Např. u pasivnějších pacientů podpořit více jejich vlastní kompetence a zájem na léčbě, více nabízet varianty a informace, aktivovat vlastní rozhodování, zdůrazňovat partnerství apod. U maladaptivně aktivně přistupujících pacientů je dobré více strukturovat situaci, jasně stanovovat hranice, vést pacienta k uvědomování a pojmenování si vlastních potřeb, umožnit ventilaci obav apod.

2. Emocionální úroveň

Každá nemoc vždy vyvolává emocionální reakce, jde o seberegulační proces, který je individuální u každého pacienta, je nutno počítat s různou úrovní intenzity emocí i s tím, že pacient může reagovat nepředvídatelně bez ohledu na adekvátnost situace. Emoční reakce mohou být adaptivní, ale i maladaptivní, ztěžující proces vyrovnávání se s psychickou zátěží.

Pro lékaře je důležité, aby počítal s emocemi pacienta jako s normou odpovídající obrazu onkologického onemocnění. Neměl by se emočních reakcí bát, brát si je osobně, ale naopak je vnímat jako zdroj informací o pacientovi a jako adaptivní a kompenzační mechanismus. Jejich vyjádření bývá i známkou důvěry v lékaře a ve vzájemný podpůrný vztah.

Nejčastější emocionální reakce v procesu prožívání onkologického onemocnění:

Úzkost, strach – vyskytuje se u většiny pacientů, jde o subjektivní zkušenost se strachem, hrůzou, předtuchou ztráty. Bývá v průběhu onemocnění různě intenzivní, u někoho může nabývat maladaptivní anxiózní poruchy.

Regrese – ve smyslu návratu k dětským stádiím emocionality. Tato reakce vede ke zvýšení fyzické a emocionální závislosti v průběhu nemoci.

Hněv – v rámci aktivního přístupu k nemoci jde o adaptivní reakci, pacienti potřebují svoji situaci řešit a naráží na pocit beznaděje, bezmoci, který generuje zlost, často mířenou vůči situaci samotné, volí ale občas "náhradní" terče svého útoku. Při výrazné intenzitě může dojít

k maladaptivním reakcím, kdy vztek je natolik ohrožující pro okolí, že pacient ztrácí sociální podporu.

Smutek, sklíčenost – normální a předpokládaná reakce na ztrátu, adaptivní reakce umožňuje odklonitelnost, maladaptivní formou je depresivní stav, který je patologický a prostupuje všemi aspekty života.

3. Tělesná úroveň

Kvalita života pacienta závisí na úrovni a fázi onemocnění, na průběhu léčby a na somatických reakcích na ni, pacient ztrácí sílu a energii. Každý pacient prožívá na tělesné úrovni onemocnění jinak – od popírání nemoci s pocitem, že "necítím bolest, nic mi není" až po nutnost chorobu akceptovat při postupném zintenzivňování doprovodných symptomů, bolesti, či ztráty sebeobslužnosti. Nádorové onemocnění a jeho léčba jsou velmi často spojené se změnou tělesného schématu, které je u mnoha lidí zdrojem úrovně sebevědomí a sebeúcty. Pacienti mění svůj sebeobraz, snižuje se pocit vlastní hodnoty, s rozvojem onemocnění hrozí ztráta pocitu důstojnosti.

Pro lékaře je tato úroveň tou nejdůležitější – léčí tělo a pacient se potřebuje spolehnout na jeho odbornost a profesionalitu. Je však nutné nebrat si osobně např. pacientovu potřebu konzultovat svůj zdravotní stav s jiným lékařem či alternativním léčitelem. Je třeba o těchto potřebách s pacientem více komunikovat, vyslechnout jeho názor, podpořit pocit jeho vlastních kompetencí, možnost rozhodovat o sobě samém. Je třeba také zdůraznit důležitost citlivosti lékaře k pacientovým projevům studu a přecitlivělosti k určitým somatickým projevům.

4. Sociální úroveň

Se somatickými projevy nemoci souvisí i nutnost adaptace na změny v sociálním prostředí (pacient většinou opouští zaměstnání), změny chování, ztráta aktivity a zájmu. Změny, které jsou velkou zátěží, nastávají v oblasti blízkých vztahů i v širším sociálním okolí. Pacient mění svůj status, roli, mění se struktura systému rodiny. "Role nemocného" je vnímaná velmi individuálně, v závislosti na premorbidním pojetí světa a vztahů, pro někoho může jít o zdroj benefitů, pro většinu pacientů jde však o stigma, které sociální vztahy komplikuje, narušuje či ohrožuje.

5. Duchovní úroveň

Nutno připomenout, že každý člověk má určitý duchovní přesah, ať již uvažujeme o spirituálním, etickém, hodnotovém či existenciálním obsahu. I tato oblast může být v rámci adaptace na závažné onemocnění zdrojem frustrace, např. věřící člověk se může "zlobit na

Boha, že jeho nemoc dopustil", jiný může ztrácet smysl života apod. Duchovní oblast však může a často bývá i velkým zdrojem podpory a bezpečí pro možnou adaptaci na těžkou zátěž.

Řešení sociální situace, vztahů a duchovní oblasti pacienta nejsou nutně v kompetenci lékaře, je však nutné na tyto oblasti nezapomínat, protože průběh vývoje nemoci a její léčby velmi ovlivňují. Je třeba počítat s kontakty a občas i nevhodnými zásahy rodiny, a zároveň vidět i možnost velkého zdroje podpory pacienta z rodiny, možnost spolupráce např. na motivaci pacienta k léčbě a podobně. Duchovní rozměr může mít také velký vliv, pacient pracuje s tématy smyslu života, hodnotové orientace, víry a naděje, a občas může být ovlivněn velkou frustrací z prožitku beznaděje, bezmoci a ztráty smyslu.

Specifický a individuální postoj pacientů k nemoci závisí na:

- Typu osobnosti pacienta.
- Úrovni vlastních mechanismů zvládání (coopingové strategie).
- Sociálním zázemím.
- Dosavadní úrovni kvality života.
- Zkušenostmi se zdravotnictvím, hospitalizací a komunikací s personálem.
- Věku, pohlavím.

Reaktivita a schopnost adaptability na těžkou zátěž se u pacientů mění i v průběhu procesu onkologického onemocnění.

1. Sdělení diagnózy - je většinou provázeno šokovou reakcí, mnohdy na úrovni traumatické reakce bez možnosti aktivizace obran, na hranici dezintegrace.

2. Počátek léčby – většinou se pacienti začínají adaptovat aktivizací obranných mechanismů – jde o funkční mechanismus adaptace na zátěž při konfrontaci s těžkou realitou, je třeba s nimi počítat, bývají individuální v závislosti na typu osobnosti a vnímání světa.

Nejčastěji se setkáme s:

- popřením
- vytěsněním
- racionalizací
- projekcí
- projektivní identifikací
- bagatelizací
- rezignací
- únikem (do fantazie, práce, aktivity apod.)
- regresem
- agresí

Práce s obrannými mechanismy je občas velmi namáhavá a zatěžující, pacienta však nepodpoříme tím, že obranu "prolomíme", ale spíše tím, že budeme kvalitní komunikací prohlubovat více pocit bezpečí ve vztahu, aby pacient obranné mechanismy potřeboval méně a čerpal více z podpory zvenčí.

3. Operace, hospitalizace, průběh léčby – pacient je konfrontován s realitou, probíhá postupné vyrovnávání se, proces adaptace dle možností a limitů pacienta. Jde o aktivní fázi, kdy pacient pracuje s tématem naděje, upíná se k vyléčení.

4. Remise – velká naděje, ale i obavy z návratu onemocnění, objevují se úzkostné poruchy, je třeba legalizovat strach. Někteří pacienti se obviňují, že nedokáží "být zdraví", jsou pod tlakem vyčerpané rodiny, která si přeje návrat vztahů do doby "před nemocí", ztrácí podporu a ještě nemají dostatečné zdroje sebepodpory.

5. Relaps (recidiva, progrese nemoci) – většinou depresivní reakce, silné emoce nebo popření

6. Další léčba – pacienti bývají ostražitější, jsou nedůvěřivější, obtížně hledají novou naději. Je třeba znovu budovat vztah.

7. Přejít do paliativní léčby, ukončování kurativní léčby – mění se cíle léčby, péče a léčba je zaměřována symptomaticky, na kvalitu života. Více vystupuje zřetelná tematika konce, smrti, ztráty, která ovlivňuje prožívání, chování i komunikaci pacientů, rodinných příslušníků a ve většině případů i lékařů.

"I lékař je jenom člověk"

Profese lékaře – onkologa je velice psychicky náročná, zároveň i velice obohacující. Je třeba si uvědomit, že do vztahu s pacientem vstupuje lékař hlavně jako profesionál, ale zároveň stále i jako člověk – se svými představami, zkušenostmi, vztahy, emocemi, adaptačními schopnostmi, aktuálními silami apod. Pokud má být vztah s pacientem efektivní v léčbě, je nutno budovat oboustrannou důvěru – a potom je nutné pracovat s vlastní pokorou, empatií, citlivostí, soucitem, a někdy si dovolit připustit a přijmout i vlastní emoce. Odpoutat se od pocitů vlastní omnipotence, bezchybnosti, a uvědomit si úroveň svého výkonového nastavení. Jinak při tak velké zátěži hrozí, že lékař přestane mít kontrolu nad vlastními silami, v těžkých obtížně řešitelných situacích začne trpět pocitem selhávání, snižování vlastní hodnoty a začne pochybovat o své motivaci k práci. Hrozí syndrom vyhoření.

Co pomáhá:

- naučit se pracovat s časem, nastavit si jasné hranice, uvědomit možnosti a limity (den má jen 24 hodin!),
- uvědomit si vlastní motivaci k práci a co mě v práci obohacuje – kde čerpám podporu,
- uvědomit a pojmenovat si vlastní rizikové faktory – vlastní emoce, vztah k nemoci, ke smrti, umírání apod., pokud lze, využít možnost sebezkušenostní práce, přijmout sebe jako člověka,
- uvědomit si, co mne limituje ve vztahu k pacientům – vlastní obavy, sympatie, antipatie, komunikační nezdatnost, pokud lze, využít komunikační kurzy,
- využít možnosti podpory v týmu – nastavení podpůrných vztahů, možnosti supervize a intervize, kazuistické semináře apod.,
- budovat mimopracovní zdroje podpory – vztahy, zázemí, zájmy apod.,
- přijmout svoje možnosti a limity a v těchto hranicích se zdokonalovat, budovat svoji sebeúctu a sebevědomí z jednotlivých dílčích úspěchů v léčbě, a případné chyby nebrat jako selhání, ale jako výzvu a motivaci k práci,
- umožnit si spolupracovat s psychologem nebo jiným odborníkem na zpracování svých problémů atd.

Pokud bude lékař pečovat o své duševní zdraví, stabilitu a psychickou integraci, bude zároveň moci i lépe léčit pacienty a pečovat o ně a podporovat je. Bude mít na svoji těžkou práci dostatek energie a psychické a fyzické síly, bude moci i lépe vnímat a zpracovávat zpětnou vazbu, bude i lépe čelit zátěžovým situacím. Nastavením vlastních hranic a uvědoměním limitů může získat i více odolnosti vůči zátěžovým situacím a zdravého profesního sebevědomí. K tomu všemu mu může pomoci kvalitní komunikace s pacientem, jeho rodinou a komunikace v týmu.

Jak se chovat a co může lékař udělat v rámci vyrovnávání se se zátěžovou situací?

Fáze vyrovnávání se se zátěží těžkého onemocnění podle Elizabeth Kubler Rossové:

1. ŠOK, POPŘENÍ, NEGACE

V okamžiku sdělení diagnózy se většinou projevuje tím, že pac. „neslyší“, i delší dobu však může tuto informaci vytěšňovat, nepřijímat, případně s touto informací nakládat bez emocí, bez prožitku, jako by se týkala někoho cizího.

„To není možné, já ne, pro mě to neplatí, zaměnili výsledky, to je určitě omyl.“

„Ale já tomu stejně nevěřím, co ti doktoři našli...“

„Přece musím mít nějakou naději.“

„Nic mi skoro není, jenom nemůžu chodit a cítím se trochu slabší, ale to se spraví.“

2. AGRESE, HNĚV, VZPOURA

Nemocný si dovolí připustit, že diagnóza je pravdivá, informace je však ve velkém rozporu se sebezpůsobením. Tento konflikt většinou vyvolá velkou emocionální odezvu, pacient se zlobí na všechny možné příčiny své nemoci, ať již reálné či nereálné. Projevy mohou být různě intenzivní, od afektu až po obrácení agrese proti vlastní osobě. Pacient vyčítá chyby zdravotníkům, osudu, Bohu, zlobí se na okolí, stěžuje si, vyčítá, obviňuje.

„Proč zrovna já? Kdo to zavinil? Vždyť mi nic nebylo!“ „Co se to vlastně stalo? Jak je to možné?“ „Sestry za mnou vůbec nechodí, neudělaly to, co měly...“

Důležité je navázat kontakt a pokusit se získat důvěru, na které by se dalo postupně budovat. Je třeba dát pacientovi čas na zpracování, několikrát trpělivě informace opakovat a ujišťovat se, že jim rozumí.

Je třeba se připravit na různé reakce, např. na neadekvátní projevy emocí (většinou smích, zvyšování hlasu ...), možná dezorientace v prostoru, změna řečového projevu apod. Lékař však musí být klidný, podpůrný, a trpělivě si stát za svými pravdivými informacemi.

Tato fáze je pro lékaře velice náročná – je třeba, aby si zachoval klid a rozvahu, udržel hranice svých kompetencí, svoji autoritu, a zároveň neztratil pacientovu důvěru. Musí tedy k pacientovi přistupovat maximálně profesionálně, nebrat si jeho výlevy osobně, nepohoršovat se ani nehodnotit, naopak zdůraznit, že tyto emoce jsou v dané situaci naprosto normální, že pacientovi rozumí. Pacient potřebuje čas a prostor, aby emoce mohl vyjádřit, pustit, a pokud je prostředí a vztah s lékařem bezpečné, tak posléze i uvolnit (většinou jedna emoce přechází v druhou, vztek v pláč nebo smích).

3. SMLOUVÁNÍ, VYJEDNÁVÁNÍ

Pacient hledá a vymýšlí všechny další možnosti, jak se k nemoci postavit. Vyměnil by „cokoli“ za zvrácení osudu, v této fázi je velice zranitelný, je ochotný uvěřit čemukoli, zázračným lékům, léčitelům, dietám, i pověrám, které údajně někomu pomohly. Prověřuje všechny dostupné informace, možnosti, slibuje, licituje, mění lékaře, léky, nabízí peníze.....

„Pane doktore, kdy půjdu na nějakou kontrolu, nemohl byste mě vzít ještě na odběry?“ „Kdybych zaplatil nemocnici vysoký peněžní dar, našly by se pro mne lepší léky?“ ...

4. DEPRESE, ZOUFALSTVÍ, SMUTEK

Období, které většinou nastává po plném dolehnutí a pochopení nevyhnutelnosti smrti, nemocný člověk hluboce prožívá emoce adekvátní této situaci – zoufalství, smutek z blížící se ztráty, strach z budoucnosti, s neznáma, strach o nejbližší, o jejich zajištění. Deprese je podmíněná reálnou příčinou. Pacient bilancuje, ustupuje ze svých požadavků k životu, může propadat apatii, vzdává boj. Chvilé, kdy někteří žádají eutanázii.

„Už nestojí za to za mnou chodit.“

„Nikdy už nebudu chodit. Nelepší se to.“

„Kdyby mně dali nějaký prášek, vždyť už to stejně nemá cenu.“

Toto je období, kdy nejvíce pacientů přerušuje nebo ukončuje léčbu, mění lékaře nebo zdravotnická zařízení. Ošetřující lékař by neměl jednat negativně a povýšeně na odchod pacienta k „lepšímu odborníkovi“, naopak by měl projevit porozumění a být maximálně trpělivý a vstřícný a pokusit se tak upevnit stávající vztah, aby se pacient mohl k původní léčbě případně vrátit. K tomu je však třeba, aby lékař neustupoval ze svých názorů a dokázal si uhájit hranice své profesní autority, protože svojí jistotou dodává jistotu i pacientovi do budoucna.

V tomto období nabývají největší hodnoty vztahy, nemocný propadá o to větší depresi a apatii, pokud je na boj s nemocí sám. Nejvíc můžeme pacientovi nyní dát svojí přítomností, kdy budeme trpělivě naslouchat, projevíme spoluúčast, porozumění. Pokud je to jen trochu možné, lékař může pomoci urovnat narušené vztahy např. v rodině nebo podpořit budování nových vztahů a ujistit tak pacienta, že až bude umírat, nebude umírat sám.

5. PŘITAKÁNÍ, SMÍŘENÍ, SOUHLAS

Období přijetí faktu smrti, pokorného přitakání, smíření a souhlasu. Nemocný přestává bojovat, zlobit se, ale se smrtí se vyrovnává, smiřuje, odevzdává se. Má potřebu se rozloučit, dokončit a dořešit důležité nedokončené věci.

Může jít o krátkou chvíli před samotnou smrtí nebo o poměrně dlouhý časový úsek, je však i řada pacientů, kteří se k této fázi nikdy nepropracují. Je to vrchol života každého člověka.

„Dokonáno jest.“

„Chtěl by se ještě podívat domů.“

„Dneska je venku ale krásně.“

„Chtěl bych ještě oslavit narozeniny, pozval bych známé a objednal chlebičky...“

Mělo by být cílem zdravotníků pomoci dojít umírajícímu do této fáze smíření. Důležitá je tady lidská přítomnost, doprovázení pacienta, více než slovo zde působí neverbální podpora a dotyk, empatický přístup. Snažíme se podpořit rodinu, aby to byla právě ona, kdo pacienta doprovází, k tomu však většinou potřebuje naši pomoc a podporu, ujištění, že to dělá dobře a že to zvládne.

Doporučená literatura:

Angenendt, G., Schutze-Kreilkamp, U., Tschuschke, V.: Psychoonkologie v praxi. Portál, Praha, 2010.

Kubler-Ross, E.: Hovory s umírajícími. Signum unitalis, Hradec Králové, 1992.

Janáčková, L.: Bolest a její zvládnání. Portál, Praha, 2007.

Linhartová, V.: Praktická komunikace v medicíně. Grada, Praha, 2007.

Tomášek, J., a kol.: Onkologie, minimum pro praxi. Axonite CZ, Praha, 2015.

Baštecká, B., a kol.: Klinická psychologie v praxi. Portál, Praha, 2003.

Kupka, M.: Psychosociální aspekty paliativní péče. Grada, Praha, 2014.

Komunikace s onkologickým pacientem

J. Halámková

S onkologickými pacienty se setká v průběhu své práce lékař jakékoliv specializace, proto musí být na komunikaci s nimi náležitě připraven. Nesprávná komunikace u těchto nemocných může pacienta poškodit a může znamenat zásadní narušení důvěry v lékaře.

Zhoubný nádor je život ohrožující onemocnění. A ačkoli nové léky zvyšují naději na vyléčení nebo prodloužení života, diagnóza zhoubného nádoru vede k výraznému strachu, úzkosti a nejistotě. Snaha pacientů získávat relevantní informace o jejich onemocnění vzrůstá a nemocní tak považují své ošetřující onkology za jeden z nejdůležitějších zdrojů jak informační, tak psychologické podpory.

Dobrá komunikace s pacientem vede:

- ke zvýšení spokojenosti a kvality života pacienta a jeho rodiny,
- k lepšímu zvládnutí závažné nemoci a léčby,
- k lepší motivaci a spolupráci při léčbě,
- snížení stresu onkologů a následnému vyhoření.

Ačkoli mnoho pacientů má vysoké informační nároky, někteří chtějí znát o svém onemocnění raději méně. Informační potřeby pacientů se mohou měnit i v různých fázích nemoci. Pro lékaře je tak často obtížné přesně odhadnout nebo poskytnout množství nebo typ informací, které pacient požaduje, je tedy důležité, aby se klinik zeptal, kolik informací chce vlastně pacient znát.

Komunikace mezi lékařem a pacientem je vícerozměrná a zahrnuje vlastní obsah dialogu, emoční složku a neverbální komunikaci. V onkologii jsou komunikační dovednosti základním klíčem k dosažení pozitivního vztahu mezi lékařem a pacientem.

Vztah lékař - pacient je založen na oboustranné důvěře. Pacient věří lékaři, že pro něj udělá maximum, lékař však důvěřuje pacientovi, že bude jeho doporučení dodržovat. Tento vztah je nesmírně křehký a lze jej narušit, byť i zdánlivě bezvýznamnou komunikační chybou.

Pacient žádá od svého lékaře **kompetence**, tedy odbornost, která je však pro něj samozřejmostí, ale navíc i **empatii**. Jedině souhrou obou těchto vlastností může být pacientem hodnocen jako dobrý lékař. Lékař, který má schopnost empatie, je schopen lépe se orientovat v pocitech a prožitcích pacienta a současně tak reagovat na jeho potřeby v podobě správně volených diagnosticko-terapeutických postupů.

Komunikace s pacientem a rodinou představuje základních lékařskou dovednost, můžeme ji shrnout do **pravidla 5E**:

- zapojení pacienta do léčby (**Engaging the patient**),
- snaha o pacientovo porozumění situaci (**Eliciting the patient's understanding**),
- informování pacienta (**Educating the patient**),
- řešení emocí (**Addressing Emotions**),
- získání spolupráce pacienta a rodiny (**Enlisting the collaboration of the patient and caregiver**).

Při **prvním kontaktu** s pacientem je třeba získat alespoň rámcovou představu o konkrétních informacích pacienta o jeho onemocnění a jeho informačních preferencích (kolik toho pacient o svém onemocnění chce vědět). Podle toho by měl lékař následně podat srozumitelnou informaci o diagnóze a cílech terapie a následující strategii postupu. Je třeba vnímat i vzájemné odlišnosti věkových skupin. **Starší pacienti** se v této nové situaci velmi špatně orientují, a pokud chybí podpora mladších členů rodiny, může to mít zásadní dopad na další lékařskou péči. U **mladších pacientů** se přidává stres z nových socioekonomických podmínek. Do té doby ekonomicky aktivní člověk se ocitá v pracovní neschopnosti nebo přímo v invalidním důchodu a najednou se stává ekonomickou „zátěží“ rodiny. Z toho pramení i velká nejistota, kterou pacient prožívá jednak ve vztahu ke svému onemocnění, ale i ve vztahu k socioekonomické situaci. A dobrý lékař by měl pacienta vnímat v kontextu všech těchto okolností.

Úvodní rozhovor je vždy zásadní pro vybudování dobrého vztahu mezi lékařem a pacientem. Pravdu o závažné diagnóze má lékař sdělovat citlivě a případně postupně. Tak pacient dojde k správnému porozumění situace, svoji situaci pochopí a nakonec i přijme. V dnešní době, se již obvykle nezabýváme tím, zda pacienta pravdivě informovat, ale **jakým způsobem to provést**.

V Úmluvě o lidských právech a biomedicíně se uvádí, že každý má právo na informace, ale každý má právo i na to nebýt informován, pokud si to nepřeje. Pacient by proto měl být vždy na začátku tázán, zda a jak podrobně chce být o své diagnóze informován.

I v našem právním systému je zakotvena **povinnost lékaře pacienta adekvátně informovat**, slovo „adekvátně“ tak umožňuje lékařovi vždy reagovat na konkrétní individualitu pacienta a situaci, ve které se nachází. Zásadní je pacienta o cílech léčby informovat již na počátku a v případě, že onemocnění není vyléčitelné, pak realisticky, ale empaticky popsat potenciál nekurativní protinádorové léčby a možnosti paliativní péče. Tam, kde není pacient pravdivě informován, dochází k nerealistickému očekávání ze strany pacienta a jeho rodiny, které může být základem následných problémů a nedorozumění s ošetřujícím personálem.

Desatero zásad pro sdělování onkologické diagnózy

Vhodnou pomůckou, jak sdělit diagnózu onkologicky nemocnému je **Desatero zásad pro sdělování onkologické diagnózy**:

- Informace o podstatě nemoci poskytuj **všem nemocným** s maligním onemocněním, **ale diferencovaně** co do obsahu a způsobu podání.
- Informaci o diagnóze podává **vždy lékař**. Pacient si může určit, kdo má být při sdělování diagnózy dále přítomen (např. členové rodiny, přátelé, další lékař, zdravotní sestra, psycholog).
- Informaci o nemoci a terapii podávej **opakovaně, nestačí jednorázový rozhovor**. Ujistí se o rozsahu pochopení pacientem.
- Informaci podej **nejdříve pacientovi**, potom dle jeho přání členům rodiny či jiným určeným lidem. **Nemocný sám rozhoduje**, koho a do jaké míry informovat.
- S podstatou nemoci, vyšetřovacími a terapeutickými postupy seznam nemocného neprodleně, ještě **před aplikací první léčby**. Zdůrazňuj možnosti léčby, ale neslibuj vyléčení.
- Odpovídej na otázky, obavy a sdílené pocity ze strany pacienta i jeho blízkých. **Věnuj čas** neznačeným, ale **nevyřčeným dotazům**.
- Informace **o prognóze nemoci** z hlediska doby přežití podávej uvážlivě, **pouze na přímý pacientův dotaz**. Nikdy neříkej konkrétní datum, spíše **nastiň určitý časový rámec** vycházející ze znalosti obvyklého průběhu daného onemocnění. Zdůrazni možné odchylky oběma směry od obvyklého průběhu.
- **Jednotnou informovanost** zajisti důsledným předáváním informací mezi personálem navzájem (lékařská a sesterská dokumentace).
- Ujistí pacienta o svém odhodlání **vést léčbu v celém průběhu nemoci** a komplexně řešit všechny obtíže, které mu onemocnění a jeho léčba přinesou.
- Svým přístupem u nemocného probouzej a **udržuj realistické naděje** a očekávání.

Poskytování špatných zpráv je pro lékaře častým a významným komunikačním úkolem. Stále se prodlužující přežití pacientů s nádorovým onemocněním znamená nejen sdělování informací o stavu onemocnění, ale také informací týkajících se nezvratných a potenciálně nevratných vedlejších účinků léčby, komplikací nemoci a limitované prognózy.

ABCDE sdělení špatné zprávy

- **Advance preparation** - připrav se na setkání s pacientem (prostuduj dokumentaci).
- **Building therapeutic relationship** - navaž s pacientem terapeutický vztah.

- **Communicating well** - dobře komunikuj (ujasni si, co ví o své nemoci, do jaké míry byl případně informován na předchozích pracovištích, omez „lékařský žargon“).
- **Dealing with reactions** - vnímej emoční reakce a poskytni realistickou naději.
- **Encouraging** - povzbud' pacienta (i symptomatická léčba je léčbou, která přinese úlevu, i když pacienta sama o sobě nevyлéčí).

Mezinárodně uznávaným doporučením pro sdělování špatných zpráv je 6 kroků známých jako **SPIKES**:

- **Setting (prostředí)** – zajistíme sdělení v soukromí, vyhradíme si dostatek kvalitního času, přizveme někoho z příbuzných, pokud s tím pacient souhlasí.
- **Perception (vnímání)** – ujistíme se, že pacient ví vše potřebné o své nemoci a účelech vyšetření, případně jej informujeme.
- **Invitation (výzva)** – zeptáme se, jak mnoho informací chce pacient znát a zda si přeje znát i prognózu.
- **Knowledge (poznání)** – informace sdělujeme jednoduchým jazykem, kontrolujeme pacientovo porozumění, necháváme prostor pacientovi situaci pochopit, dáváme pacientovi možnost se na tuto zprávu připravit („Je mi líto, že vám musím oznámit...“).
- **Emotions/Emphaty (empatie)** – snažíme se o empatický přístup, poskytujeme podporu.
- **Summary/Strategy (shrnutí a strategie)** – shrnutí poskytnutých informací, zodpovězení otázek.

Kromě toho, jakým způsobem je diagnóza pacientovi sdělena, je třeba myslet i na **okolnosti** tohoto **sdělení**. Lékař by měl mít **dostatek času** na informování pacienta, vždy je třeba zachovat **soukromí pacienta**. Je nutné také individuálně zvážit přínos sdělení diagnózy a jeho negativní dopad pro pacienta. Lékař by měl umět pracovat i s tichem, které po sdělení špatné zprávy může nastat. *“Sdělujte špatnou zprávu pacientům tak, jak byste chtěli, aby ji jednou někdo sdělil vám.”*

Kromě dobré komunikace s pacientem je třeba neopomenout ani **kontakt s rodinou**. Informace však rodinným příslušníkům podáváme pouze se souhlasem pacienta. Pokud pacient souhlasí, pak musí být rodina pravdivě informována o prognóze a předpokládaném průběhu onemocnění (pokud lze). Lékař by měl **rodinu podpořit v péči o pacienta v domácím prostředí**.

Vždy, pokud pacientem požadovaná léčba není v souladu s jeho onemocněním a současnými znalostmi medicíny, je vše třeba **pacientovi řádně vysvětlit**. Psychické zpracování a přijetí

této zkušenosti může trvat i několik týdnů. Profesionalita zde spočívá ve **věcnosti, trpělivosti a empatii**. Pacientům nabízíme účast v klinické studii, pokud je to možné.

Komunikace s pacientem v závěru života

Vždy je však nutné včas s pacientem otevřít otázku **paliativní a hospicové péče**, kterou je třeba pacientovi nabízet **jako aktivní komplexní péči**, nikoliv jako pasivní čekání na konec života. Snad z opatrnosti často k diskuzi o závěru života nevyléčitelně nemocných nedochází vůbec, nebo až téměř do posledních dnů života pacienta. Jedná se o zásadní chybu, neboť pacienti, kteří mluví se svým onkologem o svých preferencích konce života, mají lepší kvalitu života v jeho závěru. Pokud se komunikací s lékařem u pacienta podaří navodit postoj: „čas, který mi zbývá, je krátký, mohu jej ale smysluplně využít,“ pak lékař dobře zvládl svoji roli.

Další informace lze získat např. na webu [International Psycho-Oncology Society](http://www.internationalpsychooncology.org/).

(https://docs.ipos-society.org/education/core_curriculum/en/Baile_comm/player.html)

nebo na výukovém portálu věnovaném komunikaci v náročných klinických situacích Vital Talk

(<http://vitaltalk.org/>)

Akutní stavy v onkologii

M. Svoboda

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome - TLS)

Úvod

Syndrom nádorového rozpadu je soubor několika metabolických komplikací vznikajících v důsledku náhlého uvolnění intracelulárních substancí z masy nádorových buněk, a to nejčastěji při jejich rozpadu po aplikaci protinádorové léčby. K jeho vzniku může dojít i spontánně. Syndrom je prezentován hyperfosfatemii, hyperurikemii, hyperkalemii, hypokalcemii (po vysrážení vápníku v kalciumfosfát) a akutním renálním selháním na podkladě urátové a/nebo kalciumfosfátové nefropatie.

Etiopatogeneze

V souvislosti s protinádorovou léčbou se TLS nejčastěji vyskytuje u ne Hodgkinských lymfomů vysoké agresivity (např. Burkittův lymfom), akutní lymfoblastické leukémie, akutní myeloidní leukémie, vzácněji u meduloblastomu, malobuněčného plicního karcinomu, zárodečných tumorů a některých typů. Spontánní TLS syndrom je vzácný, popsán byl především u pacientů s Burkittovým lymfomem.

Kromě typu nádorového onemocnění, jeho rozsahu, rychlosti proliferace a vnímavosti k aplikované cytostatické terapii jsou dalšími rizikovými faktory vzniku TLS: renální insuficience, dehydratace, infiltrace ledvin nádorovými buňkami, aplikace nefrotoxických látek.

Klinický obraz

Ke klinicky manifestnímu TLS dochází obvykle během prvních dvou dnů, nejčastěji však v průběhu několika hodin od zahájení cytotoxické léčby. V rámci akutního renálního selhání nastává prudký pokles diurézy, projevují se příznaky urémie (nevolnost, zvracení, průjemy, slabost, apatie, změny vědomí) a retence tekutin (otoky, hypertenze). Akutní hyperkalémie a hypokalcémie mohou způsobovat závažné srdeční arytmie, které mohou být příčinou náhlé srdeční zástavy. Hyperkalémie je dále příčinou parestézií, svalové slabosti a paralýzy, areflexie. Hypokalcémie může kromě arytmií vést k projevům tetanie (parestézie, bolesti končetin, křeče svalů horních a dolních končetin – příznak porodnické ruky, kdy prsty tvoří špetku, hyperreflexie – záškuby lícního svalstva při poklepu na n. facialis, tzv. Chvostkův příznak).

Diagnostika

Oligurie v souvislosti s cytostatickou léčbou musí vždy vést k vyloučení TLS. Odebíráme kompletní biochemii (urea, kreatinin, Na, Cl, K, Mg, Ca, ionozovaná frakce Ca, P, osmolalita, kyselina močová, jaterní enzymy, albumin), vyšetříme stav acidobazické rovnováhy z arteriálního astrupu, odebereme moč na stanovení pH a přítomnosti urátových krystalů, dále i krevní obraz a koagulační parametry. V diferenciální diagnostice je u onkologického pacienta s akutním renálním selháním vždy nezbytné vyloučit i další možné příčiny selhání: obstrukci vývodných cest močových tumorem, pyelonefritidu, hyperkalcémii a nefrokalcinózu, lékové poškození ledvin. V rámci diferenciálně diagnostického procesu je nezbytné vyloučit zejména obstrukci močových cest ultrazvukovým vyšetřením, neboť léčba TLS je založena na masivním i. v. přísunu tekutin.

Základní principy profylaxe a léčby TLS

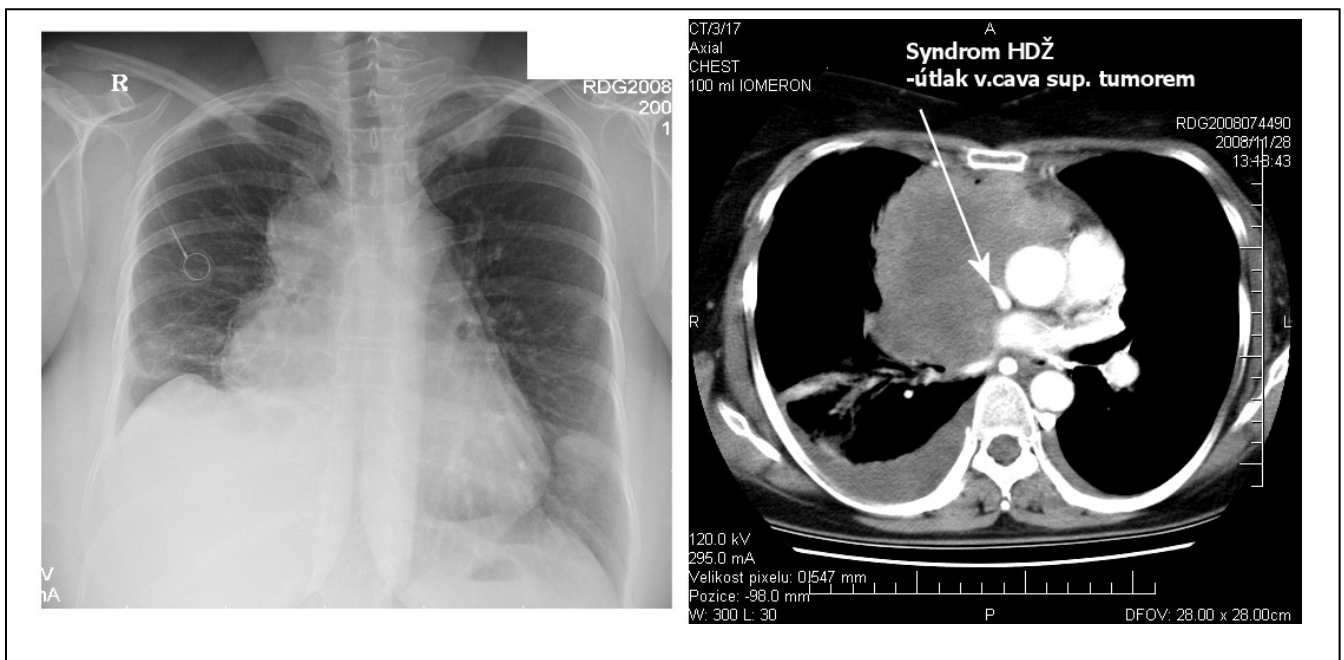
- a) Dostatečná hydratace a diuréza: optimální je přísun tekutin $3 \text{ l/m}^2/\text{den}$ (4-6 litrů/den) u dospělých, případně 200 ml/kg/den u dětí s hmotností do 10 kg.
- b) Prevence krystalizace kyseliny močové alkalizací moči: Alkalizace moči je možné dosáhnout přidáním cca 50 – 100 mmol bikarbonátu sodného do každého litru intravenózně podávaného krystaloidu.
- c) Redukce kyseliny močové: podávání alopurinolu (inhibitoru xantinoxidazy). Alternativním přístupem ke snížení hladiny kyseliny močové je její odstranění hemodialýzou nebo přeměnou na dobře rozpustný allantoin pomocí příslušné oxidázy – rasburikázy.
- d) Redukce fosfátů: resorpci fosfátu z trávicího ústrojí je možno snížit podáváním antacid obsahujících hliník (např. Maalox 15 ml každé 3 hodiny). Efektivnějšího odstranění fosforu je dosaženo kontinuální hemodialýzou, která může vést k odstranění až 10 g fosforu během 24 hodin, přičemž při TLS může docházet k uvolnění 2 až 7 g fosforu za 24 hodin.
- e) Redukce draslíku: závažná nebo klinicky manifestovaná hyperkalémie musí být korigována. Redukce hladiny kálie je založena na: a) přerušení dodávky kálie p. o. a i. v., b) zvýšení přesunu kálie do buněk (glukóza s inzulínem, beta-agonisté), c) antagonizaci kálie (calcium gluconicum), d) odstranění kálie z organismu (iontoměniče, hemodialýza).
- f) Monitorace klinického stavu a laboratorních hodnot.
- g) Zabránění (snížení) aplikace nefrotoxických látek.

Syndrom horní duté žíly

Úvod

Syndrom horní duté žíly (HDŽ) je soubor symptomů vznikajících v důsledku částečné nebo kompletní obstrukce průtoku krve horní dutou žílou do pravé srdeční předsíně (obrázek č. 1). Obstrukce může být způsobena zevní kompresí, nádorovou infiltrací, trombózou nebo fibrózními změnami HDŽ. Bronchogenní karcinom (zejména malobuněčný typ) a nehodgkinské lymfomy patří k nejčastějším nádorům způsobujících vznik syndromu HDŽ u dospělých pacientů.

Obrázek č. 1: Syndrom horní duté žíly – RTG zadopřední snímek zobrazuje rozšířené mediastinum, CT snímek zobrazuje anatomické souvislosti a místo útlaku horní duté žíly. Snímky pochází od téže pacientky (z archívu autora).



Klinický obraz

Obstrukcí HDŽ dochází k přesměrování toku krve do pravé srdeční síně cestou kolaterálních žil, především se jedná o v. azygos, žíly stěny hrudníku a v. cava inferior. Náhlá a kompletní obstrukce HDŽ vede k prudkému zvýšení tlaku v žilním systému hlavy a krku, který se projeví zvýšením intrakraniálního tlaku, mozkovým edémem, trombózou nebo krvácením z intrakraniálních cév, případně až úmrtím pacienta. Ve srovnání s popsanou situací je ve většině případů vznik a rozvoj syndromu HDŽ pozvolný. Projevuje se pocitem zvýšeného tlaku v hlavě, poruchami zraku (edém papily zřakového nervu), kašlem, dušností, bolestí na hrudi, dysfágií, chraptím, apatií, křečovými stavy až poruchami vědomí (např. synkopa). Mezi vůbec nejčastější projevy syndromu HDŽ patří otok obličeje, včetně otoku jazyka, krku, horní

poloviny hrudníku a horních končetin. Nápadně rozšířená žilní kresba je evidentní zejména na krku, pletencích ramenních a na hrudníku, může být i jednostranně vyjádřená. Na horních končetinách může být přítomna cyanóza. Typicky dochází ke zhoršování potíží v případě, kdy je horní polovina těla pod úrovní srdce.

Diagnostika

Vzhledem k tomu, že v 3 až 16 % případů syndromu HDŽ může být prostý rentgenový snímek bez patologického nálezu, je nejpřínosnější zobrazovací metodou CT hrudníku, které objasní místo obstrukce, velikost nádorové masy a její vztah k mediastinálním strukturám, případně přítomnost trombózy, útlak dýchacích cest nebo perikardiální výpotek. V případě, že nádorové onemocnění nebylo dosud diagnostikováno, přinese CT vyšetření i informaci o možnosti diagnostické punkce.

Léčba

Pacient se syndromem HDŽ by měl být polohován do pozice s vyvýšenou horní polovinou těla, k další úlevě u pacienta může pomoci oxygenoterapie a mírná sedace anxiolyticky působícími léčivými. V případě obstrukce dýchacích cest a/nebo zvýšeného intrakraniálního tlaku, je indikována léčba kortikoidy (např. dexamethason, methylprednisolon). Kortikoidy vedou ke snížení zánětlivé reakce, která se v místě tumoru nachází, a mají antiedematózní účinek. Rovněž diuretika mohou pomoci snížit překrvení a zmenšit objem tumoru.

Až u 50 % pacientů se syndromem HDŽ je přítomna parciální trombóza žíly v podobě nástěnného trombu. Profylaktické podávání nízkomolekulárního heparinu je možné zvážit u pacientů se syndromem HDŽ bez průkazné trombózy v žilním systému. Plná antikoagulační léčba by měla být zahájena pouze v případě jednoznačného průkazu trombózy HDŽ.

Kauzální léčba syndromu HDŽ závisí na chemo- a radiosenzitivitě maligního onemocnění, které obstrukci HDŽ způsobilo. V případě chemosenzitivních malignit, které tvoří až dvě třetiny případů syndromu HDŽ v dospělosti (např. lymfomy, malobuněčný plicní karcinom, germinální tumory), je jako iniciální léčba indikována chemoterapie, která může být kombinována s cílenou léčbou. Radioterapii lze iniciálně použít v případě syndromu HDŽ u pacienta: a) předléčeného chemoterapií, ať již se jedná o časný relaps onemocnění nebo o progresi onemocnění při probíhající chemoterapii; b) s chemorezistentním onemocněním; c) u kterého nejsme schopni zajistit biopsii a rychlou histologickou verifikaci jinak zjevně maligního procesu; d) s nutností urgentního řešení vzniklé situace.

Radioterapií a chemoterapií lze dosáhnout regrese symptomů do 1 až 3 týdnů od aplikace léčby. V urgentním případě, nebo pokud nelze protinádorovou léčbu zahájit, je možné zavést stent do HDŽ. U chemo- a radiorezistentních malignit je prognóza pacienta se syndromem HDŽ špatná.

Obstrukce horních dýchacích cest

Úvod

Obstrukce dýchacích cest nastává nejčastěji v horních cestách. Kromě nádorové příčiny může být způsobena cizím tělesem, otokem laryngu při alergické reakci, pooperační, poradiační nebo jinou pozánětlivou stenózou případně infekčním procesem. V případě nádorových onemocnění se nejčastěji jedná o primární nádory hlavy a krku (včetně štítné žlázy), nádory plic a v důsledku šíření nádorů prsu, jícnu, mediastinálních lymfomů, zárodečných tumorů a metastáz maligního melanomu a dalších malignit. Zvláštním případem je bronchospasmus indukovaný uvolněnými hormony z karcinoidu.

Klinický obraz

Prvním příznakem, který se objevuje při redukci průměru dýchacích cest je dušnost, následovaná stridorem, pokud je průměr ≤ 5 mm. Z dalších příznaků se vyskytují zejména: tachykardie, ortopnoe a zapojení pomocných dýchacích svalů. Při závažné obstrukci dochází k cyanóze, bradykardii a k úmrtí pacienta. K objasnění je nezbytné provést ORL vyšetření s laryngoskopií, RTG (nebo CT) vyšetření plic a mediastina a případně i bronchoskopií.

Léčba

K symptomatické terapii patří intravenózní aplikace kortikosteroidů (např. dexametazon 8 mg i. v.), bronchodilatancií (např. syntophyllin 240 mg/250 ml FR inf. 30-45 minut, á 6 hodin, do max. denní dávky 1500 mg), a oxygenoterapie (4 a více l /min). Vlastní zajištění dýchacích cest se odvíjí od místa obstrukce. Pokud je obstrukce v horní třetině dýchacích cest je možné založit tracheostomii, v urgentním případě pacienta intubovat nebo provést tracheotomii či koniopunkci. Intubace připadá v úvahu při řešení obstrukce horní poloviny dýchacích cest, nicméně v případě postižení centrální a spodní části trachey je indikováno použití flexibilní nebo rigidní bronchoskopie, které nabízejí možnosti balónkové dilatace trachey, implantaci tracheálního (tracheobronchiálního) stentu, nebo reanalýzy dýchacích cest pomocí laseru.

Akutní krvácení do zažívacího traktu

Úvod

Krvácení do trávicí trubice je u onkologického pacienta nutné vždy považovat za život ohrožující stav, neboť jeho nejčastější příčinou je krvácení z cévy narušené destruktivním působením tumoru nebo z jícnových či žaludečních varixů vznikajících v důsledku portální hypertenze při masivním metastatickém postižení jater. Navíc metastatické postižení jater

v kombinaci se špatným nutričním stavem onkologických pacientů často vede ke snížení krevní srážlivosti v důsledku deplece koagulačních faktorů.

Klinický obraz a diagnostika

Pokud je zdroj krvácení v oblasti jícnu, žaludku nebo dvanácterníku mohou být příznakem krvácení hematemaze a/nebo meléna, dosahuje-li objem krve, který se dostane do tenkého střeva alespoň 100 ml. Krvácení v tenkém střevě se projeví melénou. Meléna se objeví přibližně za 12 až 40 hodin od vzniku krvácení. Pokud je krvácení z horní části GIT masivní, může se při rychlé pasáži projevit enteroragií, naopak při krvácení z tenkého střeva či orálních částí tračníku a při pomalé pasáži může být projevem meléna. Příznakem krvácení z tlustého střeva a konečníku je enteroragie. Vyšetření pacienta s krvácením do GIT je zaměřeno na posouzení závažnosti krvácení, odběr základní a farmakologické anamnézy a z fyzikálního vyšetření. V diferenciální diagnostice krvácení do GIT je nezbytné předem vyloučit krvácení v dýchacím traktu (epistaxe, krvácení z dolní části dýchacích cest), které se může projevit vykašláváním (hemoptoe) a zvracením spolykané krve nebo následně melénou. Jako meléna může vypadat stolice po požití zvířecí krve (zabíjačka), borůvek, léků (např. carbo animalis, přípravky železa). Při hodnocení laboratorního nálezu musíme pamatovat, že pokles hematokritu nastává minimálně až po 24 hodinách, kdy dochází k doplnění intravaskulárního objemu. V diagnostice krvácení do GIT lze k odhalení místa krvácení využít i angiografie nebo scintigrafického vyšetření pomocí erytrocytů značených techneciem. Tyto metody však vyžadují krvácení o objemu min. 0,5 ml/min. Nově lze k diagnostice jinak neobjasnitelného krvácení do GIT využít i endoskopické kapsle.

Léčba

Obecně jsou principy léčby akutního krvácení do trávicího traktu stejné. Léčbu zahajujeme realizací technických opatření a systémovou léčbou, tak abychom zajistili základní životní funkce pacienta. K lokální endoskopické léčbě můžeme přistoupit po stabilizaci pacienta, a to v případě krvácení z horní části GIT urgentně, tj. do 24 hodin od zvládnutí šokového stavu, nebo časně, tj. do 48 hodin. Endoskopické vyšetření v případě krvácení do tlustého střeva provádíme po stabilizaci pacienta a jeho patřičné přípravě k uvedenému vyšetření, tj. důkladné vyprázdnění střeva. Pouze rektoskopii a sigmoideoskopii můžeme realizovat dříve, neboť příprava pacienta může být pouze rektálními nálevy.

Léčebný přístup k pacientovi s krvácením do zažívacího traktu spočívá v technických opatřeních, v systémové a lokální terapii zaměřené na zastavení krvácení a udržení krevního oběhu a v další podpůrné léčbě. Následně, pokud je to možné, přistupujeme k léčbě nádorového onemocnění.

1. Technická opatření

- a) Pacient by měl být hospitalizován na jednotce intenzivní péče ve zdravotnickém zařízení s možností kdykoliv provést urgentní chirurgický výkon.
- b) Zjistíme krevní skupinu pacienta, případně provedeme odběr k jejímu vyšetření (STATIM), zajistíme minimálně 2 až 4 erymasy k okamžitému podání. Pokud neznáme krevní skupinu, použijeme krevní přípravky skupiny 0 Rh negat. Pamatujeme, že i iniciálně malé krvácení se může kdykoliv zkomplikovat.
- c) Provedeme základní laboratorní vyšetření: KO+diff, koagulace (INR, aPTT, fibrinogen, antitrombin III), biochemie (urea, kreatinin, ionty, jaterní enzymy, celková bílkovina, albumin, glykémie, CRP).
- d) Zajistíme centrální žilní přístup (např. kanylací v. subclavia, v. femoralis, v. jugularis), připravíme se k případné potřebě podpory krevního oběhu vasopresory a k zajištění dýchání umělou plicní ventilací.
- e) Zákaz jídla a pití.

2. Systémová léčba

a) Hemostatická terapie. Základem hemostatické systémové léčby je podání vazokonstrikčního terlipresinu (Remestyp, analog vasopresinu), případně látek snižujících krevní průtok splachnickým řečištěm (např. somatostatin). Terlipresin v dávce nejčastěji 1000 µg (5 až 20 µg/kg) aplikujeme i. v. infúzí s FR po dobu 20 – 40 min., aplikaci opakujeme po 6 (4 až 8) hodinách, léčba trvá 24-48 hodin, dokud není krvácení kontrolováno. Během léčby terlipresinem je třeba pečlivě sledovat krevní tlak, srdeční frekvenci a bilanci tekutin. U rizikových pacientů s hypertenzí, onemocněním srdce a starých nemocných je možné zahájit léčbu dávkou 500 µg. Při léčbě krvácení do horní části gastrointestinálního traktu je možné aplikovat somatostatin formou intravenózní kontinuální infúze (6 mg/24 hodin v kontinuální infuzi rychlostí 250 µg/hod.), které předchází bolusová dávka 3,5 mikrogramů/kg (tedy 1 ampule o obsahu 250 µg pro pacienta o hmotnosti 75 kg). Bolus je podáván pomalu nitrožilně po dobu nejméně 1 minuty. K ředění používáme FR. V průběhu léčby somatostatinem je nutné pravidelně monitorovat glykémii. Z dalších látek se používají látky pozitivně ovlivňující agregaci krevních destiček (etamsylát – Dicynone) a působící proti fibronolýze (acidum aminomethylbenzoicum/Pamba). Dicynone podáváme v iniciální dávce 500 mg i.v. bolus ve 20 ml FR nebo případně neředěný i.m., a dále 250 mg každých 4-6 hodin tak dlouho, dokud trvá riziko krvácení. Pambu podáváme při akutním fibrinolytickém krvácení v dávce 50-100 mg i. v. (ve 20 až 100 ml FR jako pomalý bolus nebo infuze) nebo 100 mg i. m. Další dávky se řídí klinickými projevy. Pambu je možno podávat i formou kontinuální infúze i. v. v dávce a

rychlosti 100 mg/hod (2 ampule Pamba inj.) ve fyziologickém roztoku. Při masivním krvácení a/nebo při koagulopatii je nutná substituce koagulačních faktorů transfúzí krevní plasmy.

b) Infuzoterapie a transfúzní léčba k udržení krevního oběhu. Při krevní ztrátě do 30 % cirkulujícího objemu (do 1500 ml krve) podáváme 500 – 1500 ml koloidních náhradních roztoků, např. hydroxyetylderivátu škrobu (doba účinku 3-4 hodin), nebo 6 % dextransu (Dextran, Rheodextran, doba účinku 6-8 hodin). Polyželatiny (Haemaccel). Hydroxyetylderiváty škrobu (např. HAES-Steril 10 % 500ml) podáváme v maximální denní dávce 20ml/kg (tj. 1500 ml/75kg), infúze 500 ml po dobu 1-2 hodin, přičemž prvních 10-20 ml je aplikováno velmi pomalu vzhledem k riziku rozvoje anafylaktického šoku při alergické reakci na tuto látku. Dále podáváme krystaloidy (např. Ringer, fyziologický roztok (FR), plasmalyte). Při ztrátě nad 35 % cirkulujícího objemu krve provádíme navíc krevní převody, přičemž na 2-3 erymasy podáváme 1 mraženou plasmu a 10 ml 10 % kalcium glukonátu, neboť krevní konzervy obsahují citrát vyvazující vápník.

c) Inhibitory protonové pumpy. U krvácení vzniklých na pokladě hyperaciditě erudující žaludeční sliznici podáváme látky tlumící sekreci HCl. Např. omeprazol v úvodní dávce 80mg ve 100-250 ml FR i. v. infúzí cca 20 min., následované infúzí dávky 8mg/kg/h po dobu 48-72 hodin a dále 20mg á 12 hodin.

3. Lokální léčba

a) Je-li to technicky možné, provádíme **urgentní endoskopii** k identifikaci zdroje krvácení a k jeho stavění. Pomocí endoskopu můžeme stavět krvácení buď: i) injektáží vasokonstričních (adrenalin v ředění 1:10 000) nebo sklerotizačních látek (polidocanol, 98% alkohol) nebo tkáňových lepidel (N-butyl-2-cyanoakrylát, fibrinová lepidla), ii) mechanicky klipováním nebo ligací, iii) použitím termokoagulačních metod, a to nejčastěji koagulací laserem, argonovou plasmou nebo bipolární elektrokoagulací. Injektáž je nutné opakovat v odstupu 4 - 6 dnů a následně po 7 - 14 dnech, neboť najednou lze aplikovat pouze omezené množství používaných látek. Endoskopicky lze zastavit většinu krvácení. Není-li endoskopická intervence u krvácení z horní části GIT možná nebo úspěšná, zavádíme **Sengstakenovu sondu**. V případě akutního krvácení do tlustého střeva provádíme kolonoskopii až po stabilizaci pacienta a jeho patřičné přípravě. To se nevztahuje na endoskopické vyšetření rekta a rektosigmatu.

b) Není-li endoskopická intervence možná nebo úspěšná, stejně tak v případech, kdy nelze provést chirurgický výkon, nebo při kontraindikaci vazopresinu, se můžeme pokusit o **akutní angiografii s embolizací cévního řečiště**. Embolizace indikována při krvácení z pyloroduodenální oblasti, ze žaludečních vředů, ze žlučových cest. V ostatních oblastech

klesá její úspěšnost, neboť cévní řečiště je zde velmi bohaté s četnými kolaterálami, nebo je spjatá s rizikem závažného poškození cévního zásobení jednotlivých orgánů.

c) Chirurgické řešení. K chirurgickému řešení přistupujeme tehdy, dochází-li k rozvoji těžkého šoku, přesahuje-li objem transfúze 2 litry krve/24 hod. a nedaří-li se do 24 hodin krvácení zastavit konzervativním postupem nebo lokální léčbou. Kromě resekce postižené části trávicí trubice (např. parciální nebo totální gastrektomie, hemikolektomie), připadá u varikózního krvácení v úvahu i snížení tlaku v portálním systému pomocí splenokavální a splenorální dekomprese. Spojení portálního a systémového cévního řečiště lze dospět i katetrizační technikou. Jedná se o tzv. **TIPS** (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), při kterém se vstupuje do jaterní žíly katetrem zavedeným punkcí v. jugularis interna vpravo. Z jaterní žíly se jehlou punktuje v. portae, vzniklý kanál se dilatuje a do něj se implantuje metalický stent. Při indikaci chirurgické intervence, včetně TIPS, pečlivě zvažujeme na straně jedné obecně vysokou letalitu doprovázející stavy krvácení do GIT, na straně druhé prognózu daného pacienta s maligním onemocněním.

4. Podpůrná léčba

Podpůrná léčba se odvíjí od závažnosti krvácení, vznikajících komplikací a od přidružených onemocnění. Nejčastěji spočívá v podávání parenterální výživy a vasopresorů (např. dopamin 10-30-60 mg/hod). Součástí podpůrné léčby je rovněž oxygenoterapie (4-6l/min), tlumení bolestí a neklidu. K léčbě bolesti je vhodný např. tramadol (Tramal) 100 mg / 20 ml i.v. bolus, maximálně po 4 hodinách do denní dávky 600mg, nebo pethidin (Dolsin) v jednotlivé dávce 25-50mg i. m. nebo s. c., 1-3x denně, maximální jednotlivá dávka při i.m./s.c. podání je 150mg, denní dávka 500mg. Zásadně nepodáváme NSAID. Z anxiolytik používáme benzodiazepiny, a to jak krátkodobě (např. midazolam/Dormicum v dávce 2-2,5mg i. v. rychlostí 1 mg za 30 sekund), tak i dlouhodobě (např. diazepam/Apaurin v dávce 5-10mg / 100ml FR i. v. infúze 10-20 min) působící. U pacientů s poruchou jaterních funkcí je vhodné urychlit střevní pasáž natrávené krve lactulosou, abychom zabránili vzniku jaterní encefalopatie.

Masivní hemoptýza

Úvod

Hemoptýza znamená vykašlávání krve pocházející z dolních dýchacích cest, podle původu rozlišujeme krvácení vedoucí k hemoptýze na kapilární, venózní a arteriální. Masivní hemoptýzou rozumíme, když objem krve překročí 100ml během jedné epizody, případně 600ml během 24 hodin. Masivní hemoptýza způsobuje obstrukci a aspiraci dýchacích cest,

hypotenzi, tachykardii, dušnost, cyanosu a anemizaci pacienta. V jedné třetině případů končí bezprostředním úmrtí pacienta, přičemž riziko narůstá s objemem vykašlané krve a úmrtí nastává zejména v důsledku udušení. Nejčastější příčiny hemoptýzy u onkologických pacientů jsou nádorové onemocnění, infekce a porucha hemostázy. Bronchogenní karcinomy, především malobuněčný plicní karcinom, představují největší riziko pro vznik hemoptýzy. Přibližně 3 % pacientů s bronchogenním karcinomem umírají následkem masivní hemoptýzy. Krvácení však hrozí i u plicních metastáz, kde největší riziko představují metastázy maligního melanomu, karcinomu prsu a ledviny. Krvácení může nastat i z důvodu prorůstání nádorů jícnu do dýchací trubice. Infekce (zejména mykotické) a porucha hemostázy jsou příčinou krvácení hlavně u hematoonkologických pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně. Z dalších faktorů se na vzniku hemoptýzy může podílet i poškození plic radioterapií nebo cytostatiky.

Léčba

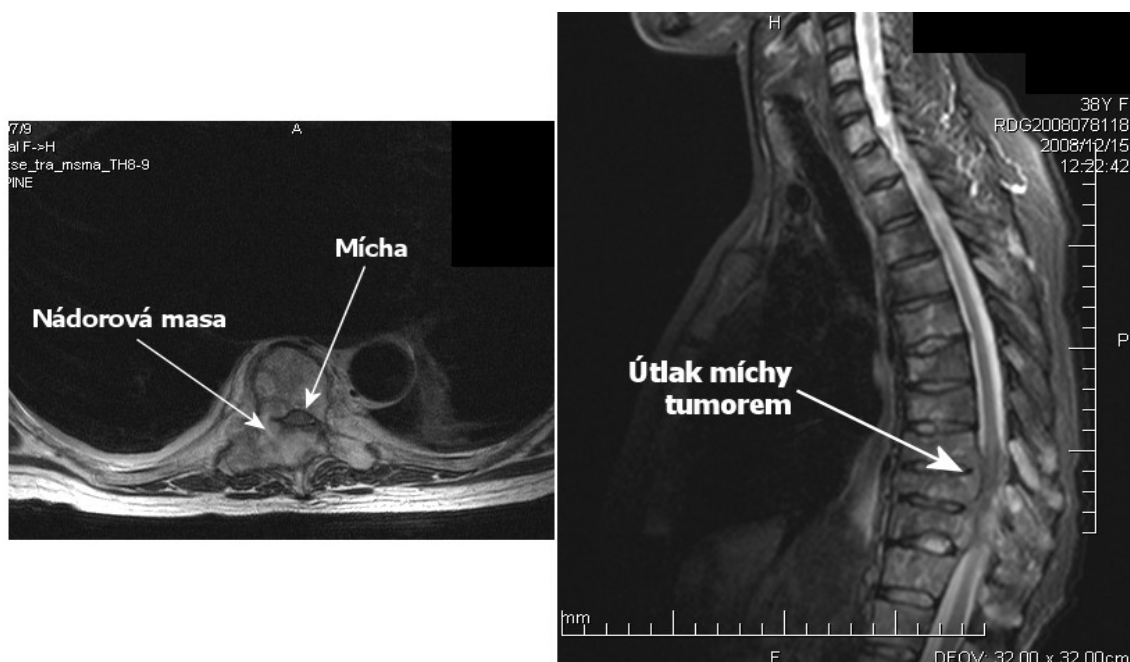
Postup se odvíjí od závažnosti hemoptýzy, obstrukce dýchacích cest a celkového stavu pacienta. V první řadě je nutno odlišit vykašlávání, resp. vyplivování krve pocházející z jiných oblastí – dutina ústní, nosohltan, jícen a žaludek. U pacientů s masivním krvácením způsobujícím hemodynamickou nestabilitu, těžkou dušnost s hypoxémií a respiračním selháváním, je nezbytné pacienta neprodleně zaintubovat a zahájit patřičnou podpůrnou léčbu rozvíjejícího se šokového stavu. Umožňuje-li to situace, bezprostředně před intubací provádíme bronchoskopii s cílem identifikovat zdroj krvácení. Vlastní ošetření zdroje krvácení je možné provést okamžitě při bronchoskopii nebo až ve druhé době. Při méně závažném krvácení se provádí bronchoskopie s cílem lokalizovat zdroj krvácení a zároveň lokálně místo ošetřit. Při bronchoskopii lze krvácení ošetřit: a) aplikací hemostatických a vasokonstričních látek (trombin, fibrinogen-trombin, adrenalin, dicynone, výplach chlazeným fyziologickým roztokem), b) krvácející lézi koagulovat laserem či diatermií, c) zavedením balónkového katétru, kterým lze provést tamponádu průdušky do doby dalšího řešení stavu. Z dalších postupů je velmi účinná terapeutická embolizace angiograficky nalezené krvácející cévy. V případě recidivujících masivních hemoptýz bývá někdy nutná resekce postižené části plic. Pokud to situace umožní lze provést paliativní radioterapii na krvácející místo. Hemostyptický účinek radioterapie spočívá ve vzniku vaskulárních trombóz až nekrotizaci v ozařovaném poli. Konzervativní terapie hemoptýzy sestává ze systémového podávání hemostyptik – etamsylat, terlipresin, antifibrinolytika (viz kapitola: „Akutní krvácení do zažívacího traktu“).

Syndrom maligní míšní komprese

Úvod

Syndrom míšní komprese je akutní stav vyžadující bezprostřední intervenci. Jakékoliv prodlení zvyšuje riziko ireverzibilního poškození míchy. Syndrom se vyskytuje u cca 1 – 5 % onkologických pacientů a je v 95 % případů způsoben metastatickým postižením páteřního kanálu. Ve zbylých případech primárními tumory v oblasti míchy, včetně míšních obalů a skeletu páteře. Nejčastěji je postižena hrudní páteř (70 %), což je důležitá skutečnost, neboť páteřní kanál je v této části nejužší. Bolesti zad jsou často prvním a zároveň nejčastějším projevem útlaku míchy. Mohou i měsíce předcházet závažným neurologickým projevům. Jedná se jak o bolesti lokalizované do oblasti páteře, tak i o radikulární bolesti. Svalová slabost a sensorický deficit jsou dalšími příznaky při progresi útlaku. Ke ztrátě citlivosti dochází vždy v dermatomech pod postiženým míšním segmentem. Porucha autonomního nervového systému se projeví zácpou a močovou retencí. Nalézáme obleněnou peristaltiku, snížený tonus řitního svěrače, lze palpovat plný močový měchýř přes břišní stěnu. K diagnostickému omylu může vést přítomnost paradoxního odchodu moči i stolice. Poruchy funkce svěračů jsou často předzvěstí ireverzibilních změn. Uvažujeme-li o syndromu míšní komprese je součástí diagnostického procesu, kromě anamnézy a fyzikálního vyšetření, i cílené neurologické vyšetření. Stran zobrazovacích metod je nezbytné provést RTG vyšetření páteře v obou projekcích, neboť většina pacientů se syndromem míšní komprese má na prostém RTG snímku páteře patrné patologické změny (např. patologické fraktury obratlů, osteolytická ložiska, atd.) Normální RTG snímek páteře však nevylučuje přítomnost syndromu míšní komprese, a proto trvá-li klinické podezření, provádíme CT nebo MRI vyšetření páteře (obr. č. 2)

Obr. č. 2: Maligní míšní komprese)



Léčba

Léčba syndromu míšní komprese má za cíl zlepšit neurologické funkce, dosáhnout lokální kontroly nad nádorovým procesem, utlumit bolest a případně i stabilizovat postiženou páteř. Po stanovení diagnózy zahajujeme antiedematózní terapii kortikosteroidy, přičemž nejčastěji se používá dexametason, vzhledem ke svému dlouhému poločasu (36 hod.) a minimálnímu mineralokortikoidnímu účinku. Dávkování není standardizováno. Obvykle podáváme 8 až 16 mg dexametazonu každých 8 hodin. U pacientů se syndromem útlaku míchy, jejichž nádorové onemocnění patří mezi radiosenzitivní, můžeme kauzální terapii zahájit radioterapií. Pokud je ale nezbytné dosáhnout zároveň stabilizace páteře nebo diagnostického odběru z infiltrátu nebo pokud již pacient byl na daný úsek páteře ozařován, je nejvhodnější zvolit chirurgickou dekompresi míchy jako iniciální postup léčby. Od chirurgického výkonu na páteři je možné ustoupit v případech vícečetného metastatického rozsevu onemocnění a/nebo krátkého předpokladu přežití pacienta. Chemoterapii používáme u chemosenzitivního onemocnění do kombinace s některou další léčebnou modalitou (radioterapie, chirurgický zákrok). Samostatně je aplikována pouze tehdy, když radioterapii ani chirurgickou léčbu není možné použít.

Syndrom nitrolební hypertenze

Úvod

Syndrom intrakraniální hypertenze nastává v důsledku zvýšení intrakraniálního tlaku nejčastěji při primárních tumorech a metastatickém postižení CNS. V diferenciální diagnostice stojí na prvním místě ostatní expanzivní procesy (např. hematomy) nebo poruchy cirkulace mozkomíšního moku se vznikem hydrocefalu.

Klinický obraz a diagnostika

Syndrom intrakraniální hypertenze se projevuje: různým stupněm poruchy vědomí, nystagmem, vzácně diplopií, nauseou a zvracením, meningismem. Jeho nejzávažnější komplikací je vznik herniací mozkové tkáně do míst nejmenšího odporu (například tzv. transtentoriální herniace spánkového laloku mozku do tentoriální incisury), projevující se bezvědomím, systémovou hypertenzí a bradykardií. Při podezření na syndrom nitrolební hypertenze provádíme první CT vyšetření mozku v nativním obraze a po vyloučení čerstvého krvácení navazujeme CT vyšetřením po aplikaci kontrastní látky. MRI mozku se vzhledem k časové náročnosti vyšetření používá pouze u stabilizovaných pacientů.

Léčba

V případě urgentní situace je na místě zahájit antiedematózní terapii mannitolem a kortikosteroidy. Aplikace mannitolu (intravenózně po 6-8 hodinách) má význam pouze v po

dobu 3-5 dnů. Podávání kortikosteroidů je možné dlouhodobě. Nejvhodnějším přípravkem je dexametazon, který je iniciálně aplikován v dávce 8 mg i. v. á 8 hodin. Ustoupí-li příznaky, snižuje se dávka dexametazonu na 4 mg á 8 hodin, kterou ponecháváme po dobu cca 3-5 dnů nebo do doby 3 dnů od ukončení radioterapie. Poté přistupujeme k další redukci dávky.

Účinek mannitolu nastupuje již během prvních minut od zahájení, ale doba působení je krátká, přetrvává maximálně několik málo hodin. Naopak účinek kortikoidů nastupuje v intervalu několika hodin od podání a doba jejich účinnosti závisí na poločasu příslušného kortikoidu, který je v případě dexametazonu 36 hodin. Delší dobu podávané kortikoidy ve vysokých dávkách se vysazují vždy pozvolna.

Status epilepticus

Úvod

Status epilepticus (SE) je dle Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů definován jako záchvat trvající více než 30 minut nebo intermitentní záchvaty trvající více než 30 min., mezi nimiž nemocný nenabude vědomí. Principiálně mohou všechny typy epileptických záchvatů (konvulzivní i nekonvulzivní) vyústit v SE. U onkologických pacientů je příčinou epileptického stavu nejčastěji progrese onemocnění v CNS. Z dalších příčin se mohou uplatnit zejména metabolické, infekční a léčbou způsobené křečové stavy. Z maligních nádorů metastazují do CNS nejčastěji nádory plic, prsu, ledviny, maligní melanom a gastrointestinální tumory.

Léčba

Cílem léčby epileptického statu je: zajistit kvalitní cerebrální perfuzi a zabránit hypoxii, ukončit klinickou a EEG paroxyzmální aktivitu co nejdříve a zabránit opakování záchvatů, odhalit vyvolávající příčinu a případně ji odstranit, zabránit systémovým komplikacím a metabolickému rozvratu. U každého onkologického pacienta s epileptickým záchvatem by v první řadě měla být vyloučena hypoglykémie, jako příčina křečí. Dále je nutné si položit otázku, zda pacient má prokázané postižení CNS nebo epileptické stavy v anamnéze. V obou případech první aplikujeme antikonvulzivní látky ze skupiny krátkodobě působících benzodiazepinů (např. Diazepam 5-10mg naředěný do 20ml 5% glukózy v pomalé i.v. aplikaci injekcí) a pokračujeme opatřeními k zajištění dýchacích cest, hemodynamické stability a bezpečí pro pacienta (postranice k lůžku, odstranění předmětů, které by mohly způsobit vážný úraz, včetně elektrospotřebičů – např. infuzní pumpy na stojanech). V případě prokázaného nádorového postižení CNS pokračujeme zahájením nebo posílením antiedematózní terapie (první aplikace mannitolu, potom kortikoidů). Ve druhém případě stanovujeme hladinu chronicky podávaného antikonvulziva, empiricky aplikujeme antiedematózní terapii v podobě mannitolu a případně i kortikoidů a provádíme CT nebo MRI vyšetření mozku. U epileptických

záchvatů rezistentních k antikonvulzivní terapii je možné přistoupit k celkové analgosedaci a intubaci pacienta.

Hyperkalcémie

Úvod

Kalcium je absorbováno do těla v tenkém střevě, je skladováno v kostní tkáni a případně vylučováno ledvinami. Na regulaci metabolismu vápníku se primárně podílejí 3 hormony: parathormon (PTH), 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol) a kalcitonin. Normální plazmatická koncentrace kalcia se pohybuje v rozmezí 2.2 to 2.6 mmol/l. O hyperkalcémii hovoříme v případě, kdy sérová koncentrace vápníku překračuje hodnotu 2,63 mmol/l, nebo 1,2 mmol/l v případě, že se jedná o koncentraci ionizovaného (volného) vápníku.

Patofyziologie hyperkalcémie

Za hyperkalcémii jsou u nádorů zodpovědné dva základní mechanismy: a) vlastní či zprostředkovaný destrukční účinek nádorových buněk infiltrujících skelet (osteolytické metastázy), b) autokrinní produkce různých hormonů a cytokinů nádorovými buňkami, které mohou přímo či nepřímo regulovat metabolismus vápníku. V prvním případě jsou nádorové buňky přítomny v kostní tkáni, kde především aktivací osteoklastů, ale i vlastním růstem, destruuje kost, ze které je uvolňováno volné kalcium. Ve druhém případě závisí na charakteru a biologické funkci produkovaného působku. Nejčastěji se setkáváme s produkcí PTH-rP (parathormonu podobný peptid/parathyroid hormon-related peptid), vlastního PTH a kalcitriolu.

Klinický obraz

Nejčastěji se hyperkalcémie klinicky manifestuje po překročení hodnoty sérové koncentrace kalcia 3,0 mmol/l. U pacienta můžeme pozorovat nevolnost, zvracení, změnu chování (např. zpomalenost, netečnost, částečnou dezorientaci), celkovou a svalovou slabost, polyurii, bolesti hlavy, břicha, zad (v oblasti ledvin), zácpu. Objevit se může rovněž hypertenze. V závažných případech (koncentrace kalcia $\geq 3,5$ mmol/l) hrozí srdeční arytmie a těžká porucha vědomí.

Léčba

Způsob vedení léčby hyperkalcémie se odvíjí od celkového stavu pacienta a hladiny kalcémie. Zejména u pacientů asymptomatických nebo s lehkými příznaky hyperkalcémie a do sérové hladiny kalcia 3,0 mmol/l, může léčba probíhat ambulantní formou. Základem léčby symptomatické hyperkalcémie je důkladná hydratace pacienta. Podáváme 4 - 6 litrů krystaloidů během 24 hod. Vzhledem k vysokému množství podávaných tekutin je nezbytné bedlivě monitorovat jejich výdej a případně forsírovat diurézu kličkovými diuretiky (např.

furosemid 20 – 40 mg). Nepodáváme thiazidová diuretika, která mohou zvyšovat resorpci kalcia. Prevence objemového přetížení krevního oběhu je důležitá zejména u starších osob a kardiaků, u kterých může vést k závažným komplikacím. Další léčebné provádíme až po dostatečné rehydrataci pacienta a musí být zaměřeny na příčiny vzniku hyperkalcémie. V případě paraneoplastické hyperkalcémie podáváme v první fázi látky a inhibující aktivitu osteoklastů (bisfosfonáty zoledronát nebo ibandronát a monoklonální protilátku denosumab). V případě hyperkalcémie nad 4,5 mmol/l, nebo u hyperkalcémie neodpovídající na léčbu, a/nebo u pacientů se závažnou srdeční chorobou nebo s těžkou poruchou renálních funkcí, u kterých nelze podávat větší množství tekutin iv, je indikována hemodialýza. Na první fázi léčby symptomatické hyperkalcémie by měla navazovat protinádorová léčba a případně udržovací terapie bisfosfonáty.

Myelosuprese a febrilní neutropenie

Úvod

Neutropenie je závažný nežádoucí účinek systémové protinádorové léčby, limitující její podávání. Komplikace vzniklé v důsledku neutropenie jsou spojeny s nárůstem morbidity, mortality, finančních nákladů na podpůrnou léčbu a při kurativním záměru protinádorové léčby mohou nepříznivě ovlivnit její celkový výsledek. Za komplikace myelosuprese považujeme: I) febrilní neutropenii (FN), II) snížení původně plánované (relativní) celkové intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Febrilní neutropenie je akutní stav, vyžadující promptní a správnou reakci. Za určitých okolností je vhodné těmto stavům předcházet použitím růstových faktorů myelopoézy (G-CSF), existují však i další opatření uplatnitelná v jejich primární a sekundární prevenci.

I. Definice

Febrilní neutropenie je pak definována jako stav, kdy dochází ke vzniku teploty a/nebo jiných známek infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$ (nebo $1,0 \times 10^9/l$ s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně $38,3^\circ\text{C}$ (orální teplota); nebo teplota 38°C a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně 38°C dvakrát během 24 hodin. Vzhledem k rozšířenému užívání léčiv snižujících teplotu onkologickými pacienty v domácí sebekéčce a nemožnosti přesně odhadnout bezprostřední vývoj počtu neutrofilů, **je v klinické praxi akceptována definice febrilní neutropenie jako výskyt teploty 38°C a vyšší a současně počet neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$.**

Dle WHO se rozlišují **čtyři stupně neutropenie:**

G1 - neutrofilů v rozmezí $1,5\text{--}1,9 \times 10^9/l$

G2 - neutrofilů v rozmezí $1,0-1,5 \times 10^9/l$

G3 - neutrofilů v rozmezí $0,5-1,0 \times 10^9/l$

G4 - neutrofilů v rozmezí $< 0,5 \times 10^9/l$

Febrilní neutropenie je akutní stav, vyžadující promptní a správnou reakci, neboť přestože pacienti nemusí mít žádné klinické známky infekce, ve většině případů je příčinou teploty okultní bakteriální infekce. **Pokud by nedošlo k včasnému vyšetření pacienta a k zahájení empirické antibiotické léčby, případně doplněné o další podpůrnou terapii, byl by pacient vystaven vysokému riziku mortality.** Mortalita hospitalizovaných pacientů s febrilní neutropenií se pohybuje mezi 2 – 37 %. Nejvyšší je u hematologických pacientů a u vysoce rizikových pacientů se závažnými komorbiditami. U nízké rizikových (definice viz dále) a nekomplikovaných případů pacientů se solidními tumory by mortalita febrilní neutropenie neměla přesahovat 4 %.

II. Výskyt febrilní neutropenie a rizikové faktory vzniku

Febrilní neutropenie vzniká nejčastěji (až 74 % epizod) **v průběhu prvních dvou sérií chemoterapie**. S ohledem na skutečnost, že k největšímu poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi (tzv. **nádir**) dochází **nejčastěji mezi 7 až 14 dnem od aplikace chemoterapie**, lze případný vznik febrilní neutropenie očekávat u pacienta již mimo nemocniční prostředí. Proto je nezbytné ještě před zahájením protinádorové léčby, která může vést k závažnému stupni myelosuprese, poučit pacienta o riziku febrilní neutropenie a o možných preventivních opatřeních a provést rozhodnutí o zahájení primární profylaxe FN pomocí G-CSF. Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou být spjaty s pacientem nebo souviset s aplikovanou léčbou.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:

a) související s protinádorovou léčbou:

- myelotoxické chemoterapeutické režimy, u kterých je známo, že jsou spjaté s incidencí FN $\geq 20 \%$,
- myelotoxické chemoterapeutické režimy vedoucí k nadiru neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ a k délce trvání neutropenie G4 > 5 dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$),
- předpokládaný pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$,
- konkomitantní radioterapie,
- závažné poškození slizničních a kožních bariér (G3 a G4 toxicita).

b) související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, srdeční selhávání nebo hemodynamicky nestabilní pacient, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký performance status, špatné renální funkce (GFR < 30 ml/s), infiltrace kostní dřeně nebo předchozí radioterapie na rozsáhlou část osového skeletu, primární imunodefekt),
- věk ≥65 let,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- sepse/závažná infekce v období uplynulých 4 týdnů,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- nedostatečná compliance pacienta.

III. Vstupní vyšetření

Vstupní vyšetření pacienta s febrilní neutropenií musí obsahovat soubor následujících vyšetření:

a) Fyzikální vyšetření popisující objektivní stav pacienta, které rozhodně nesmí opomenout: stav vědomí a neurologické potíže, stav hydratace, krvácivé projevy, stav kůže, včetně přítomnosti otevřených ran a vstupu katetrů, stav dutiny ústní, stav dýchání, vyšetření břicha a stav peristaltiky, vyšetření oblasti hráze a vyšetření končetin (flebitidy, bércové vředy)

b) Fyzikální měření: TK a puls, teplota, pulsní oxymetrie, dechová frekvence, výška, hmotnost.

c) Laboratorní vyšetření: KO+diff, základní biochemie (urea, kreat, ionty+Ca, bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP, LD, CRP, odhad GFR, albumin, celková bílkovina, základní koagulace (INR, aPTT, fibrinogen), moč+sediment.

d) Zobrazovací vyšetření: vždy RTG S+P, UZV břicha. Další vyšetření dle klinických a laboratorních projevů infekce (např. RTG PND, echokardiografie, BAL, CT apod.).

e) Mikrobiologická vyšetření: nezbytnou součástí vstupních vyšetření je odběr **hemokultury** na aerobní a anaerobní bakterie z periferní žíly. Kromě toho odebíráme další hemokultury při výskytu febrilní špičky a/nebo zimnice/třesavky. Je-li přítomen žilní katetr (Hickman, podkožní port, a jiné), odebíráme aerobní hemokulturu z žilního katetru a aerobní a anaerobní hemokulturu z periferní žíly. Kromě hemokultur jsou součástí vstupních kultivačních odběrů i **stěry**: z kožních defektů (včetně vstupů žilních katetrů, z okolí stomií a drénů) a dále vyšetření moči. Ostatní stěry se provádí na základě klinických příznaků (stěry z rekta, odběry stolice na bakteriální toxiny u pacienta s průjmy a/nebo s bolestí břicha, stěry z hrdla, odběr sputa apod.). Stěr z nosu se u pacientů s FN paušálně neprovádí, pouze je-li zjevná infekce v oblasti paranasálních dutin.

IV. Léčba pacientů s febrilní neutropenií

Léčba pacientů s febrilní neutropenií může za příznivých okolností probíhat i v domácím prostředí. Rozhodnutí o místě a způsobu vedení léčby vychází z určení míry rizika vzniku komplikací v průběhu febrilní neutropenie. Podle toho pacienty rozdělujeme na: „low-risk“ (=pacienti s nízkým rizikem) a „high-risk“ (=pacienti s vysokým rizikem). High-risk pacienty dělíme na pacienty stabilizované a na pacienty s projevy sepse nebo SIRS, jejich léčba musí probíhat ve zdravotnickém zařízení na standardním oddělení (stabilizovaný pacient) nebo oddělení intenzivní péče s možností monitorace základních životních funkcí. Low-risk pacienti mohou být za určitých okolností léčeni v domácí péči. Základním předpokladem proto je spolupráce pacienta (compliance) a možnost jeho rychlého převozu do nemocničního zařízení v případě, že dojde ke zhoršení jeho zdravotního stavu.

Faktory spojené s vysokým rizikem vzniku komplikací febrilní neutropenie

a) související s protinádorovou léčbou:

- protrahovaná (>10 dnů) neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$,
- pokles neutrofilů $<0,1 \times 10^9/l$,
- pokles CD4+ lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$ (riziko vzniku pneumocystové pneumonie).

b) související s pacientem:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, primární imunodefekt, zmatenost),
- věk > 65 let,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4),
- nedostatečná compliance pacienta,
- renální selhání,
- hemodynamická nestabilita,
- krvácení, DIC.

Iniciální empirická antibiotická terapie

Iniciální empirická antibiotická terapie musí být vždy „širokospektrální“, tj. zvolena tak, aby současně pokrývala významné G+ i G- patogeny. U pacientů s febrilní neutropenií je přibližně 60-70 % infekcí způsobeno G+ bakteriemi, 15 % je polymikrobiálních, 5 % mykotických. Z G+ patogenů má největší klin. význam *Stap. aureus* a *Strep. viridans* a *pneumoniae*. Z G- patogenů *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella* spp. Lokálně se může situace lišit, minimálně co do antibiogramu. Proto by nemocnice měla mít pravidelně aktualizovaný mikrobiální přehled o spektru a citlivosti hlavních patogenů vyskytujících se v dané oblasti a v daném nemocničním zařízení. Tyto informace mohou být cenné zejména v případě neúčinnosti iniciální empirické antibiotické terapie nebo při volbě iniciální empirické antibiotické terapie u osob s vysokým rizikem komplikací či u pacientů v sepsi.

Karbapenem volíme především při podezření na infekci ESBL+ kmeny, kdy selhávají beta-laktamová ATB.

Při ATB léčbě dbejte o renální funkce. Zejména pozor na potenciaci nefrotoxicity aminoglykosidů, glykopeptidů a předchozí chemoterapie (např. platinové deriváty). Zvažte profylaxi/léčbu pneumocystové infekce.

Pacienti s nízkým rizikem komplikací febrilní neutropenie

Ambulantní léčba febrilní neutropenie u pacientů s nízkým rizikem musí být založena na dvojkombinaci antibiotik. Nejčastěji se používá kombinace co-amoxicilinu nebo co-ampicilinu, p.o., s ciprofloxacinem nebo levofloxacinem, p. o. V případě alergie na penicilinová antibiotika je možné je nahradit makrolidem, nebo, a to ve zcela výjimečných případech, použít pouze monoterapii ciprofloxacinem.

Stejně tak postupujeme i u hospitalizovaných pacientů, jen antibiotika na počátku léčby podáváme intravenózně. Intravenózní podání nám rozšiřuje počet použitelných antibiotik o možnost použít i širokospektrá antibiotika v monoterapii (např. piperacilin/tazobactam nebo cefoperazon/sulbactam).

Pacienti s vysokým rizikem komplikací febrilní neutropenie

U těchto pacientů probíhá léčba v nemocničním zařízení. Pokud jsou stabilizovaní a bez projevů závažné infekce nebo toxicity chemoterapie, je iniciální empirická antibiotická terapie založena na i. v. aplikaci buď dvojkombinace co-amoxicilinu (nebo co-ampicilinu) s ciprofloxacinem (nebo gentamycinem), nebo monoterapie piperacilin/tazobactam, nebo cefoperazon/sulbactam, nebo cefepime, nebo cefpiron, nebo imipenem/cilastin. Pacienti s projevy závažné infekce a/nebo s projevy nebo s rizikem rozvoje toxicity protinádorové léčby

a/nebo s rizikem nozokomiální nákazy, jsou od počátku léčení i. v. dvojkombinací, případně i trojkombinací. Jako první antibiotikum je buď cefalosporin III. nebo IV. generace (cefepim; cefoperazon/sulbactam; cefpiron; ceftazidim), nebo piperacilin/tazobactam, nebo karbapenem (imipenem/cilastin, meropenem, ertapenem), nebo meropenem (u velmi závažných stavů). Jako druhé antibiotikum se volí buď aminoglykosid (amikacin, isepamicin, gentamicin) nebo ciprofloxacín (vhodný při podezření na atypické patogeny, vyšší riziko G- rezisten. bakt.). Jedná-li se o pacienta ve velmi závažném klinickém stavu, s katetrovou sepsí, těžkou mukosítidou, s prokázanou G+ bakteriemií nebo s penicilin/methicilin rezistentním patogenem (např. MRSA), přidáváme k dvojkombinaci i vancomycin nebo při alergii na tento preparát teicoplanin. U těchto pacientů vždy konzultujeme antibiotické středisko, a to i zpětně, pokud jeho odborník nebyl svou radou k dispozici před zahájením empirické antibiotické léčby.

Vývoj po zavedení iniciální empirické antibiotické léčby

Celkový stav pacientů pravidelně monitorujeme. Zhodnocení účinnosti a případné rozhodnutí o změně iniciální empirické antibiotické terapie provádíme po 3 dnech od jejího zahájení, případně kdykoliv, když se stav pacienta výrazně zhorší nebo když se projeví toxicita léčby. Pokud je pacient po 3 dnech stabilizovaný, jeho stav se lepší a případně prokázaný původce byl citlivý na zavedenou léčbu, tu dokončíme, případně ji můžeme převést do p. o. podoby. Pokud byl pacient hospitalizován, tak může být po několikadenním afebrilním období (min. 3 dny) a po restituci neutrofilní řady propuštěn domů. Od zahájení ATB léčby k afebrilnímu období uplyne 2-7 dnů, medián 5 dnů, u pacienta s nízkým rizikem 2 dny. Pokud byl zjištěn původce, který je rezistentní na podávanou empirickou léčbu, provedeme změnu antibiotik, nová antibiotika však vždy musí pokrývat G+ i G- patogeny. Je-li pacient i po 3 dnech empirické antibiotické léčby febrilní, pak nezhoršuje-li se jeho stav a nemá-li jiné známky infekce, pokračujeme v iniciální empirické antibiotické terapii, vždy však v i. v. podobě, případnou monoterapii změníme na dvojkombinaci. U pacientů komplikovaných, nebo s přetrvávajícími projevy infekce, provádíme opětovná kultivační vyšetření a na jejich základě upravujeme iniciální ATB terapii. Případně tuto rozšíříme podobně jako u pacientů s vysokým rizikem (např. přidáním vankomycinu). Pokud ani po 5 dnech není pacient afebrilní, zvážíme přidání antimykotik.

Režimová opatření

U pacientů s febrilní neutropenií jsou součástí léčby i režimová opatření.

V. Možnosti primární a sekundární profylaxe febrilní neutropenie

Profylaktickým použitím růstových faktorů myelopoézy (G-CSF) je možné snížit riziko vzniku těžké neutropenie G4 a zkrátit dobu jejího trvání. V důsledku použití G-CSF může být celková incidence FN významně snížena. Relativní riziko vzniku FN u pacientů, jenž měli v primární

profylaxi G-CSF, je oproti kontrolní skupině nižší, a pohybuje se nejčastěji v rozmezí 0,43 až 0,67. S tím souvisí i omezení nutnosti hospitalizace pacienta, aplikace empirické antibiotické léčby a další podpůrné léčby a v neposlední řadě i vznik život ohrožujících komplikací. Na straně druhé není rutinní použití G-CSF za účelem primární profylaxe FN opodstatněné, a to zejména v případech, kdy riziko vzniku FN nepřesahuje 10 % a pacient nemá žádné rizikové faktory vzniku FN.

Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progresu onemocnění.

S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v primární i sekundární profylaxi neutropenie u paliativní léčby, zejména klade-li si za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci, i jiné prostředky, např. redukci dávky chemoterapie nebo její odklad, použití jiného chemoterapeutického režimu s ekvivalentní protinádorovou účinností, ale s nižším rizikem vzniku FN.

Principy paliativní léčby a péče v onkologii

O. Sláma, L. Pochop

Přes všechny významné pokroky moderní onkologie, zůstává skutečností, že více než třetina onkologických pacientů v přímém důsledku své nádorové nemoci zemře. Nádorové onemocnění v pokročilých stádiích může působit řasu tělesných potíží (např. bolest, dušnost, nechutenství, únavu a celkovou slabost, nevolnost, průjem, zácpu), psychických obtíží (maladaptace na skutečnost závažného onemocnění, frustrace, úzkost, deprese, zmatenost), sociálních obtíží (např. ztráta sociální role, izolace, osamocenenost, ztráta pravidelného příjmu a finanční obtíže) a spirituálních obtíží (např. otázky smyslu života s nemocí, pocity viny, strach ze smrti). Tyto potíže zásadním způsobem ovlivňují kvalitu života. Jako paliativní péči označujeme komplexní léčbu symptomů nemoci a podporu pacienta a jeho rodiny s cílem udržet přijatelně dobrou kvalitu života v průběhu onkologické léčby i po jejím ukončení.

Paliativní léčba a paliativní péče.

Termíny „paliativní péče“ a „paliativní léčba“ jsou v současné době užívány v různých významech a kontextech. Jako „*paliativní léčba*“ se obvykle označují léčebné postupy, které nejsou kurativní (tj. nevedou k trvalému vyléčení). V onkologii hovoříme o paliativních operačních výkonech, paliativní chemoterapii, radioterapii, cílené léčbě atd. Vliv těchto postupů na délku a kvalitu života pacientů může být velmi různý. U některých pacientů je onemocnění nekurativní (paliativní) protinádorovou léčbou udržováno pod kontrolou řadu let, u jiných diagnóz je přínos této léčby na celkovou délku přežití spíše v řádech měsíců. Termín „*paliativní péče*“ bývá tradičně užíván jako označení pro péči o pacienta v závěru života (tj. v posledních týdnech a dnech). Jejím hlavním cílem je zajištění komfortu při umírání. V posledních 20 letech ale došlo ve světě k významnému posunu v chápání obsahu paliativní péče. Především se ukazuje, že model komplexní péče zaměřené na zmírnění nepříjemných symptomů nemoci a na celkovou podporu pacienta a jeho rodiny je aplikovatelný a pro pacienta prospěšný již v mnohem časnějších stádiích závažných chronických onemocnění a to současně s léčbou zaměřenou na ovlivnění základního onemocnění. Paliativní péče by tedy neměla být nabízena až v posledních týdnech a dnech života, když byly vyčerpány všechny ostatní léčebné možnosti. Paliativní přístupy by měly být součástí péče od okamžiku stanovení diagnózy nevyléčitelného potenciálně život ohrožujícího onemocnění. Výše popsaný posun v chápání paliativní péče je obsažen v nejnovější definici paliativní péče Světové zdravotnické organizace (WHO 2007).

Definice paliativní péče dle Světové zdravotnické organizace (WHO 2007)

Paliativní péče je přístup, který usiluje o zlepšení kvality života pacientů (a jejich rodin), kteří trpí život ohrožujícím onemocněním. Jejím obsahem je prevence a mírnění utrpení cestou včasného rozpoznání, správného zhodnocení a efektivní léčby bolesti a ostatních obtíží v oblasti tělesné, psychosociální a spirituální.

Paliativní péče:

- poskytuje úlevu od bolesti a dalších obtížných tělesných symptomů,
- systematicky do péče integruje také psychologický, sociální a spirituální rozměr nemoci,
- snaží se vytvářet podpůrný systém, který by pacientovi umožnil žít co nejaktivněji až do smrti,
- snaží se nabízet podporu pro rodinu v průběhu pacientovy závažné nemoci i v době zármutku a truchlení po jeho smrti,
- vychází z úcty k životu, ale považuje umírání za přirozený proces,
- neurychluje, ale ani uměle neoddaluje smrt,
- je aplikovatelná již v časných stádiích závažné nemoci, současně s léčebnými modalitami zaměřenými na prodloužení života (např. chemoterapie nebo radioterapie). Důležitou součástí paliativní péče jsou také vyšetření, která mohou přispět k zjištění příčiny a účinné léčbě obtížných komplikací základního onemocnění.

Indikace paliativní (nekurativní) protinádorové léčby

Indikaci paliativní protinádorové léčby je třeba zvažovat z hlediska vlivu této léčby na:

- **celkovou délku přežití** (O kolik měsíců daná léčba prodlouží celkové přežití ve srovnání s kvalitní paliativní péčí bez protinádorové léčby?),
- **kvalitu života** (Povede léčba ke zmírnění symptomů nádorové nemoci? Jak velkou zátěž léčba pro pacienta představuje?).

Rozhodování o indikaci nekurativní protinádorové léčby tak není pouze odborným rozhodnutím lékaře na základě histologického typu, klinického stádia a prediktivních faktorů. Indikace by měly být výsledkem velmi otevřené a současně citlivé komunikace lékaře s pacientem o cílech léčby (Je prodloužení života o několik měsíců pro pacienta v kontextu jeho života významné?) a možném přínosu a rizicích léčby. Paliativní medicína vychází z přesvědčení, že základním předpokladem respektu k pacientově autonomii je pacientovo adekvátní pochopení vlastní situace. Při komunikaci o nekurativní léčbě by proto pacientovi mělo být **srozumitelně sděleno, že:**

- jeho onemocnění není metodami současné medicíny vyléčitelné,

- systémová léčba mu pravděpodobně získá měsíce (spíše výjimečně několik let) života navíc ve srovnání s tím, kdyby léčbu nepodstoupil,
- systémová léčba může přechodně zmírnit některé nepříjemné projevy, které nádor působí (např. bolest, tvorbu ascitu, dušnost),
- systémová léčba může mít závažné nežádoucí účinky, které ale umíme moderní podpůrnou léčbou mírnit

Teprve takto informovaný pacient může dělat autonomní rozhodnutí, např. podepsat informovaný souhlas s paliativní chemoterapií nebo cílenou léčbou.

V případě, že lékař vyhodnotí, že další pokračování v systémové léčbě pro pacienta není prospěšné (neprodlouží jeho přežití, neovlivní příznivě jeho kvalitu života), měl by toto hodnocení pacientovi srozumitelně sdělit a v protinádorové léčbě nepokračovat. Je důležité, aby v této fázi byla pacientovi nabídnuta a zajištěna komplexní symptomatická paliativní péče.

Léčba bolesti a dalších tělesných symptomů

Důležitou součástí komplexní paliativní péče je efektivní léčba bolesti a dalších symptomů. Hodnocení a léčbě bolesti je věnovaná samostatná kapitola (viz kapitola č. 12). V následujícím přehledu uvádíme nejčastější symptomy pokročilých stádií zhoubných nádorů a možnosti jejich symptomatické léčby.

Dušnost

Dušnost je subjektivní pocit nedostatku vzduchu a obtížného dýchání. Pouze částečně koreluje s objektivními parametry ventilace jako je dechový objem, dechová frekvence, pO_2 a pCO_2 . Bývá spojena s úzkostí, která pocit dušnosti dále zhoršuje.

Příčiny

- obstrukce (tumor, CHOPN, akutní infekce, bronchospasmus),
- restrikce funkčního parenchymu (tumor, stp. resekci, fibróza, infekce, pleurální výpotek, krvácení, plicní embolie),
- omezení dechových pohybů (svalová slabost, bolest, elevace bránice při ascitu, hepatomegalii, paresa n. phrenici),
- ostatní: kardiovaskulární (levostranné srdeční selhání, kardiomyopatie, perikardiální výpotek, šok, sepse, masivní krevní ztráta), anemie, úzkost.

Léčba

Kauzální léčba je indikovaná vždy, když je to možné a přiměřené klinické situaci (např. úprava kardiologické medikace, bronchodilatační medikace, punkce nebo drenáž pleurálního výpotku, krevní transfúze, podání antibiotik atd.).

Symptomatická léčba:

- uklidnění pacienta, čerstvý vzduch - otevření okna, dechová a relaxační cvičení, při klidové dušnosti úprava polohy: polosed nebo sed.

Oxygenoterapie

- je indikována, pokud je pacient hypoxický. Pouze menší část nemocných potřebuje v terminální fázi oxygenoterapii. Stejnou úlevu přináší otevření okna a pohyb vzduchu vytvořený pokojovým ventilátorem. Pro domácí oxygenoterapii je vhodné využití koncentrátoru kyslíku (max. kapacita je 6l O₂/ min).

Farmakoterapie :

- Bronchodilatancia: pokud je přítomna bronchiální obstrukce (CHOPN): např. salbutamol 100-200 microg(1-2 vdechy) po 4-6h inhalačně, ipratropin bromid 20-60microg (1-3 vdechy) po 4 h inhalačně, aminophyllinu 5-7mg/kg pomalu i.v, poté kontinuální infuze 0,4-0,6 mg/kg/h i.v .
- Opioidy: morfin 5-10 mg rychle působící lékové formy (injekce s. c., magistraliter: kapky, sirup) po 4 h, titrovat až do dosažení zmírnění dušnosti. U pacientů dlouhodobě léčených morfinem pro bolest je obvykle třeba nastavenou dávku zvýšit o 30-50 %.
- Anxiolytika: diazepam 2 mg p. o. po 8 hodinách, na noc 5-10 mg, bromazepam 1,5-3 mg p. o. po 8 hodinách, alprazolam 0,25 -0,5 mg 2-4x denně.
- Kortikoidy mají protizánětlivý a tím bronchodilatační účinek, je vhodné je vyzkoušet při dušnosti z mnohočetných plicních metastáz, při karcinomatózní lymfangoitidě a při pneumonitidách. Prednison 20-40 mg/d p. o., methylprednisolon 16-32 mg/d i.v., dexametason 4-8 mg/d p.o. nebo i. v. Efektivní dávku je vhodné začít po několika dnech snižovat. Pokud není během 3-5 dnů dosaženo klinicky významného snížení dušnosti, lze kortikoidy bez postupného snižování ukončit.
- Mukolytika k usnadnění expektorace: zvlhčování vzduchu, nebulizovaný fyziologický roztok, acetylcystein 10 % 6-10 ml nebulizátorem po 6-8 hodinách nebo effervescentní tbl per os.

U pacientů s těžkou dušností s projevy respiračního selhávání, u kterých s ohledem na prognózu základního onemocnění neindikujeme intubaci a umělou plicní ventilaci, lze zvážit *neinvazivní umělou plicní ventilaci*. Je však třeba individuálně zvážit, zda to přispěje k dobré kvalitě života v jeho závěru.

U pacientů s těžkou refrakterní dušností, která nereaguje na výše popsané paliativní postupy, je třeba pro zajištění komfortu v závěru života zvážit tzv. *paliativní farmakologickou sedaci*. Obvyklá počáteční dávka: morfin 5-10 mg i. v. a následně kontinuální infuze rychlostí 1-5mg/h. Při výrazném neklidu a úzkosti současně podáváme midazolam 2-5mg i. v. bolus a následně

kontinuální infuzi rychlostí 1-4 mg/h. Dávku titrujeme dle tíže symptomů (dušnosti a úzkosti) až k dosažení pacientova komfortu.

Maligní pleurální výpotek

Pokud je protinádorová léčba účinná, dochází obvykle k zastavení tvorby a vymizení výpotku. Refrakterní maligní nebo paramaligní výpotek bývá jedním z častých projevů selhání protinádorové léčby.

Možnosti symptomatické léčby pleurálního výpotku

- Pleurální evakuační punkce (jednorázově poprvé nejvýše 1,5 l, při dobré snášenlivosti lze najednou až 2,5l tekutiny).
- Hrudní drenáž (vhodná pro frakcionované odpouštění objemných výpotků a především pro vypouštění výpotku v domácím prostředí při rychle se doplňujícím fluidothoraxu.)
- Intrapleurální léčba - pleurodéza. Pleurodéza je vhodná pouze u nemocných, u nichž po jednorázové evakuaci výpotku dochází k zmírnění dušnosti. Před pokusem o pleurodézu musí být potvrzena úplná expanze plic v hrudní dutině. K intrapleurální aplikaci se nejčastěji užívá talek a bleomycin.
- Chirurgická léčba (pleurektomie) by měla být rezervována pro nemocné se symptomatickým maligním výpotkem s přetrvávajícími závažnými obtížemi, kteří jsou v dobrém celkovém stavu a jejichž očekávaná doba života převyšuje 6 měsíců.

Ascites

Volná tekutina v dutině břišní je častým projevem pokročilých stádií gynekologických nádorů a nádorů GIT. Působí tlakový břišní diskomfort, nevolnost, zvracení a dušnost. V případě peritoneální diseminace nádoru má výpotek většinou charakter exsudátu. U pacientů v masivním postižení jater s projevy portální hypertenze nacházíme výpotek charakteru transudátu.

Léčba

Účinná protinádorová léčba obvykle vede k zastavení tvorby ascitu. V pokročilých fázích nemoci musíme často postupovat symptomaticky:

- Diuretika: Spironolacton 50-200 mg/den, Furosemid 20-40 mg/den. Bývá účinný v případě ascitu při portální hypertenzi. Omezení soli ani restrikcí tekutin u onkologických pacientů v paliativní péči obvykle neindikujeme.
- Punkce: Jednorázová odlehčovací punkce nebo drenáž ascitu přináší pacientovi bezprostřední úlevu. Jednorázově lze vypustit až 5l ascitické tekutiny.
- Peritoneo-venózní shunt: tato metoda využívaná v léčbě refrakterního ascitu na některých pracovištích v zahraničí se v ČR v onkologické paliativní péči prakticky neužívá.

Kašel

Příčiny:

- iritace dýchacích cest (tumor, aspirace při poruše polykání, tracheo-esofageální píštěli, gastroesofageálním refluxu, infekce, astma, retence spůta),
- postižení plicního parenchymu (infekce, infiltrace pneumonitis, fibroza, CHOPN, plicní edém, plicní embolie),
- iritace pleury, perikardu a bránice.

Léčba:

Kauzální léčba je indikovaná vždy, když je to možné a přiměřené klinické situaci.

Obecná opatření:

- odstranění dráždivých pachů, polohování, čerstvý vzduch, fyzioterapie: dechová cvičení a masáže,
- usnadnění expektorace při produktivním kašli (zvlhčování vzduchu pokojovými zvlhčovači).

Léčba

- při produktivním kašli inhalace: fyziologický roztok, acetylcystein, kalium iodatum,
- při suchém dráždivém kašli: opioidy (codein 15-30 mg p. o. po 4-8 h, ethylmorfin 15-30 mg po 6-8 h, morfin 5-20 mg p. o. po 4-6 h), neopioidní antitusika (butamirat 10-20 mg po 6-8 h), inhalace lokálních anestetik (lidocain 1% 5ml nebulisátorem po dobu 15-50 minut, opakovat po 4-6 h).

V případě neztišitelného kašle, který pacienta vysiluje, přidáváme k opioidům benzodiazepiny a neuroleptika s cílem navození celkové sedace.

Anorexie/kachexie

Anorexie může mít podobu nechutenství nebo trvalého pocitu sytosti s chyběním pocitu hladu. Přetrvávající anorexie vede nevyhnutelně ke ztrátě tělesné hmotnosti a sdružuje se tak s kachexií. Léčebný přístup k nemocnému s anorexií může být nutriční nebo farmakologický. Důležitou součástí je celková aktivizace a mobilizace nemocného

- *Nutriční přístup* znamená úsilí o zvýšení příjmu energie a živin pomocí různých forem nutriční podpory, včetně použití umělé klinické výživy: nutriční poradenství a přizpůsobení diety pacientovým preferencím, sipping, enterální sondová výživa, spíše výjimečně parenterální výživa.
- Cílem *farmakologického přístupu* je pomocí léků zmírnit nebo odstranit nechutenství a současně zmírnit metabolickou zánětlivou reakci s cílem snížit ztráty energie a bílkovin. Nejčastěji užíváme megestrolacetát 480-800 mg/den, nejlépe v jedné ranní

dávce, u velmi pokročile nemocných pacientů užíváme kortikoidy: prednisolon 20 -40 mg/den nebo dexametazon 4-8 mg/den.

Deprese

Úzkost i deprese provázejí fyzické symptomy nevléčitelných onemocnění a často se potkávají v jednom klinickém obraze - s intenzitou v návaznosti na vývoj onemocnění. Existuje klinicky významná provázanost mezi fyzickým, psychosociálním a spirituálním stavem pacientů a pouze komplexní přístup multidisciplinárního týmu umožňuje adekvátní způsob podpory.

V léčbě kombinujeme *psychoterapeutické a farmakologické* postupy:

- Podpůrná komunikace, podpůrná psychoterapie
- Anxiolytika: benzodiazepiny: alprazolam 1,5 -3 mg/d, gabapentin 900-1800 mg/d), antidepressiva: SSRI: citalopram 20mg/d, escitalopram 10mg/d; SNRI venlafaxin 75-150 mg/d). Při současném výskytu poruch spánku jsou velmi výhodná antidepressiva trazodon 75-300 mg/d nebo mirtazapin 15-45 mg/d.

Psychologická a sociální péče

Pokročilé nevléčitelné onemocnění představuje pro pacienty velkou psychickou zátěž.

Proces adaptace na nevléčitelné onemocnění mohou významně usnadnit následující faktory:

- podpůrná a pečující rodina pacienta,
- otevřená a empatická komunikace ze strany zdravotníků o diagnóze, léčbě i prognóze,
- stabilní ošetřující lékař („průvodce nemocí“),
- dobrá organizace a koordinace péče,
- kvalitní „hotelové“ služby v nemocnici, volný režim návštěv, krátké čekací časy při ambulantních kontrolách atd.

V některých případech je pro pacienty a jejich rodiny velmi přínosná krátkodobá podpůrná psychoterapie poskytovaná kvalifikovaným psychoterapeutem.

Nevléčitelné onemocnění má závažné důsledky pro pacientovy sociální role (konec výtěžné činnosti, omezená pohyblivost, sociální izolace, klesající schopnost zvládat běžné aktivity denního života, potřeba pomoci druhé osoby) a pro pacientovy blízké (nižší příjmy, vyšší přímé i nepřímé výdaje na péči, obava ze ztráty blízkého člověka, nutnost zajišťovat péči atd.) Pacient i jeho rodina v této situaci potřebují kvalifikovanou sociální podporu a poradenství: jaké jsou možnosti státní sociální podpory, možnosti pečovatelské a ošetřovatelské péče v domácím prostředí, půjčovny pomůcek, hospicová péče. Tuto péči je pacientům a jejich rodinám třeba aktivně nabízet a zprostředkovávat.

Spirituální aspekty paliativní péče

Spirituální oblast života se týká vrstev, ve kterých člověk hledá (a nachází) odpovědi na otázky po své pravé identitě, smyslu života, propojenosti s ostatními lidmi, se světem, s Bohem. Spiritualita je cesta, kterou člověk nachází smysl, naději a vnitřní klid. Někteří lidé žijí svou spiritualitu v rámci nějaké náboženské tradice (např. křesťanství nebo islámu). Jiní ji žijí zcela „nenábožensky“. Bylo by nesprávné redukovat spirituální péči na „uspokojování duchovních potřeb“. Paliativní péče považuje spiritualitu za důležitý zdroj inspirace, motivace a síly ke zvládnutí obtížné nemoci. V situaci pokročilého život ohrožujícího onemocnění tato témata nabývají na důležitosti. Zdravotníci by měli umět s pacienty o této oblasti komunikovat a efektivně je podporovat. Současně by měli zdravotníci znát své profesní limity a v případě potřeby pacientům zprostředkovat odbornou pomoc pastoračního pracovníka nebo nemocničního kaplana.

Péče o umírajícího pacienta

Cílem péče o umírajícího pacienta je mírnění nepříjemných tělesných projevů nemoci a dosažení maximálního možného pohodlí (komfortu).

- Všechny diagnostické a léčebné postupy by měly být přehodnoceny, zda bezprostředně přispívají ke komfortu pacienta. Postupy, které ke komfortu nepřispívají, by měly být ukončeny. Léčebné postupy bez přímého vlivu na komfort, které však vedou k oddálení smrti (např. antibiotika, parenterální hydratace a výživa, hemodialýza, umělá plicní ventilace) ve skutečnosti často pouze uměle prodlužují proces umírání a zvyšují utrpení pacienta i jeho rodiny. Jejich nasazení/ukončení je třeba individuálně rozhodnout.
- S ohledem na předpokládaný vývoj onemocnění je vhodné s pacientem včas hovořit o možných komplikacích a možnostech využití specifických život prodlužujících léčebných postupů. Přání a preference pacienta je třeba respektovat. Pokud vyjádřil svou vůli ohledně rozsahu léčebné péče formou dříve vysloveného přání, je toto třeba respektovat.
- Pokud si pacient přeje (nebo dříve vyslovil přání), aby péče probíhala v domácím prostředí, je třeba toto přání zohlednit. Pokud je pacient v terminálním stavu v lůžkovém zařízení, je třeba umožnit v maximální možné míře přítomnost pacientových blízkých u lůžka.
- U všech umírajících pacientů musí být pravidelně hodnocena a mírněna bolest, dušnost, úzkost a delirium.

Možnosti řešení nejčastějších symptomů u pacienta v terminálního stavu:

Symptom	Terapie	Poznámka
Bolest	Metamizol 1-2,5 g i.v. 2-3 x denně	Neopioidní analgetika jsou někdy výhodná pro svůj antipyretický účinek. K mírnění samotné bolesti je v terminální fázi obvykle nahrazujeme opioidy.
	Diclofenac 50 - 100 mg i.v., i.m., p.r. 2-3x denně	
	Morfin 5-10 mg á 4-6 hod. i.v, s.c., nebo formou kontinuální infuze 30 mg/24 h s.c. nebo i.v.	Uvedené dávky morfinu jsou počáteční. Při nedostatečném účinku je třeba dávku zvýšit o 30-50 % denně. Pacienti dosud neléčení silnými opioidy potřebují v terminální fázi pouze výjimečně dávky vyšší než 60 mg/24h s.c. Pacienti léčení opioidy pro chronickou bolest vyžadují někdy dávky mnohem vyšší (500-1000 mg/24h).
Dušnost	morfin 2,5 – 10 mg á 4-8 h s.c., i.v.	U pacientů, kteří již morfin nebo jiný silný opioid užívají pro bolest, zvyšujeme v případě dušnosti denní dávku o 30-50 %.
	10 - 20 mg á 4-6 h p.o., p.r.	
	Oxygenoterapie, obvykle 3-5 l O ₂ /min kyslíkovými brýlemi	Podání kyslíku má pro pacienta i jeho rodinu velký symbolický význam a pacienti udávají úlevu od dušnosti, přestože objektivní ventilační parametry ani saturace O ₂ se nemění. V domácím prostředí lze využít přenosných koncentrátorů kyslíku.

Úzkost	<p>midazolam 2,5 mg i.v., s.c. á 2 hod. nebo 20 mg/ 24 h kontin. i.v., s.c.</p> <p>diazepam 5-10 mg á 12 hod. i.m., i.v., p.r.</p> <p>alprazolam 0,5-1 mg 2-3 denně p.o.</p>	<p>Intenzita úzkosti bývá velmi různá. Dávky benzodiazepinů potřebné k dosažení komfortu jsou velmi variabilní: anxiolytické až silně sedativní. Uvedené počáteční dávky je někdy třeba několikanásobně zvýšit.</p> <p>Někdy je na místě pouze nefarmakologická léčba: blízkost příbuzných, empatický přístup zdravotníků či náboženské rituály.</p>
Delirium	<p>haloperidol 1-5 mg p.o., i.v., s.c., lze opakovat po 30 min. až je dosaženo efektu</p> <p>levomepromazin (TISERCIN) 25 - 50 mg á 6h i.v., i.m.</p>	<p>Lze kombinovat s benzodiazepiny – viz Úzkost a Delirium</p> <p>Antipsychotika jsou indikována především u agitovaného deliria. Využíváme také jejich antiemetického účinku.</p>

Paliativní sedace (PS) u pacientů v terminálním stavu

Jako PS označujeme farmakologické utlumení pacienta s cílem zmírnit refrakterní symptomy a dosáhnout komfort umírajícího pacienta. Hloubka sedace je vždy individuální a závisí na intenzitě symptomů a celkovém klinickém kontextu. U některých pacientů je třeba pacienta utlumit až do hloubky soporu-komatu.

- Nejčastější indikací PS jsou refrakterní dušnost, úzkost, agitované delirium. Bolest lze většinou účinně zmírnit bez výrazného ovlivnění stavu vědomí.
- K zajištění paliativní sedace používáme nejčastěji kontinuální podání midazolamu (10 - 2 00 mg/24 hod. i. v.), někdy současně s morfinem (10-200 mg, dle intenzity bolesti). Lze užít také propofol.

Hospicová péče

Hospicová péče je jednou z forem paliativní péče. Hospic představuje model péče určený pacientům v pokročilých a konečných stádiích nemoci (obvykle poslední týdny a dny života).

Hospic integruje postupy moderní paliativní medicíny a ošetřovatelství se sociálními aspekty péče. Péči zajišťuje interdisciplinární tým. Do hospicové péče jsou přijímáni pacienti, u kterých bylo rozhodnuto, že jediným cílem léčby je udržení dobré kvality života a zachování důstojnosti při umírání. Hospicová péče může být poskytována v lůžkovém hospici („kamenný“ hospic) nebo v domácím prostředí („domácí“ nebo „mobilní“ hospic). V roce 2018 je v ČR celkem 17 lůžkových hospiců s celkovou kapacitou 450 lůžek. V hospicích umírá méně než 10 % onkologických pacientů. Většina (65 %) onkologických pacientů umírá na lůžkách akutní péče v nemocnicích. Podrobnější informace o hospicích v ČR včetně kontaktů na jednotlivá hospicová zařízení jsou dostupná na webu (např. www.umirani.cz).

Nádory hlavy a krku

R. Obermannová, R. Němeček

Epidemiologie a rizikové faktory

Nádory hlavy a krku jsou šestým nejčastějším nádorovým onemocněním. Ročně je v ČR diagnostikováno 2000-2200 pacientů, typickým věkem pro vznik onemocnění je páté a šesté decenium. **Incidence je 2-8x vyšší u mužů** než u žen.

Anatomicky do této skupiny řadíme nádory **rtu, dutiny ústní, paranasálních dutin, faryngu, laryngu, nádory slinných žláz, neznámého prima a mukosální melanom**.

Za rizikové faktory jsou považovány: kouření, abusus alkoholu, chronické infekce, virová onemocnění (HPV, EBV, vzácněji HIV) a fyzikální faktory jako mechanická iritace, sluneční záření a profesionální vlivy. Majoritně se však jedná o nádory asociované s **kouřením**.

Nádory hlavy a krku jsou heterogenní skupinou postihující řadu orgánů a důležitých struktur - kůži, svaly, chrupavky, nervy, cévy, lymfatické uzliny a slinné žlázy. V posledních dvou dekádách je pozorován posun v incidenci - dochází k nárůstu karcinomů asociovaných s **virovou infekcí HPV**, které se liší svoji charakteristikou: vyskytují se v mladším věku, anamnesticky bez závislosti na kouření či abusu alkoholu a typickou lokalizací je orofarynx. Z hlediska etiopatogeneze se jedná o stejný karcinom jako v případě HPV asociovaného karcinomu děložního čípku u žen. Zatím není jasné, zda bude incidence HPV pozitivních nádorů ovlivněna vakcinací proti nádoru děložního čípku.

Histologicky je nejčastějším nádorem hlavy a krku **spinocelulární karcinom**. Pro oblast nasofaryngu je typický **nasofaryngeální karcinom**, charakteristický endemickým výskytem a asociací s EBV virosou. Častý je výskyt duplicitních či multiplicitních karcinomů v oblasti bronchiálního stromu a jícnu. V oblasti slinných žláz se setkáváme s adenoidně cystickým karcinomem a mukoepidermoidním karcinomem.

Skrínink a prevence

Standardní skrínink tohoto onemocnění neexistuje. Jedinou prevencí je nekouřit a střídmě konzumovat alkohol. Preventivní význam očkování proti HPV zatím nebyl definován.

Klinický obraz

V časném stádiu se nádor projevuje pouze nebolestivou ulcerací. Leukoplakie se považuje za prekancerosu. Pokročilý nádor se projevuje bolestivou rezistencí, typická je manifestace rezistence na krku (pokročilé onemocnění - metastatický paket lymfatických uzlin). Častým příznakem je postižení nervů se sekundární paresou. Typickým příznakem nádoru glottis (laryngu) je chraptot způsobený paresou rekurentního nervu. Pozdními příznaky jsou

odynofagie, dysfagie, kašel, obstrukce dutiny nosní či ústní, trismus, hypersekrece hlenů, algický syndrom vyvolaný postižením příslušné anatomické oblasti. Dalším příznakem je **foetor ex ore** nebo krvácení.

Diagnostika a staging

Diagnostika směřuje k přesnému stanovení TNM klasifikace, jež se napříč nádory hlavy a krku velmi podobá, ale ne zcela shoduje. Základním je **ORL vyšetření s panendoskopií** a odběrem histologie, dále CT, případně MRI hlavy a krku, RTG plic; CT hrudníku doplňujeme v případě lokálně pokročilého onemocnění (udává se až 3% pravděpodobnost metastáz do plic), UZ či CT břicha indikujeme k vyloučení diseminace při plánování radikální léčby. Alternativou je PET/CT vyšetření.

Základní principy léčby podle klinických stádií

Léčba nádorů hlavy a krku je komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, celkovém stavu pacienta (včetně stavu nutrice), přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. O způsobu léčby rozhoduje **multidisciplinární tým** složený z otorinolaryngologa, maxilofaciálního chirurga, radiačního a klinického onkologa, radiologa a dalších odborníků. Léčebný postup je volen v závislosti na klinickém stádiu a obsahuje tyto modalita:

- 1) **Chirurgie** (radikální operace) nebo **radioterapie**, obojí jako samostatná léčebná modalita u časných nádorů klinického stádia I a II (cca 30-40 % karcinomů).
- 2) U lokálně pokročilého karcinomu: kombinace obou modalit, tedy **resekce a blokovaná krční disekce a pooperační adjuvantní radioterapie**, v případě rizikových faktorů i **konkomitantní chemoterapie** (cisplatina nebo její alternativa karboplatina).
- 3) **Kurativní chemoradioterapie s cisplatinou** či alternativně **s cetuximabem** (bez primární operace), tento postup může obsahovat tzv. „salvage surgery“ (záchranná operace při perzistujícím tumoru) - cílem tohoto postupu je vyléčení pacienta a vyhnutí se mutilující operaci.

Kurativní chemoradioterapie (CHT/RT) je primárně voleným léčebným postupem (preferuje se před chirurgií) u lokálně pokročilého nádoru laryngu jako larynx-zachovávající postup - operace je mutilujícím výkonem, který vede ke ztrátě orgánu (hlasivek).

- 4) V případě nasofaryngeálního karcinomu **kurativní CHT/RT a následně adjuvantní chemoterapie 5-FU/cisplatina**
- 5) Paliativní chemoterapie případně cílená léčba při diseminovaném onemocnění (IV. klinickém stádiu) - založena na kombinaci cytostatik nebo monoterapii (používaná

cytostatika: **5-fluorouracil (5-FU)**, **cisplatina** nebo při kontraindikaci karboplatina, v monoterapii je možno volit metotrexát, taxany, z cílených léků cetuximab).

- 6) Léčba imunoterapií, anti-PD-1 protilátkou nivolumabem, prodloužila přežití pacientů v druhé linii diseminovaného onemocnění, v ČR zatím nemá úhradu.
- 7) Velký význam v kurativní i paliativní terapii má zajištění **podpůrné léčby**, které zahrnuje péči o chrup (sanace chrupu před radioterapií i poléčebná stomatologická péče), zajištění volných dýchacích cest (zvážení tracheostomie dle indikace ORL lékaře - v případě hrozícího otoku v průběhu CHT/RT), nutriční podporu (zajištění **PEG**, NGS a enterální výživa), terapii slizniční a kožní toxicity, podpůrnou léčbu vzniklé myelosuprese (transfúze, hematopoetické růstové faktory...), analgetickou terapii (někdy s nutností přechodné podpory opiáty při slizniční a kožní toxicitě) a psychologickou podpůrnou léčbu, případně anxiolytika a antidepresiva.

Komplexní podpůrná péče je nezbytnou podmínkou k dokončení kurativní léčby.

Prognóza

Základními prognostickými faktory jsou rozsah onemocnění, pohlaví (lepší přežití u žen), věk, PS a komorbidity, lokalizace tumoru, infekce HPV (HPV asociovaný tumor orofaryngu má lepší prognózu).

Dispenzarizace

První rok ORL vyšetření á 3 měsíce, druhý rok á 3-6 měsíců, 3. - 5. rok á 4-8 měsíců, nad 5 let ročně. Po radioterapii pravidelné kontroly TSH, kontroly dentice. CT krku za 6 měsíců po ukončení terapie a následně je-li klinicky indikováno.

Kazuistiky:

Kazuistika č. 1

70letý pacient, kuřák, s PS2, s ICHS se syndromem AP, s EF LK 60 %, s normální funkcí ledvin, u něhož byl diagnostikován tumor laryngu T3N2M0, spinocelulární karcinom, HPV negativní

Jakou léčebnou metodu zvolíte?

Pacient léčen konkomitantní chemoradioterapií s efektem kompletní remise

Kazuistika č. 2

Pacient 30 let, onemocnění manifestováno poruchou sluchu, pocitem zalehnutí v uších, opakované infekty HDC.

Jaké vyšetření zvolíte?

Provedeno ORL včetně panendoskopie - diagnostikován nasofaryngeální karcinom.

Jakou léčbu zvolíte?

U pacienta zahájena konkomitantní chemoradioterapie (s cisplatinou), následně adjuvanční chemoterapie s efektem kompletní remise

Literatura:

NCCN guidelines, verze 2.2018

Modrá kniha ČOS, verze 2018

Nádory jícnu a gastroesofageální junkce

R. Obermannová, R. Němeček

Epidemiologie

Nádory jícnu zaujímají v Evropě devatenácté místo v incidenci a šesté místo jako příčina smrti na nádorové onemocnění. Podle údajů SVOD z roku 2015 incidence v současné době stagnuje, ročně onemocní 6,34/100 000 obyvatel. V **75 %** se vyskytují u **mužů**, incidence narůstá s věkem a dosahuje maxima v sedmé dekádě života. Nejčastějším histologickým typem je **dlaždicobuněčný (spinoceulární) karcinom (SCC)** a **adenokarcinom (AC)**. Zprvu nízká incidence adenokarcinomu nyní v některých zemích převážila dříve častější spinoceulární karcinom.

Rizikové faktory

Známými rizikovými faktory jsou **kouření** a vysoká spotřeba **alkoholu**, u SCC se udává vyšší riziko v souvislosti s pitím horkých nápojů, u adenokarcinomu je naopak riziko shodné s podmínkami vedoucími k vzniku **Barettova jícnu**; tedy refluxní chorobou jícnu a nadváhou. Duplicitními malignitami mohou být karcinom hlavy a krku a karcinom plic.

Skríning a prevence

Rutiní skrínink se u nádoru jícnu neprovádí.

Klinický obraz

Onemocnění se obvykle manifestuje dysfagií či odynofagií, zvracením, anorexií, váhovým úbytkem a malnutricí. U lokálně pokročilého onemocnění může dojít k tracheo-ezofageální píštěli, případně aspiraci. Pokročilé onemocnění se projevuje lokálními i systémovými příznaky (febrilie, bolesti při diseminaci v dutině břišní či skeletu, případně ikterus při postižení jater a žlučových cest). Často je sdruženo s jinými chronickými chorobami, jako jsou ischemická choroba srdeční, hypertenze, diabetes, hepatopatie, které komplikují radikální záměr léčby.

Diagnostika a staging

Základním vyšetřením je provedení **gastroezofagoskopie** s odběrem vzorku k histologickému vyšetření. **Endoskopická sonografie** slouží k upřesnění stagingu, stanovení TNM klasifikace, zejména T (hloubka invaze) a N (postižení regionálních uzlin), standardem je **CT hrudníku a břicha**, případně provedení **PET/CT** k vyloučení vzdálené diseminace při plánování radikálního chirurgického výkonu.

Staging se popisuje TNM klasifikací:

Stádium I: karcinom postihující pouze sliznici.

Stádium II: karcinom invaduje přes svalovinu či postihuje max. 1-2 spádové lymfatické uzliny.

Stádium III: nádor postihuje okolní struktury a mnohočetně spádové lymfatické uzliny.

Stádium IV: metastatické onemocnění.

Základní principy léčby podle klinických stádií

Stádium I

Časný karcinom může být řešen endoskopicky - endoskopickou mukozální resekcí (EMR) nebo endoskopickou submukózní disekcí (ESD), či chirurgicky. Nádory invadující hlouběji do sliznice a nádory s vyšším gradem se operují stejně jako v případě II. klinického stádia.

Stádium II-III

Pětileté přežití pacientů těchto klinických stádií je při použití jedné modalitě léčby nižší než 20 %, proto je preferována komplexní multimodální léčba lokálně pokročilého karcinomu jícnu. Proximální nádory jícnu (cervikální oblast) jsou zpravidla léčeny **definitivní konkomitantní chemoradioterapií**. Důvodem je problematická operabilita v této lokalizaci. Základem léčby u operabilního stádia nádorů středního a distálního jícnu je **předoperační konkomitantní chemoradioterapie**, nejčastěji na bázi 5-fluorouracilu a platinového derivátu, případně taxanu a platinového derivátu. V případě horšího klinického stavu pacienta či limitujících komorbidit je tento postup definitivní (bez operace) nebo lze uplatnit tzv. „salvage“ strategii, tedy operovat až v případě lokoregionální progrese nádoru po primární chemoradioterapii. Alternativní léčebnou metodou u adenokarcinomu gastroezofageální junkce je **perioperační chemoterapie** (viz karcinom žaludku).

Stádium IV

Pacienti s metastatickým onemocněním jsou dle klinického stavu léčeni **paliativní chemoterapií**, případně pouze nejlepší podpůrnou léčbou. Paliativní chemoterapie je založena na aplikaci 5-fluorouracilu a platinového derivátu. U adenokarcinomu stanovujeme overexpresi/amplifikaci **HER2** a při její pozitivitě přidáváme k chemoterapii monoklonální protilátku proti HER2 **trastuzumab**, která významně prodlužuje přežití léčených pacientů. Z dalších cytostatik můžeme použít taxany a irinotekan, z cílené léčby pak ve druhé linii protilátku proti VEGFR2 **ramucirumab**.

Podpůrná a paliativní léčba, zahrnující zejména nutriční intervenci a analgetickou terapii, je standardní součástí péče o pacienty všech klinických stádií. Standardním výkonem k zajištění

výživy je provedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) případně operační zavedení nutritivní jejunostomie nebo endoskopická implantace jícnového stentu. Pokud se však plánuje radikální resekce jícnu, je zavedení PEG kontraindikováno, neboť brání chirurgům v provedení tubulizace žaludku a následném vytvoření neojícnu.

Prognóza podle klinických stádií

Pouze pacienti s časným karcinomem jícnu mají po operaci šanci na dlouhodobé přežití. 5leté přežití lokoregionálně pokročilého karcinomu je však stále nízké – pohybuje se v rozmezí 5 – 30 %. Důvodem je samotná anatomická lokalizace jícnu, která komplikuje provedení radikální operace, dále pak vyšší věk v době diagnózy, četné komorbidity limitující provedení náročné operace a vysoká pooperační morbidita.

Dispenzarizace (follow up)

Anamnéza a fyzikální vyšetření každých 3 - 6 měsíců po dobu 1- 2 let, následně po 6 měsících po dobu 3-5 let, dále 1x ročně. Laboratorní odběry, zobrazovací metody a gastrokopické vyšetření se provádí, jsou-li klinicky indikovány.

Kazuistiky:

Kazuistika č. 1

74letý pacient s anamnézou kouření 20 cigaret po dobu 24 let, abusus 1-2 piva denně, 170 cm, 85 kg, **Anamnesticky:** ICHS bez syndromu anginy pectoris, hypertenze; vyšetřen pro dysfagické potíže trvající cca 3 měsíce - subjektivně udával pocit váznutí sousta ve střední třetině jícnu, občas zvracení, váhový úbytek 6 kg/3měsíce. *Jaké vyšetření je indikováno?*

Diagnostika: GFS s nálezem tumoru střední třetiny jícnu, histologicky spinocelulární karcinom G3, dle endosonografie T3N1, dle doplněného PET/CT bez nálezu vzdálené diseminace. *Jaký bude léčebný postup?*

Léčba: Indikována neadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, následně radikální resekce (dvoudutinový výkon), poté follow up.

Komplikace: pooperační absces v dutině břišní s nutností perkutánní drenáže, délka hospitalizace 35 dní, postprandiální syndrom, refluxní choroba.

Literatura:

Modrá kniha České onkologické společnosti, dostupná na WWW, <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, vision 1.2018, dostupný:

[http://www.nccn.org/professionals\(physician_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)

Lordick F, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 24 (Supplement 6): vi5, dostupný na, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw329>

TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. verze, 2011.

DUŠEK L., MUŽÍK J., KUBÁSEK M., et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-7-02]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

Nádory žaludku

R. Obermannová, R. Němeček

Epidemiologie a histopatologie

Celosvětově je karcinom žaludku čtvrtým nejčastějším nádorem. Dle údajů SVOD onemocní v ČR ročně cca 1300 lidí (incidence 13/100000 obyvatel), častěji jsou postiženi muži. Typickou věkovou skupinou je věk 70 - 80 let. Zatímco v asijských zemích je incidence velmi vysoká, ve vyspělých západních zemích setrvale klesá. Z anatomického hlediska však u západní populace výrazně narůstá výskyt prognosticky méně příznivých nádoru v oblasti gastroezofageální junkce.

Nejčastějším histologickým typem je adenokarcinom. Diferenciálně diagnosticky je nutno vyloučit lymfom (MALT), neuroendokrinní karcinom, adenoakantom, GIST (gastrointestinální stromální tumor) a spinocelulární karcinom. Adenokarcinom se dle Laurénovy klasifikace rozděluje na **intestinální** karcinom s lepší prognózou a **difúzní** karcinom s výrazně kratším přežitím (který je dle WHO klasifikace z r. 2010 rovněž označován jako špatně kohezivní karcinom).

Rizikové faktory

Rizikovými faktory pro vznik karcinomu žaludku je vysoký příjem soli (konzervace potravin, uzení), kouření, abusus alkoholu (non-kardiální tumory), nízký obsah ovoce a zeleniny, vysoký obsah nitrátů ve stravě a mužské pohlaví. Z genetických faktorů je nejvýznamnější autozomálně dominantní onemocnění, jehož příčinou je mutace genu pro E-Cadherin (CDH1) vedoucí k hereditárnímu difúznímu karcinomu s výskytem ve věku pod 50 let. Etiologicky souvisí karcinom žaludku s chronickou atrofickou gastritidou, infekcí Helicobacter pylori a EBV.

Skrínink a prevence

Standardní skrínink se v západních zemích rutinně neprovádí. Kouření zvyšuje riziko, dalším důležitým rizikovým faktorem je infekce Helicobacter pylori (HP). Eradikace HP redukuje riziko vzniku karcinomu žaludku.

Klinický obraz

Symptomatologie karcinomu žaludku se shoduje s příznaky vředové choroby gastroduodena. Časným příznakem je pocit plnosti po jídle, dyspepsie horního typu, bolesti epigastria, trvalá pyróza, nauzea, zvracení, váhový úbytek a únava. Při krvácení pak hemateméza, meléna a anémie. Diseminace v dutině břišní se může manifestovat ileózním stavem.

Diagnostika a staging

Suverénní diagnostickou metodou je gastroskopie, která umožní i odběr materiálu k histologickému a molekulárnímu vyšetření. Endosonograficky se stanovuje hloubka invaze a postižení spádových lymfatických uzlin. Standardní je CT hrudníku a břicha, případně PET/CT k vyloučení diseminace. V případě difúzního karcinomu může být PET vyšetření nepřínosné; není proto rutinní součástí diagnostiky. Stagingová laparoskopie umožní vyloučení diseminace v dutině břišní, ale na většině pracovišť není standardní součástí diagnostického postupu. Staging se popisuje TNM klasifikací (viz nádory jícnu).

Základní principy léčby podle klinických stádií

Stádium Tis a T1 může být léčeno endoskopicky - endoskopickou mukozální resekcí (EMR), resp. endoskopickou submukosní disekcí (ESD) - či chirurgicky.

V případě **lokálně pokročilého onemocnění (T2-4,N1-3)** jsou v zásadě možné tři postupy:

- perioperační chemoterapie (chemoterapie – operace - chemoterapie) - preferovaný postup v Evropě (režim FLOT = fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, docetaxel),
- radikální resekce žaludku s lymfadenektomií, následovaná adjuvantní chemoterapií - preferovaný postup v Asii,
- radikální operace, následovaná adjuvantní chemo-radioterapií - preferovaný postup v USA.

Metastatické onemocnění (M1) je léčeno **paliativní chemoterapií**, případně **cílenou léčbou**. Z cytostatik používáme **5-fluorouracil, platinové deriváty** (cisplatinu a oxaliplatinu), případně **taxany** či **irinotekan**. Z cílených léků stejně jako u adenokarcinomu jícnu v případě overexprese/amplifikace HER2 přidáváme monoklonální protilátku **trastuzumab**, ve druhé linii léčby protilátku proti VEGFR2 **ramucirumab**. Standardní součástí léčby jakéhokoliv klinického stádia je paliativní a podpůrná terapie s důrazem na dostatečnou nutriční (implantace stentu, výživová jejunostomie, případně zavedení nazojejunální sondy k zajištění enterální výživy). Pacienti po totální gastrektomii musí být suplementováni vitaminem B 12.

Prognóza podle klinických stádií

Pacienti I. klinického stádia mají vysokou pravděpodobnost vyléčení a až 50 % pacientů s lokálně pokročilým onemocněním dosáhne díky komplexní onkologické péčeti letého přežití. V případě metastatického onemocnění se průměrná délka života pohybuje v rozmezí 8-16 měsíců.

Dispenzarizace (follow up)

Stejný postup jako u nádorů jícnu.

Kazuistika:

Anamnesticky: 59letý pacient, nekuřák, bez komorbidit (vyjma vředové choroby gastroduodena) udává 4 měsíční dyspepsie horního typu, váhový úbytek 4kg/6 měsíců.

Jaké vyšetření je zásadní?

Diagnostika: Gastroskopie prokázala karcinom v oblasti kardia. Bylo doplněno endosonografické vyšetření a CT. Diagnóza- adenokarcinom kardia G2 T3N1M0.

Jaký bude postup léčby?

Léčba: Byla zvolena perioperační chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu a cisplatin, během operace diagnostikováno metastatické postižení peritonea, záměr léčby změněn na paliativní.

Jaké molekulární vyšetření by mělo být provedeno?

Bylo provedeno vyšetření HER2 s overexpresí 3+ a pacient zahájil paliativní chemoterapii v kombinaci trastuzumabem. Léčba byla efektivní po dobu 12 měsíců.

Literatura:

Modrá kniha České onkologické společnosti, dostupná na WWW, <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Gastric cancer, version 2.2018, dostupný z [www:http://www.nccn.org](http://www.nccn.org).

Smyth EC, et al.: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_5, 1 September 2016, Pages v38–v49, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>

TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. verze, 2011.

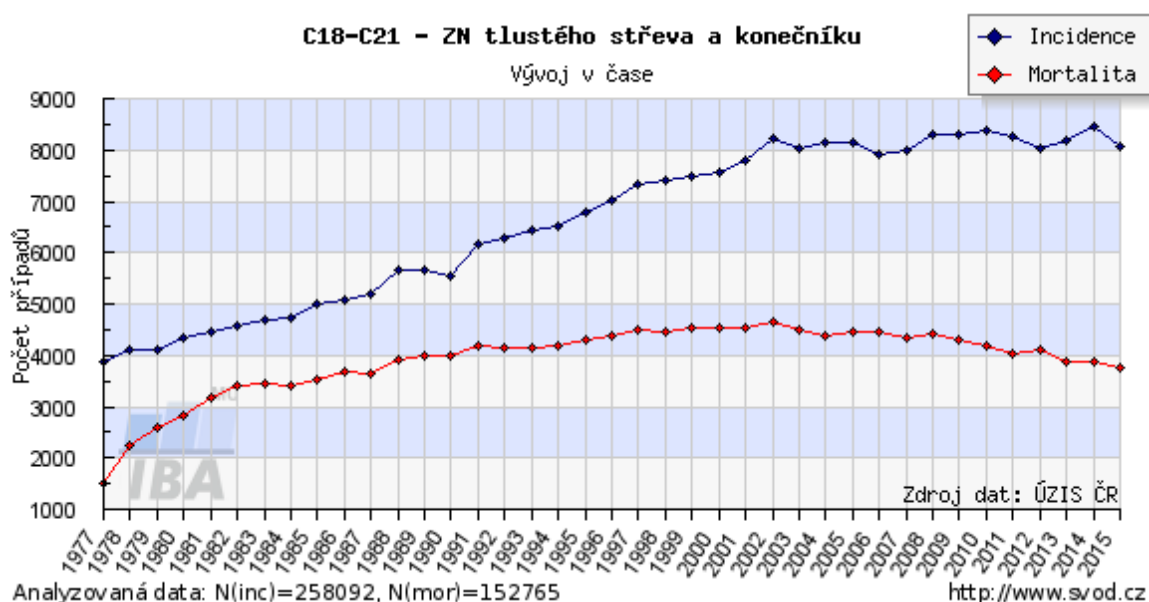
DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-7-02]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

Karcinom tlustého střeva a konečníku

I. Kiss, I. Kocáková, P. Šlampa

Epidemiologie

Karcinomy tlustého střeva a konečníku (KRK) jsou nejčastější nádory trávicího traktu a patří celosvětově mezi malignity nejčastější. Každoročně je v České republice diagnostikováno přes 8000 nových pacientů a kolem 4000 pacientů v jeho důsledku umírá. Zatímco incidence postupně narůstá, mortalita stagnuje.



Etologie

Kolorektální karcinom lze rozdělit na sporadický a hereditární.

Sporadický karcinom

Sporadický karcinom tvoří 80 – 90 % případů. Nemá vazbu na konkrétní dědičnou genetickou změnu, ale vzniká v důsledku postupné akumulace mutací. Incidence narůstá s věkem. Jednoznačně negativní vliv má vysoký kalorický příjem spojený s obezitou, nadměrný příjem živočišných tuků, červeného masa a uzenin. Riziko zvyšuje častá úprava masa smažením a pečením. Nádor konečníku se častěji vyskytuje u pivařů. Chronická zánětlivá onemocnění střeva (ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc) rovněž zvyšují riziko onemocnění KRK.

Mezi protektivní faktory patří tělesný pohyb, vyšší zastoupení rostlinných potravin (zejména zeleniny) v jídelníčku, příjem stravy s dostatečným obsahem vápníku a vitamínu D, kyseliny listové, vitamínu C, beta karotenu a selenu.

Hereditární formy kolorektálního karcinomu

Syndrom familiární adenomatózní polypózy (FAP) je spojen s 1-2 % všech KRK. Je to autosomálně dominantně dědičné onemocnění spojené s mutací genu APC, který patří mezi nádorově supresorové geny. Variantou FAP je **Gardnerův syndrom** charakterizovaný familiární adenomatózní polypózou s řadou extrakolických projevů (osteomy, podkožní fibromy). Polypy u **Peutz-Jeghersova syndromu** jsou tvořeny hamartomy. Také v tomto případě je vysoké riziko vzniku karcinomu, charakteristická je pigmentace oblastí přechodu sliznice a kůže (víčka, rty, nosní křídla).

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), neboli Lynchův syndrom, je autosomálně dominantně dědičné onemocnění dané vrozenou mutací genů regulujících opravu DNA (*mismatch repair genů, MMR*). Pokud tyto geny nefungují, dochází k mutacím v dalších genech a vzniká tak nestabilita genomu s tendencí ke kumulaci dalších mutací. Tento stav se označuje jako **mikrosateliová instabilita (MSI)**. 90 % HNPCC je způsobeno mutacemi v MMR genech MLH1 a MSH2.

Klinické příznaky

Klinická manifestace kolorektálního karcinomu závisí na lokalizaci a rozsahu onemocnění. V pravé polovině tlustého střeva dochází k projevům střevní obstrukce jen vzácně. Nádory této oblasti se projevují především postupnou anemizací se známkami hypochromní anémie. V levé polovině tračníku ovlivňují karcinomy (vzhledem k tužší konzistenci stolice) průchodnost střeva, vedou ke změnám defekačního stereotypu a následně až k obstrukci se vznikem (sub)ileosního stavu. Hlavními příznaky nádorů rekta jsou krvácení, přítomnost hlenu ve stolici a tenezmy (časté a bolestivé nutkání na stolici způsobené infiltrací nervů stěny rektální ampuly prorůstajícím nádorem). Krvácení do stolice provází nádory všech oblastí tlustého střeva. U pokročilých nádorů všech lokalizací dochází pak ke ztrátě váhy a malnutrici.

Nádory colon a rektosigmoideálního spojení (C18, C19) se v několika směrech odlišují od nádorů rekta (C20). Nádory tračníku mají větší tendenci k metastazování, nádory rekta naopak k lokálnímu šíření; také v léčbě je několik rozdílů (použití radioterapie u karcinomu rekta).

Screening kolorektálního karcinomu v ČR (www.kolorektum.cz)

Screening kolorektálního karcinomu byl v ČR zahájen na počátku roku 2009 a od roku 2014 bylo zahájeno adresné zvaní k vyšetření v rámci tohoto programu. Na screeningové vyšetření karcinomu kolorekta má právo každý asymptomatický muž či žena starší 50 let. Jedinci

zahrnutí do programu nesmějí splňovat kritéria vysokorizikových skupin pro karcinom kolorekta. Pro osoby s pozitivní osobní či rodinnou anamnézou KRK jsou vypracovány podrobné dispenzární programy, které se liší dle stupně rizika onemocnění. Screening KRK je realizován prostřednictvím praktických lékařů, v případě žen navíc i registrujícími gynekology (podrobněji viz kapitola č. 2 Prevence a screening).

Diagnostické metody a staging

Fyzikální vyšetření musí vždy zahrnovat vyšetření per rectum. U nádorů rekta můžeme tímto způsobem posoudit jejich lokalizaci a fixaci k okolí. Při kolonoskopii je nádor vizualizován, přesně lokalizován a je možný odběr biopsie k histologické verifikaci. Vyšetření musí být celý tračník až do céka. Lze tak zachytit duplicitní karcinom ve stěně tlustého střeva, ale také rizikové polypy, které by měly být už při kolonoskopii nebo následně peroperačně odstraněny. Další možností vyšetření lumen tlustého střeva je CT kolonografie (tzv. virtuální kolonoskopie). Využívá počítačové tomografie k vytváření počítačově rekonstruovaných obrazů připomínajících endoskopický obraz. Lokální rozsah nádorů rekta zjistíme rektoskopií v kombinaci s transrektální endosonografií nebo MR pánve. K diagnostice vzdálených metastáz a posouzení stavu uzlin by mělo být standardem provedení předoperačního CT vyšetření břicha a pánve a CT nebo alespoň RTG plic zaměřené na zjištění plicních metastáz. Laboratorně je sledován CEA jako hlavní a CA I9-9 jako vedlejší nádorový marker. V případě nejasných nálezů je vhodné vyšetření PET/CT.

TNM klasifikace

Výstupem TNM klasifikace je zařazení pacientů do jednotlivých klinických stadií se specifickou léčbou a prognózou onemocnění. Pacient může být zařazen do jednoho z následujících klinických stadií:

Stadium I: nádor omezen pouze na sliznici (T1) nebo svalovou vrstvu (T2) stěny střeva (rekta).

Stadium II: nádor invaduje skrze stěnu střeva (T3-4), bez přítomnosti metastáz v lymfatických uzlinách.

Stadium III: přítomny metastázy v lymfatických uzlinách (N1 a více).

Stadium IV: přítomny vzdálené metastázy (M1).

Léčba

Před zahájením léčby kolorektálního karcinomu je nutné stanovení rozsahu onemocnění a stanovení klinického stádia (staging). Radikální chirurgická resekce je jedinou metodou vedoucí k vyléčení pacientů. Chemoterapie či cílená (biologická) léčba je modalitou s cílem

dosažení operability původně inoperabilního onemocnění (neadjuvantní indikace), snížení rizika pooperační recidivy onemocnění (adjuvance) nebo prodloužení života se zachováním jeho kvality (paliativní indikace).

Lokalizované časně stadium onemocnění (stadium I) – jen chirurgická resekce (pravostranná či levostranná hemikolektomie, u nádorů rekta nízká přední resekce rekta nebo – v případě infiltrace svěračů – abdominoperineální amputace dle Milese s vyvedením terminální sigmoideostomie. Součástí radikálního chirurgického výkonu je adekvátní lymfadenektomie s odstraněním minimálně 12 spádových lymfatických uzlin).

Lokálně pokročilé onemocnění (stadium II a III) – chirurgická resekce následovaná 6měsíční zajišťovací (adjuvantní) chemoterapií na bázi 5-fluorouracilu (5-FU) nebo jeho perorálního analogu capecitabinu, u pacientů stadia III v kombinaci s oxaliplatinou. V případě nádorů rekta – předoperační neadjuvantní chemoradioterapie na bázi 5-FU následovaná chirurgickou resekcí a pooperační zajišťovací chemoterapií.

Metastatické onemocnění (stadium IV) – je indikována systémová paliativní chemoterapie na bázi 5-FU v kombinaci s oxaliplatinou (režim FOLFOX) nebo irinotekanem (režim FOLFIRI). Zlepšení výsledků lze dosáhnout přidáním tzv. cílené (biologické) léčby monoklonálními protilátkami proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (VEGF – bevacizumab nebo aflibercept) nebo proti epidermálnímu růstovému faktoru (EGFR – cetuximab nebo panitumumab). Před léčbou cetuximabem či panitumumabem je nutné pomocí molekulární analýzy vyloučit přítomnost mutace genu RAS (KRAS a NRAS), která je zodpovědná za rezistenci k anti-EGFR terapii.

Rozlišujeme následující situace:

- **Primárně radikálně resekabilní onemocnění** – u těchto pacientů je možné iniciálně metastázy resekovat a následně podat pooperační systémovou adjuvantní chemoterapii nebo lze v rámci konceptu perioperační chemoterapie aplikovat 2-3 měsíce systémové chemoterapie a následně po resekcii pokračovat dalšími 3 měsíci chemoterapie. V těchto případech není cílená (biologická) léčba indikována. Dlouhodobé výsledky podporují koncept perioperační chemoterapie.
- **Potenciálně resekabilní onemocnění** – pokud to celkový stav a komorbidity umožní, jsou pacienti kandidáty intenzivní chemoterapie s nebo bez biologické léčby. Cílem je dosažení zmenšení metastáz, umožňující následnou kurativní resekci. Standardně se používají dvojkombinace cytostatik na bázi irinotekanu či oxaliplatinu, z biologické léčby bevacizumab nebo léčba EGFR inhibitory (cetuximab nebo panitumumab).

Indikace EGFR inhibitorů je podmíněna vyloučením mutace RAS, tj. pouze u pacientů s nemutovaným RAS (tzv. wild type RAS).

- **Neresekabilní onemocnění nebo horší celkový stav pacienta** - pokud jsou metastázy inoperabilní nebo pacient není schopen intenzivní léčby, je indikována paliativní systémová chemoterapie na bázi 5-FU a oxaliplatiny nebo 5-FU a irinotekanu s nebo bez přidání cílené (biologické) léčby.

Zhodnocení operability, stejně jako stanovení algoritmu léčby u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým kolorektálním karcinomem musí probíhat v rámci úzké mezioborové spolupráce (tzv. **mezioborové indikační komise**). Kromě radikální resekce metastáz (která má vždy přednost) lze zvážit i možnosti lokálních intervenčních metod, mezi které řadíme lokálně ablativní techniky (radiofrekvenční či mikrovlnnou ablací, kryoablací a nebo alkoholizaci metastáz), transarteriální chemoembolizaci (TACE) nebo lokální intraarteriální chemoterapii.

Prognóza onemocnění

Prognóza pacientů koreluje s klinickým stadiem onemocnění. 5leté přežití je udáváno u pacientů ve stadiu I a II okolo 90 % a ve stadiu III 70 %. Ve stadiu IV s resekabilním oligometastatickým onemocněním je udáváno 5leté přežití v rozmezí 40-50 %, u pacientů s neresekabilním metastatickým onemocněním při současné léčbě chemoterapií s nebo bez cílené (biologické) léčby se popisuje medián přežití 20-30 měsíců. Odhadované přežití u pacientů indikovaných pouze k symptomatické terapii činí 5-6 měsíců.

Dispenzarizace (follow-up) k detekci recidivy onemocnění

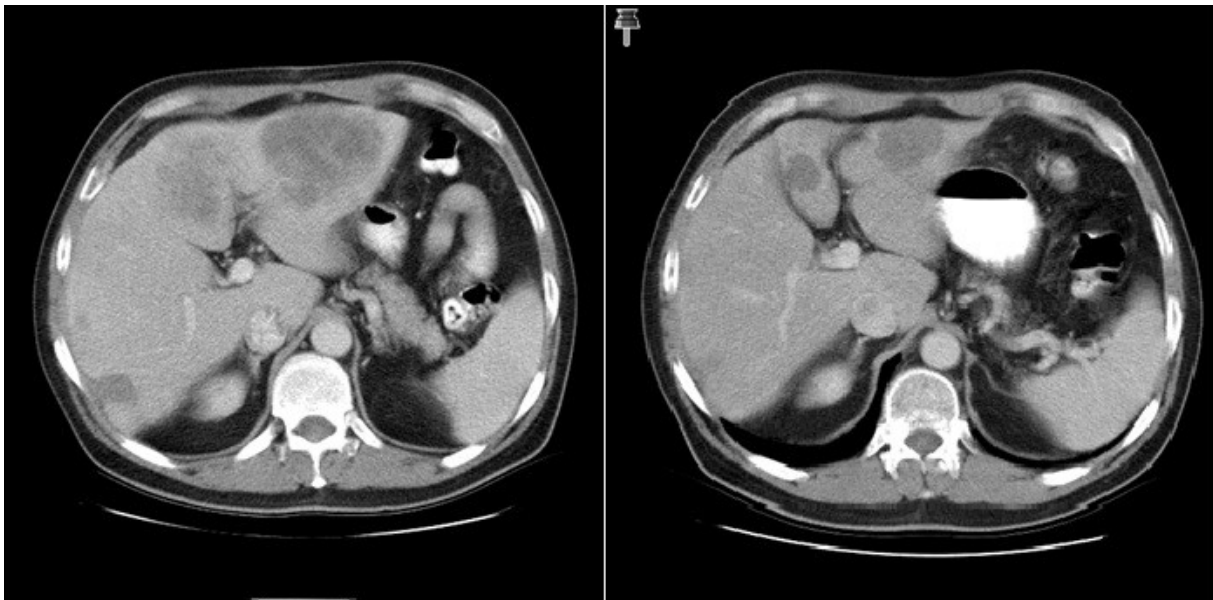
- Kolonoskopie v prvním roce a následně každých 3–5 let k podchycení adenomů či recidivy onemocnění.
- Sonografie jater každých 6 měsíců v prvních 3 letech. CT hrudníku a břicha pro vysoce rizikové pacienty první 3 roky.
- RTG plic jednou ročně po dobu 5 let.
- Nádorový marker CEA každých 3–6 měsíců po dobu 3 let, následně každých 6–12 měsíců 4. a 5. rok, pokud byla hodnota před léčbou zvýšena.

Kazuistiky:

Kazuistika č. 1

Muž ve věku 55 let navštěvuje svého praktického lékaře pro tři měsíce trvající bolesti břicha lokalizované do pravého podžebří provázené pocitem plnosti a nepravidelnou stolicí, intermitentně s příměsí krve. Při klinickém vyšetření je evidentní hepatomegalie, ultrazvukové vyšetření břicha dokumentuje ložiska na játrech charakteru metastáz. Následně provedené kolonoskopické vyšetření prokazuje semicirkulární nestenozující tumorózní infiltraci colon descendens. Z biopsie je verifikován tubulární adenokarcinom G2, nemutovaný RAS. Pacient je konzultován na onkologickém pracovišti. Je doplněno CT vyšetření břicha popisující mnohočetná ložiska v levém laloku jaterním a dvě metastázy vpravo. Rtg plic je negativní, hodnota CEA elevovaná. Výkonnostní stav pacienta je i přes značný rozsah onemocnění dobrý. Vzhledem k tomu, že nehrozí riziko střevní obstrukce a pacient je symptomatický je indikována paliativní chemoterapie (kombinace 5-fluorouracil, oxaliplatin) s biologickou léčbou panitumumab (monoklonální anti-EGFR protilátka). V průběhu léčby dochází k ústupu symptomů, regresi hepatomegalie, poklesu CEA. Po 3 měsících léčby je na kontrolním CT vyšetření prokázána výrazná regrese meta postižení (obr. č. 1,2). Z nežádoucích účinků chemoterapie je zaznamenána periferní neuropatie oxaliplatinu a kožní toxicita panitumumabu (obr. č. 3).

Obrázek č. 1: Metastatické postižení jater před zahájením terapie a jeho regrese po léčbě



Obrázek č. 2: Makulopapulózní exantém při podávání panitunumabu



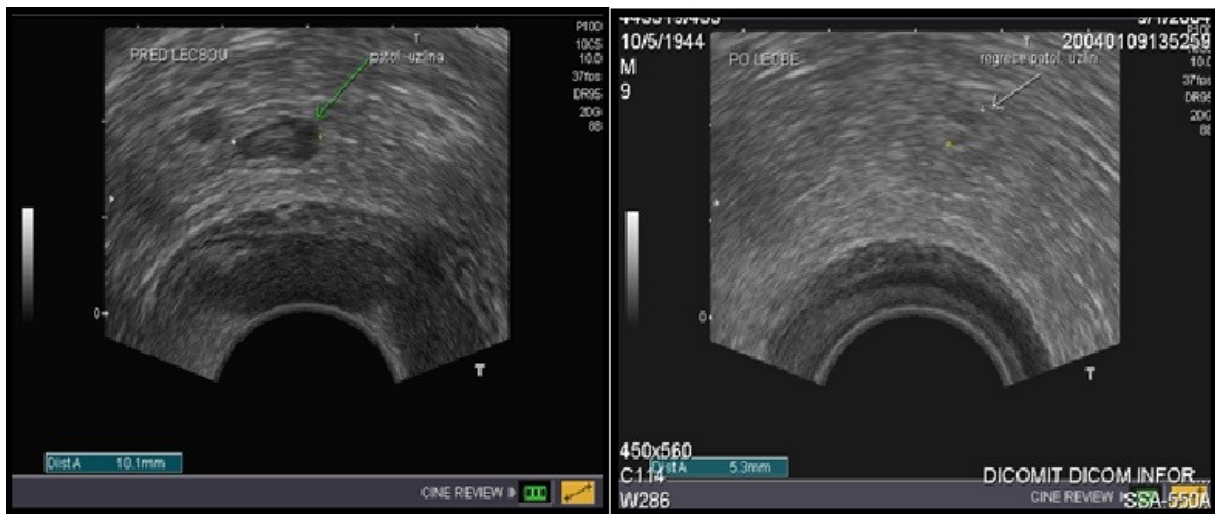
Kazuistika č. 2

58letá žena bez závažných komorbidit je odeslána ke kolonoskopickému vyšetření pro krvácení z konečníku a tenezmy. Při vyšetření je patrná tumorózní infiltrace v 7 cm od anokutánní linie, tato je prostupná pro endoskop, ostatní nález až do céka je bez patologie. Z biopsie je verifikován adenokarcinom. V rámci lokálního stagingu je provedena transrektální endosonografie (TRUS), jsou patrné pararektálně patologické lymfatické uzliny. CT vyšetření plic, břicha a pánve neproказuje vzdálenou diseminaci.

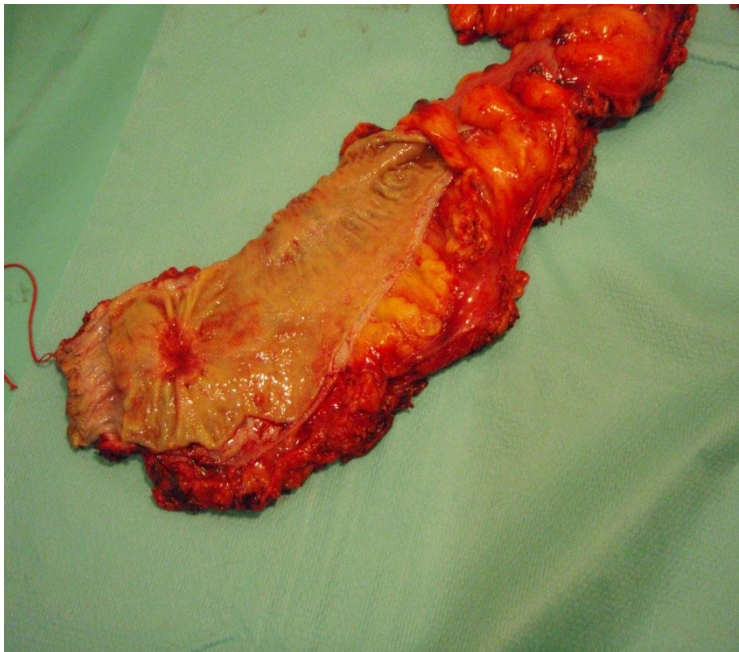
S cílem downstagingu a downsizingu je indikována předoperační radioterapie na oblast tumoru a regionálních lymfatických uzlin v konkomitanci s chemoterapií (capecitabin = prodrug 5-FU v tabletové formě).

Po ukončení této 5 týdenní ambulantní léčby je provedeno kontrolní CT vyšetření a TRUS (obr. č. 4 a 5). Je konstatována výrazná regrese nálezu, která umožňuje provést sfinkter-záchovnou operaci. V rozstříženém resekatu je z původně lokálně pokročilého nádoru patrné jen fibrotické reziduum (obr. č. 7). Patologem je popsána kompletní remise onemocnění bez detekce viabilních nádorových buněk (ypT0,N0).

Obrázek č. 3: TRUS rektu před léčbou (lokálně pokročilý karcinom rektu s patologickou regionální lymfatickou uzlinou) a po léčbě (patrná uzlina normální echostruktury)



Obrázek č. 6: Po chemoradioterapii patrné fibrotické reziduum v místě původně lokálně pokročilého nádoru konečníku



Karcinom anu

I. Kiss, I. Kocáková, P. Šlampa

Epidemiologie

Karcinom anu představuje 1-2 % všech malignit gastrointestinálního traktu. Vyskytuje se nejčastěji ve věku nad 50 let. Podle vztahu k linea dentata se karcinom anu anatomicky dělí na karcinom análního okraje a na karcinom análního kanálu.

Etiologie

V etiologii se uplatňuje vliv herpetických virů (HSV-2), papilomavirů (HPV-16,18), viru HIV, imunosuprese po orgánové transplantaci a po radioterapii na oblast pánve, chronická perianální onemocnění (anální fistuly a fisury), condylomata acuminata, intraepiteliální anální neoplazie, karcinom in situ, morbus Bowen, morbus Paget, u mužů homosexuální orientace, u žen byla nalezena signifikantní souvislost se zkušeností análního pohlavního styku do 30 let (nad 30 let již nesignifikantní), předchozí léčba cervikální neoplazie, anamnéza pohlavně přenosného onemocnění u partnera (gonorea, syphilis, herpes genitalis, condylomata acuminata). Důležitou roli v patogenezi karcinomu anu může hrát snížení aktivity p53 (onkoprotein E6, který je produkován virem HPV, inaktivuje antionkogen p53). Prokázaným rizikovým faktorem je také kouření cigaret.

Nejčastěji se vyskytuje spinocelulární karcinom (skvamózní karcinom) – 70 % análních karcinomů, dále kloakogenní karcinom (basaloid) tvoří 20-25 % všech případů análních karcinomů a mukoepidermoidní karcinom. Mezi vzácné typy nádorů patří: basaliom, adenokarcinom, melanom (3 %) a malobuněčný karcinom, lymfom a Kaposiho sarkom (často v souvislosti s AIDS), nediferenciovaný karcinom a karcinoid.

Klinické příznaky

V klinickém obraze dominují obdobné symptomy jako v případě nádorů rekta: krvácení z konečníku, bolestivé ulcerace, anální dyskomfort, inkontinence, pruritus, známky lokální expanze nádoru do měkkých tkání pánve. Karcinom anu se vyznačuje časným lymfogenním metastazováním do regionálních lymfatických uzlin. Hematogenní diseminace je u tohoto nádorového onemocnění vzácnější. Metastatické postižení do jater se popisuje v 5-8 %, do plic ve 2-4 % a do kostí v 2 %.

Diagnostické metody a staging

Mezi základní vyšetřovací metody patří vedle klinického vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření včetně vyšetření per rectum, u žen gynekologické vyšetření), histologické vyšetření z každé suspektní afekce v oblasti anorekta, UZ vyšetření tříselných uzlin, anoskopie, transrektální sonografie (TRUS), RTG plic, CT břicha a pánve (event. MR), biochemické a hematologické vyšetření. Pro sledování dynamiky onemocnění můžeme sledovat hodnoty onkomarkeru SCC.

Prognostické faktory:

- klinické stadium (u nádorů T1 a T2 je udáváno 5leté přežití více než 80 %),
- stav regionálních lymfatických uzlin (5leté přežití u nemocných s pozitivními uzlinami je 40 %, v případě negativních uzlin je 100 %),
- grading (low grade nádory mají 5leté přežití více než 75 %),
- pohlaví (ženy mají příznivější prognózu),
- lokalizace nádoru (karcinom análního okraje znamená také příznivější prognózu),
- histologie (kloakogenní karcinom má lepší prognózu než skvamózní karcinom),
- dávka radioterapie na oblast tumoru a regionálních lymfatických uzlin.

Léčebná strategie

Před zavedením standardní konkomitantní chemoradioterapie bylo 90 % pacientů se spinocelulárním nádorem anu léčeno mutilující abdominoperineální amputací anorekta vedoucí k trvalé stomii. 5leté přežití po radikální abdominoperineální amputaci anorekta se udává u 40-75 % pacientů v závislosti na klinickém stádiu onemocnění. V současné době je v moderní onkologii metodou primární volby léčby spinocelulárních karcinomů anální oblasti (T2-T4, eventuálně i u T1) **konkomitantní chemoradioterapie** (cisplatina + mitomycin C). Většinou zachovává v přijatelné míře funkci svěrače (asi u 80 procent pacientů) a má srovnatelné výsledky s radikálním chirurgickým postupem. 5leté přežití po chemoradioterapii se popisuje v závislosti na klinickém stádiu onemocnění u 32-90 %. Při recidivě nádoru anu po aplikaci konkomitantní chemoradioterapie nebo jeho perzistenci lze v indikovaných případech provést abdominoperineální resekci (salvage terapie). Chirurgický výkon - excize - může být preferován pouze u velmi malých lézí karcinomu anu (velikostí 1-2 cm), které jsou povrchové a neinfiltrují svěrač (především Tis).

Léčba v případě análních adenokarcinomů je obdobná jako léčba adenokarcinomů rekta, je založená na abdominoperineální resekci s předoperační nebo pooperační radioterapií, případně chemoradioterapií.

Samostatnou radioterapii lze indikovat spíše výjimečně u pacientů, jejichž celkový stav nedovoluje podat chemoterapii. Jedná se o starší pacienty nebo HIV-pozitivní pacienty ve stádiu AIDS, u kterých je očekávána nižší tolerance ke kombinované léčbě.

Nežádoucí účinky konkomitantní chemoradioterapie

Systémová akutní toxicita se týká především hematopoézy (leukopenie, trombocytopenie, anémie). Lokální toxicita gastrointestinální (subjektivně průjmy, křečovitě bolesti, proktitida, tenesmy, krvavý a hlenovitý výtok). Dysurické obtíže udává asi 10-15 % pacientů při ozařování pánve (postradiační cystitida). Pravidlem je toxicita kožní, týkající se zejména kůže v oblasti kožních záhybů (ingviny, oblast genitálu, intergluteální rýha). Vysoká toxicita léčby vyžaduje adekvátní podpůrnou léčbu.

Dispenzarizace (follow-up) k detekci recidivy onemocnění

- Pacienti, kteří dosáhli kompletní remise by měli být sledováni každých 3-6 měsíců po dobu prvních 2 let a následně každých 6-12 měsíců do 5 let od ukončení léčby.
- Klinické vyšetření včetně vyšetření per rektum s palpací ingvinálních uzlin. Další možností je anoskopie či rektoskopie, často však po prodělané chemoradioterapii pro bolestivost nelze provést.
- Sonografie jater každých 6 měsíců v prvních 3 letech. CT hrudníku a břicha pro vysoce rizikové pacienty první 3 roky.
- RTG plic jednou ročně po dobu 5 let.
- Nádorový marker SCC každých 3–6 měsíců po dobu 3 let, následně každých 6–12 měsíců 4. a 5. rok, pokud byla hodnota před léčbou zvýšena.

Primární zhoubné nádory jater, žlučníku a žlučových cest

I. Kiss, T. Andrašina

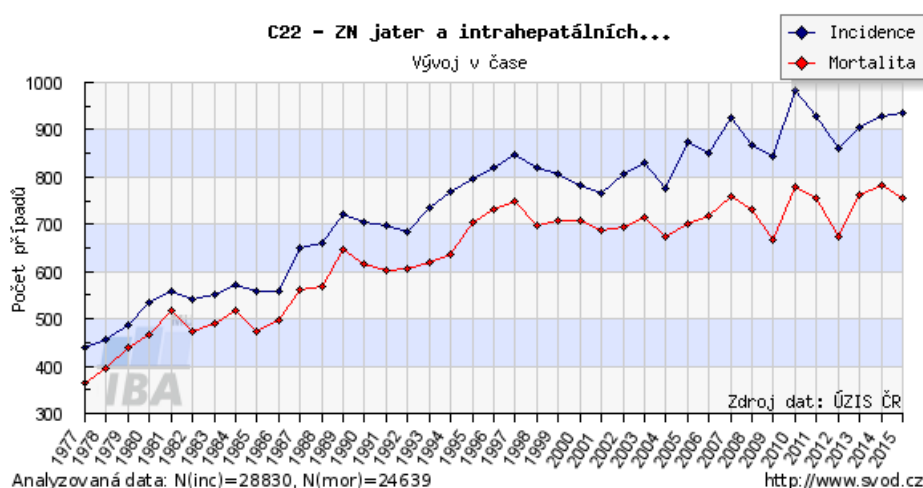
Úvod

Hepatocelulární karcinom představuje 90 % všech primárních maligních nádorů jater. Zbývajících 10 % primárních jaterních nádorů tvoří cholangiocelulární karcinom a smíšený hepato-cholangiocelulární karcinom, u dětí pak hepatoblastom.

Hepatocelulární karcinom (HCC)

Epidemiologie

HCC je maligní nádor tvořený buňkami s hepatocelulární diferenciací, který se vyznačuje velkými geografickými rozdíly ve výskytu. Nejrozšířenější je v oblasti východní Asie. Incidenci a mortalitu HCC v České republice ukazuje graf č. 1.



Rizikové faktory

Rizikovým faktorem vzniku HCC je chronické jaterní onemocnění, obvykle jaterní cirhóza, vzniklá na podkladě abusu alkoholu nebo infekce virem hepatitidy B a C. Z dalších rizikových faktorů jsou to například chemické kancerogeny (hydrazin, trichloretylén, vinylchlorid), léky (steroidní hormony, fenobarbital) nebo jiné přírodní látky (aflatoxin, ricinový olej) i vzácnější chronická onemocnění jater jako například hemochromatóza, Wilsonova choroba či porphyria cutanea tarda.

Skríning a prevence

Na rozdíl od plošných programů prevence některých nádorových onemocnění se skríning HCC týká jen úzce vymezené skupiny pacientů se zvýšeným rizikem: 1. pacienti s jaterní cirhózou jakékoli etiologie, 2. pacienti s chronickou HBV infekcí (HBsAg pozitivní), 3. do

skríningu mohou být zařazeni také pacienti s chronickou HCV infekcí a významnou fibrózou (stadium 3) či pacienti s fibrózou při nealkoholové steatohepatidě. Metodou skríningu na HCC je ultrazvukové vyšetření prováděné u těchto rizikových pacientů v intervalech 6 měsíců. Vzhledem k omezeným možnostem kurativní terapie hepatocelulárního karcinomu má prevence jeho vzniku stěžejní význam. Jde především o prevenci a léčbu virové hepatitidy B a C, alkoholismu a včasnou diagnostiku a léčbu metabolických jaterních onemocnění.

Klinický obraz

Kromě nespecifických příznaků typu anorexie, váhového úbytku, bolestí břicha, pocitu plnosti či břišního dyskomfortu může být první manifestací náhlé zhoršení klinického stavu při dekompenzaci již dříve zjištěné jaterní cirhózy. U necirhotických pacientů může být (kromě nespecifických příznaků) prvním projevem cholangitida při invazi nádoru do žlučových cest nebo Buddův-Chiariho syndrom se vznikem trombóz při invazi do jaterních žil či vena cava inferior.

Diagnostika

Podezřelá ložiska na játrech je nejčastěji zachyceno sonografií, která by měla být současně spojena s Dopplerovským vyšetřením portální žíly. Dále je indikováno CT, ve sporných případech magnetická rezonance jater. Hepatocelulární karcinom má většinou svůj **charakteristický obraz při CT vyšetření**, proto není v jasných případech bioptická verifikace (na rozdíl od naprosté většiny ostatních solidních nádorů) nutná. Z laboratorních vyšetření je na prvním místě alfa-fetoprotein (**AFP**), jehož senzitivita je kolem 60 %. Vzdálené metastatické postižení vyloučíme (kromě celkového vyšetření břicha CT či ultrasonograficky), provedením RTG plic a scintigrafie kostí. Metastázy nacházíme nejčastěji v plicích, v nadledvinách či v kostech.

Léčba

Pro rozhodnutí o léčbě je důležité jak zhodnocení základních charakteristik a rozsahu tumoru pomocí TNM klasifikace, tak stavu jaterního parenchymu dle **Child-Pugha** (viz tabulka č. 1). V klinické praxi se pro rozhodnutí o léčebném postupu nejvíce využívá systém vypracovaný barcelonskou skupinou – tzv. **BCLC systém**.

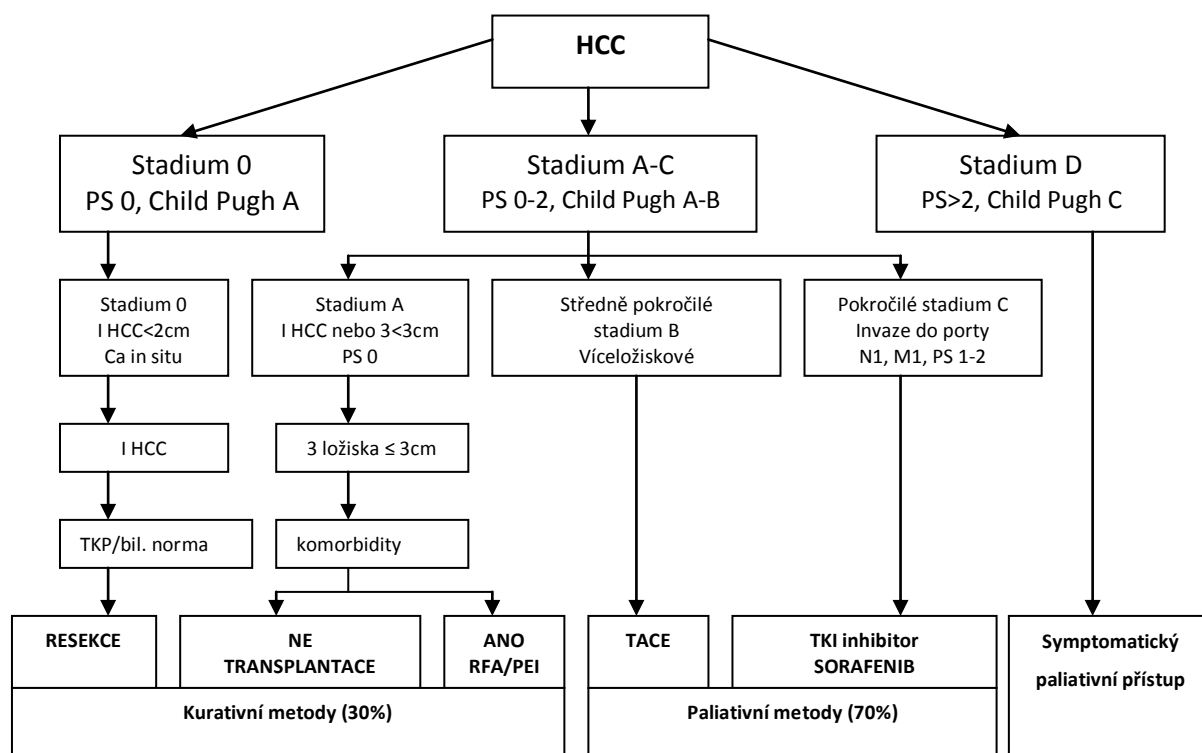
Tabulka: **Child-Pugh** klasifikace pokročilosti jaterní cirhózy

body	1	2	3
bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35–50	> 50
albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28

Ascites	0	reverzibilní	ireverzibilní
encefalopatie	0	mírná	zřetelná
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20

Zhodnocení: třída A: 5–6 bodů / třída B: 7–9 bodů / třída C: 10–15 bodů

Léčebné schéma HCC se zohledněním klinického stadia, funkční rezervy jater a reálný cíl léčebné metody (BCLC)



Chirurgická léčba (resekce či transplantace jater) je jedinou potenciálně kurativní metodou. Pro ostatní nemocné jsou alternativou nechirurgické postupy v podobě lokálních ablačních technik (transarteriální chemoembolizace, radiofrekvenční ablace, alkoholizace, kryoterapie a laserová ablace). Nevýhodou těchto technik je vysoké procento lokálních recidiv a často nutnost většího množství zákroků. Standardně je prováděna embolizace či chemoembolizace (transarterial chemoembolization - TACE). Při prosté embolizaci jde o aplikaci vazookluzivního (embolizačního) materiálu do cév zásobujících nádor, při chemoembolizaci se k vazookluzivnímu materiálu přidává cytostatikum, které se z nosiče postupně uvolňuje. K chemoembolizaci jsou volena cytostatika jako například **doxorubicin**. Další léčebnou metodou HCC je radiofrekvenční ablace (RFA). Principem je nekróza buněk způsobená lokální produkcí tepla při zavedení radiofrekvenční sondy do tumoru. Podobnou možností lokálního ošetření je alkoholizace ložisek (percutaneous ethanol injection - PEI), která spočívá v perkutánní injekci 96% ethanolu do ložiska, při níž dochází k denaturaci bílkovin a nekróze

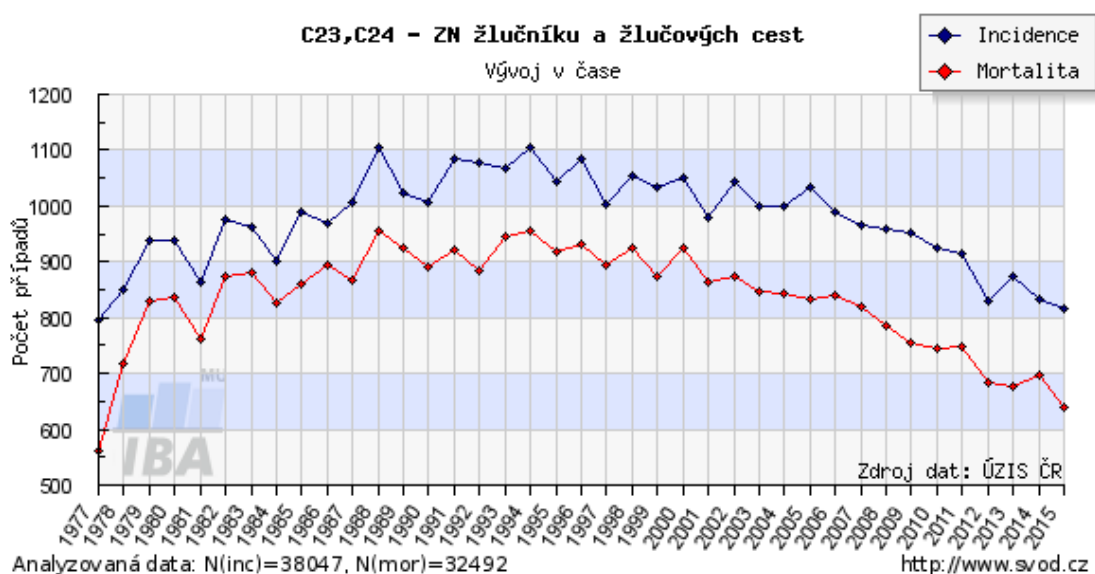
nádorových buněk. U metastatického onemocnění lze zvážit podání cílené léčby (např. inhibitor tyrosinkinázy **sorafenib**), které však vede ve srovnání se symptomatickou léčbou k prodloužení celkového přežití pouze o několik měsíců. Systémová chemoterapie vzhledem k primární chemorezistenci neprokázala proti operačním metodám a lokálním ablativním technikám výraznější benefit.

Dispenzarizace

Po resekci pro hepatocelulární karcinom: první 2 roky sonografické vyšetření jater každých 3 až 6 měsíců. Pokud byla předoperačně elevace AFP, pak je po operaci doporučeno vyšetření jeho hladiny každé 3 měsíce první 2 roky, později jednou za 6 měsíců. Pokud je zjištěna recidiva onemocnění, pak následuje vyšetřovací proces podobně jako u primárně zjištěného onemocnění. I přes pokroky v diagnostice a léčbě nepřesahuje 5leté přežití pacientů s HCC 2 %. Průměrné přežití neléčeného pacienta od doby diagnózy HCC se udává v intervalu od 1 měsíce až do 1 roku.

Nádory žlučových cest a žlučníku

Cholangiokarcinom (CCC) je druhým nejčastějším primárním nádorem jater, vychází z epitelu intrahepatických žlučovodů. Dle místa vzniku se dělí na karcinomy intrahepatických žlučovodů (proximálně od bifurkace ductus hepaticus), extrahepatické karcinomy žlučových cest a karcinomy žlučníku. Predilekční oblastí vzniku karcinomu extrahepatických žlučových cest je bifurkace žlučovodů (tzv. Klatskinův tumor). Nejčastějším karcinomem žlučového traktu je karcinom žlučníku, který přitom představuje pouhých 2 % všech zhoubných nádorů.



Etiologie a patogeneze

Predisponujícími faktory jsou chronická cholestáza, hepatikolithiáza, sklerozující cholangitida, anomálie žlučových cest a v neposlední řadě infekce parazity. Více než 70 % pacientů s karcinomem žlučníku má cholecystolitiázu. Za prekancerózu je považován porcelánový žlučník s intramurálními kalcifikacemi. Maligní zvrát lze předpokládat u benigních polypů.

Klinický obraz

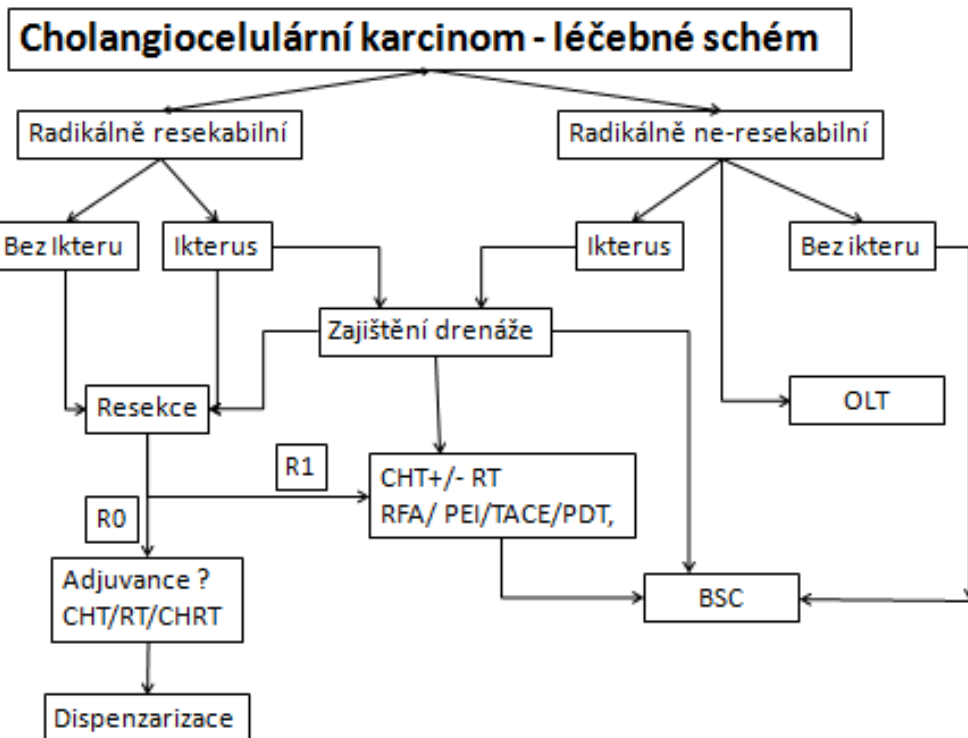
Klinické projevy jsou obdobné jako u hepatocelulárního karcinomu, navíc se častěji objevuje obstrukční ikterus provázený febriliemi, zimnicí a třesavkou při cholangitidě. Karcinom žlučníku se často stanoví pooperačně, když je operace indikována pro cholecystolitiázu (tzv. incidentální nález). Při fyzikálním vyšetření u obstrukcí pod vyústěním ductus cysticus nacházíme naplněný zvětšený a nebolestivý žlučník (tzv. Courvoisierův příznak). Nejdůležitějším příznakem nádorů žlučových cest je však ikterus. Bývá provázen febriliemi v důsledku cholangitidy. Febrilie, ikterus a bolesti břicha jsou označovány jako Charcotovo trias.

Diagnostika

V diagnostice se uplatňuje ultrasonografie, CT, endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie (ERCP) a perkutánní transhepatální cholangiografie (PTC). Mezi nové progresivní metody patří magnetická rezonance, včetně MRCP–cholangiopankreatikografie magnetickou rezonancí. Pro monitorování nemoci vyšetřujeme nádorové markery CEA a CA19-9. K elevaci těchto markerů často dochází i při cholestáze z benigních příčin, jejich samotná elevace tedy nedokazuje přítomnost maligního onemocnění.

Léčba

Základní terapeutickou metodou je resekční výkon. Chemoterapie má omezenou účinnost. Je využíván 5-fluorouracil v kombinaci s leukovorinem a cisplatinou, kombinace cisplatinu gemcitabin eventuálně gemcitabin v monoterapii. Významný vliv na délku a kvalitu života nemocných má zajištění drenáže žlučových cest. Endoskopicky lze při ERCP zajistit duodenobiliární drenáž zavedením endoprotézy, kterou je pak nutno v určitých intervalech měnit. Pomocí perkutánní transhepatální drenáže (PTD) je zaváděn zevně vnitřní drén, který zajišťuje drenáž žluči do střeva, eventuálně pouze zevní drenáž. Komfortnějším řešením je perkutánní implantace biliárního stentu. Brachyradioterapií, při které je do stentu intraluminálně zaváděn zářič, lze jeho životnost prodloužit a dosáhnout tak trvalejšího paliativního účinku. V rámci klinických studií se zkouší rovněž fotodynamická léčba (PDT).



Prognóza

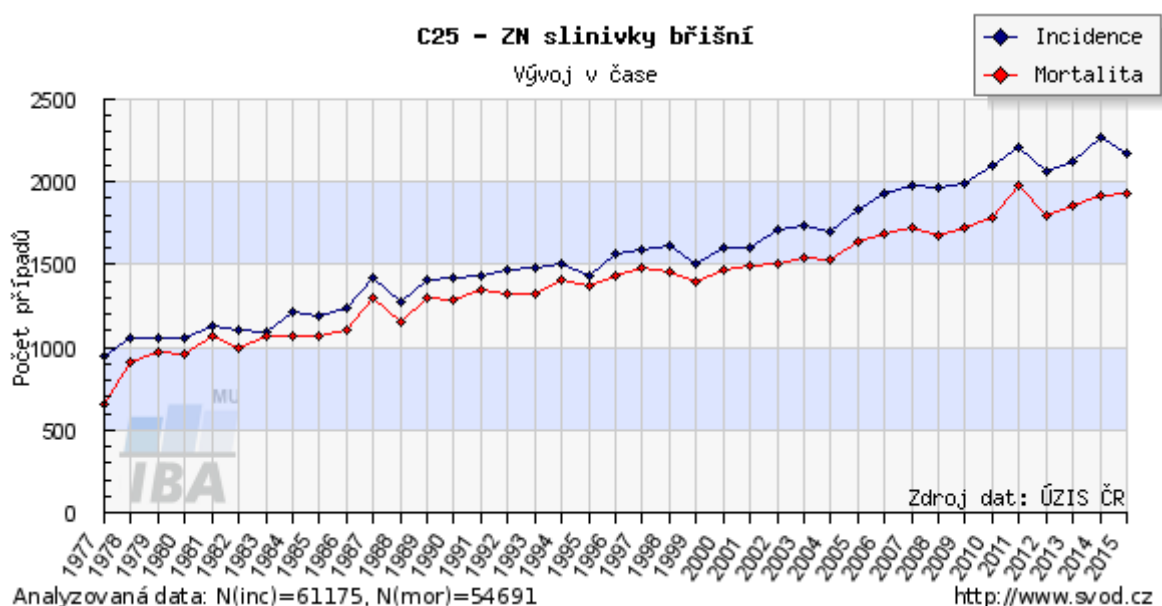
Prognóza pacientů s cholangiogením karcinomem je obecně nepříznivá. Resekční výkony spolu s resekceci jater mají vysokou mortalitu. 5leté přežití po radikální resekci je udáváno v rozmezí 25–55 %.

Nádory slinivky břišní

R. Němeček, P. Karásek

Epidemiologie

Karcinom pankreatu (KP) je celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění a Česká republika (ČR) je druhou zemí s nejvyšší incidencí tohoto onemocnění. Incidence KP v posledních 20-30 letech kontinuálně narůstá. Mortalita těsně kopíruje incidenci. V r. 2015 bylo v ČR diagnostikováno cca 2200 nových případů KP, téměř 1900 pacientů v důsledku tohoto onemocnění ve stejném roce zemřelo.



Naprostá většina nádorů pankreatu (70-90 %) je diagnostikována v pokročilém, inoperabilním nebo diseminovaném stádiu. Nejčastějším histologickým typem je **adenokarcinom** vyrůstající z epiteliálních buněk pankreatických vývodů. **Neuroendokrinní nádory pankreatu (NET)** tvoří méně než 5 %, jejich prognóza je však výrazně příznivější (1roční přežití je u adenokarcinomu pankreatu udáváno pod 20 %, u NET dosahuje téměř 80 %).

Rizikové faktory

Většina případů KP se vyskytuje sporadicky. U části pacientů se na vzniku nádorů pankreatu podílí známé hereditární syndromy jako např. mutace genů BRCA 2, BRCA 1, Peutz-Jeghersův syndrom, Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza a další. Vyšší riziko je popisováno rovněž u hereditární pankreatitidy. Typickým rizikovým faktorem je chronická pankreatitida, diskutuje se role diabetu mellitu, který může v některých případech karcinom pankreatu vyvolat, v jiných případech je naopak nádorem pankreatu vyvolán sám. Mezi

typické zevní rizikové faktory patří kouření, abusus alkoholu a obezita, zvažuje se role nízké hladiny vitamínu D.

Screening a prevence:

U KP neexistuje účinný populační screening. Rovněž účinná prevence tohoto onemocnění není známá.

Klinický obraz

Jedním z největších úskalí KP je jeho **dlouhý asymptomatický průběh**, který v podstatě znemožňuje identifikaci onemocnění v časném stádiu. Většina pacientů s nádorem hlavy pankreatu přichází s obrazem **obstrukčního ikteru**. Poměrně častým příznakem u pokročilého onemocnění je intenzivní bolest v epigastriu vyzařující do zad, způsobená **infiltrací plexus coeliacus**. Obvyklé je nechutenství, výrazný váhový úbytek, meteorismus a bolesti břicha po jídle (dyspepsie způsobené insuficiencí exokrinní pankreatické sekrece), celková únava a slabost a nevolnost případně zvracení. Často bývá současně přítomen diabetes mellitus.

Diagnostika a staging

Základní diagnostickou metodou je kontrastní CT vyšetření břicha. V některých případech (biliární obstrukce) je onemocnění primárně diagnostikováno při ERCP, kdy se lze současně pokusit o cytologii kartáčkovou metodou (brushing). Nejvyšší výpovědní hodnotu o lokálním rozsahu onemocnění však poskytuje endosonografie, kterou lze spojit s tenkojehlovou aspirační biopsií k cytologické verifikaci (FNAB). Staging doplňujeme o RTG nebo CT plic a odběr nádorových markerů (typicky CA 19-9 a CEA).

Staging (dle TNM klasifikace):

- Stadium I – nádor omezený na pancreas.
- Stadium II – nádor se šíří mimo pankreas (např. do lymfatických uzlin), ale nezasahuje do truncus coeliacus nebo do a. mesenterica superior (tj. onemocnění je potenciálně operabilní).
- Stadium III – nádor prorůstá do truncus coeliacus nebo do a. mesenterica superior (tj. onemocnění je neresekabilní).
- Stadium IV – jsou přítomny vzdálené metastázy.

Základní principy léčby

Pacienti s KP stadia I a II v dobrém celkovém stavu a bez významnějších interkurencí jsou indikováni k radikální chirurgické resekci. Typickou operací prováděnou u nádorů hlavy

pankreatu je tzv. **Whippleova operace** neboli **HPDE (hemipankreatoduodenektomie)**. V případě nádorů těla pankreatu lze zvážit totální pankreatektomii, při nádorech kaudy může být indikována distální pankreatektomie. Ve všech případech se jedná o rozsáhlý a náročný cca 7hodinový operační výkon. Vzhledem k vysoké četnosti rekurencí je pooperačně indikována adjuvantní chemoterapie, která byla založená na aplikaci gemcitabinu nebo 5-fluorouracilu (5-FU), od r. 2018 se doporučuje podat u pacientů s dobrým celkovém stavu v adjuvanci intenzivnější režim **FOLFIRINOX** stejně jako u metastatického onemocnění.

Pacienti s lokálně pokročilým (st. III) a metastatickým (st. IV) onemocněním jsou léčeni systémovou paliativní chemoterapií založenou na aplikaci 5-FU nebo gemcitabinu, které v monoterapii přinášejí prodloužení celkového přežití o cca 6 měsíců. Nejlepších výsledků lze u pacientů ve výborném celkovém stavu, kteří jsou schopni tolerovat intenzivní léčbu, dosáhnout použitím 3-kombinace 5-FU, irinotekanu a oxaliplatiny v režimu **FOLFIRINOX**. Tato kombinace dosahuje léčebné odpovědi (zmenšení nádoru) u cca 1/3 léčených pacientů a mediánu celkového přežití téměř 12 měsíců. Alternativou je podání kombinace gemcitabinu s paklitaxelem (navázaným na albumin), která dosahuje léčebné odpovědi u cca 1/4 léčených pacientů a mediánu celkového přežití cca 9 měsíců. U pacientů v horším celkovém stavu, u kterých není možné ani podání monoterapie 5-FU nebo gemcitabinu, je indikována léčba symptomatická. Dojde-li u pacientů s lokálně pokročilým KP při přešetření po prvních 3 měsících léčby k regresi nádorového onemocnění, lze ve vybraných případech zvážit následné podání konkomitantní chemo-radioterapie (založené na aplikaci 5-FU nebo gemcitabinu) případně stereotaktické radioterapie. Hlavním cílem paliativní chemoterapie je v obou případech prodloužení života a zlepšení jeho kvality.

U **pankreatických NET** je léčba specifická a její podrobný popis přesahuje rámec této publikace. Kromě radikální resekce a chemoterapie lze zvážit i použití **analog somatostatinu** případně léčbu radionuklidy.

Dispenzarizace (follow-up)

V prvních 2 letech po provedené radikální resekci a ukončené adjuvantní léčbě jsou kontroly prováděny po 3-6 měsících, většina pacientů však bohužel již v tomto období zrelabuje. Náplní dispenzarizačních kontrol je klinické vyšetření, odběr základní laboratoře a sledování dynamiky nádorových markerů (CA 19-9 a CEA), ke zvážení je CT břicha (cca á 6 měsíců). Follow-up pacientů s neuroendokrinními nádory závisí na velikosti, gradingu a rozsahu resekovaného nádoru.

Prognóza:

Prognóza pacientů s KP je špatná. I po radikální resekci (která je možná jen v 10-20 % případů) dojde u většiny pacientů s KP k relapsu onemocnění do 1-2 let od ukončení adjuvantní léčby, medián celkového přežití se u této skupiny pacientů pohybuje v rozmezí 24-54 měsíců. V případě lokálně pokročilého onemocnění (cca 30 % pacientů) je celkové přežití udáváno v rozmezí 8-24 měsíců, u metastatického KP (cca 60 % pacientů) se medián celkového přežití pohybuje mezi 6-12 měsíci. Prognóza pacientů s pankreatickými NET je výrazně příznivější (1 rok přežívá cca 80 % pacientů).

Nádory plic, mediastina a pleury

J. Skříčková, B. Kadlec, M. Šatánková

Karcinom plic

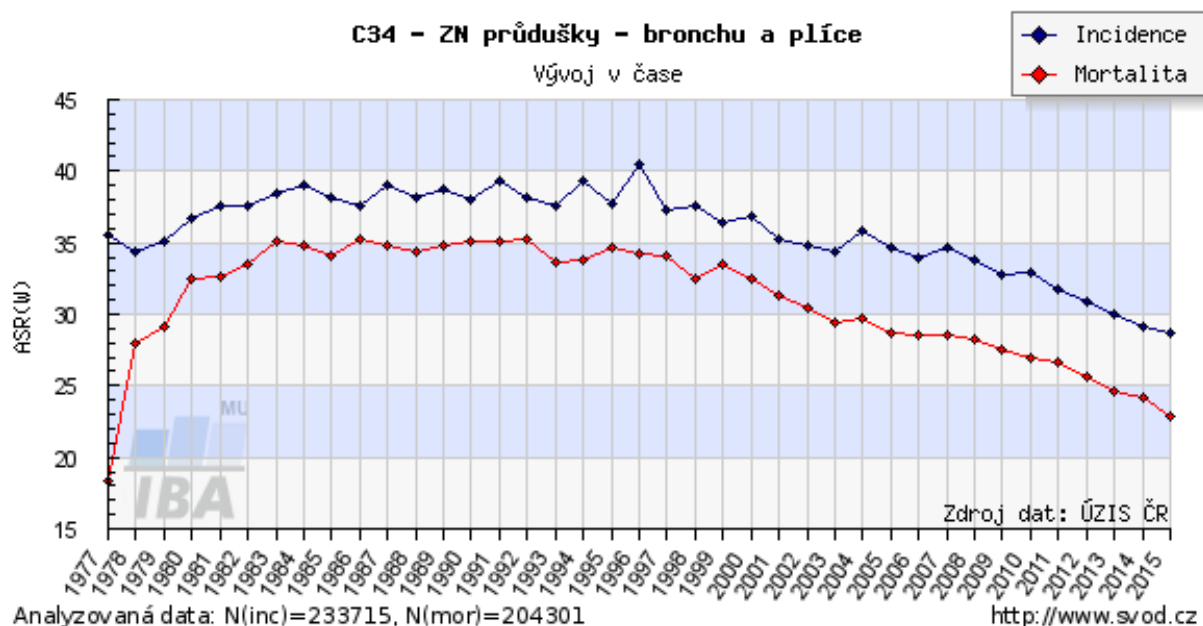
Jako bronchogenní karcinomy (karcinomy plic) se označují jak nádory průdušek, tak nádory, které vznikají v plicním parenchymu. Karcinom plic je většinou heterogenní nádor obsahující maligní buňky v různém stupni diferenciaci nebo i rozdílné histologické typy.

Dělení karcinomu plic

Pro běžnou klinickou praxi lze bronchogenní karcinom rozdělit na dvě základní skupiny – **malobuněčný bronchogenní karcinom (SCLC)** a **nemalobuněčný bronchogenní karcinom (NSCLC)**. SCLC představuje asi 15–20 % a nemalobuněčné karcinomy 80–85 % všech nemocných s plicními nádory.

Epidemiologie

Podle údajů ze zdravotních registrů vykazuje v České republice bronchogenní karcinom u mužů druhou nejvyšší incidenci ze všech maligních onemocnění a současně je u mužů nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory. U žen zaznamenala incidence karcinomu plic prudký nárůst: s incidencí se karcinom plic dostal u žen na 3. místo mezi všemi zhoubnými novotvarami).



Etiologie

Z endogenních příčin byla popsána souvislost se zvýšenou aktivitou cytochromu P 450, která způsobuje zvýšenou tvorbu kancerogenů z cigaretového kouře, dále se sníženou aktivitou glutathion S-transferázy důležité pro detoxikaci aromatických uhlovodíků a sníženou aktivitou buněčných mechanismů opravujících DNA. Jsou popsány chromozomální aberace vedoucí k častějšímu výskytu bronchogenního karcinomu, například delece 3p21, dále genové změny, mutace supresorického genu p53 a další. **Z exogenních příčin** je na prvním místě **kouření**. Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po 20 let, mají 20x vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu než nekuřáci (riziková hranice je 200 000 vykouřených cigaret). Epidemiologické studie také prokázaly zvýšení rizika vzniku bronchogenního karcinomu i u **pasivních kuřáků**. Dalšími rizikovými faktory vzniku bronchogenního karcinomu jsou **radon**, **azbest**, anorganické sloučeniny arzenu, bischlormetyléter, sloučeniny chromu, niklu a polyvinylchloridu a **ionizující záření**.

Skríning a prevence

Základním preventivním opatřením je **vyloučení** zevních rizikových faktorů, především **kouření**. Do dnešní doby není známo skríningové vyšetření, které by bylo jednoznačně doporučované.

Klinický obraz

Neexistují časné varovné signály, které by umožnily zachycení choroby v počátečním stadiu. Jakmile se příznaky nemoci objeví, je už karcinom ve stadiu pokročilém. Pro přehlednost dělíme příznaky do tří skupin.

Intrathorakální příznaky:

- Dlouhotrvající kašel u osoby netrpící chronickou bronchitidou či jinými respiračními chorobami.
- Změna charakteru chronického kuřáckého kašle (větší frekvence, intenzita, úpornost, dráždivost, okolnosti výskytu).
- Hemoptýza (vykašlávání krve).
- Opakované záněty plic (pneumonie) na jednom místě.
- Bolesti na hrudníku.
- Chrapot způsobený útlakem rekurentu a parézou hlasivky.
- Dojde-li k invazi tumoru na pravou stranu krku nebo zvětšení tamějších uzlin, může dojít k syndromu horní duté žíly, jenž se projevuje nejprve distenzí krčních žil a později otokem obličeje a krku (Stokesův límec) s cyanózou.
- Polykací potíže vznikají v rámci regionální progresse nádoru při zúžení jícnu.

- Dušnost může být podmíněna růstem samotného nádoru a/nebo vznikem pleurálního výpotku

Mimoplicní příznaky vyvolávají metastázy do CNS (neurologické či psychické poruchy), do skeletu (bolesti, patologické fraktury) a do kostní dřeně (anémie). Naproti tomu metastázy do jater, jež bývají časté a četné, mohou dlouho zůstat klinicky němé. **Paraneoplastické příznaky** jsou velmi časté a mohou být i prvním signálem onemocnění.

Diagnostika

- **Fyzikální nález** na hrudníku bývá často normální. Někdy se však můžeme setkat s oslabeným až vymizelým dýcháním, zkráceným poklepem, trubicovým dýcháním, přízvučnými chrůpky. **Zadopřední a boční skiagram hrudníku:** Nádorová infiltrace se často zobrazuje buď jako zastínění v plicním parenchymu, nebo lokalizovaná centrálně v oblasti hilu. Obraz nádoru může být kombinován s jinými nálezy, jako je pleurální i perikardiální výpotek, obraz atelektázy, zánětlivá infiltrace plicní tkáně.
- **CT vyšetření plic a mediastina** by mělo být provedeno s použitím kontrastní látky. Je důležité pro stanovení přesného rozsahu tumoru a velikosti hilových a mediastinálních uzlin. **Magnetická rezonance hrudníku** umožňuje přesnější rozlišení nádorové infiltrace od měkkých tkání. Toto vyšetření je vhodné k posouzení prorůstání tumoru do hrudní stěny nebo ke stanovení rozsahu nádoru lokalizovaného v plicním hrotu (Pancoastův tumor).
- **Pozitronová emisní tomografie (PET)** senzitivně zobrazuje samotný nádor, postižené uzliny i vzdálené metastázy.
- **Sonografické vyšetření břicha** je základním vyšetřením k detekci metastáz v orgánech břišní dutiny, především jater a orgánů retroperitonea.
- **Scintigrafie skeletu** slouží ke stanovení kostních metastáz. Indikace záleží na typu bronchogenního karcinomu. U malobuněčného karcinomu je součástí základního stagingu (určení klinického stádia). U nemalobuněčného karcinomu se provádí u pacientů s podezřením na metastázy.
- **CT mozku** je u malobuněčného karcinomu součástí základního stagingu. U nemalobuněčného karcinomu je indikováno až tehdy, jsou-li přítomny klinické známky poškození mozku (závratě, nevolnost, zvracení, parézy a jiné).
- **Velmi důležité jsou metody, kterými se odebírá materiál k histologickému a/nebo cytologickému vyšetření.** Jsou to bronchoskopie, endobronchiální ultrazvuk (EBUS), videoasistovaná torakoskopie (VATS), mediastinoskopie, cílená transparietální biopsie pod CT kontrolou.

- **Molekulárně-genetická diagnostika** má význam především u neskvamózních NSCLC, především vyšetření mutací genů EGFR, ALK, ROS.
- **Vyšetření exprese PD-L1** (prediktor účinku některých imuno-onkologických preparátů).

Definitivní diagnóza je diagnóza morfoloická (výsledek histologického a/nebo cytologického vyšetření). Základem je rozdělení **na malobuněčné a nemalobuněčné karcinomy plic**, kam patří skvamózní karcinom, adenokarcinom, velkobuněčný karcinom a blíže nespecifikovaný karcinom. V posledních letech vznikla podrobnější klasifikace adenokarcinomu.

Klinická stádia

- **Nemalobuněčný karcinom plic:** základem je TNM klasifikace a z ní vyplývající klinické stadium I-IV.
- Pro **malobuněčný karcinom plic** se nadále v klinické praxi používá zjednodušená klasifikace. Malobuněčný karcinom je dělen do dvou skupin. **Limitované stadium** (*Limited disease* – LD) je definováno jako onemocnění ohraničené na jedno plicní křídlo s/bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin mediastinálních nebo supraklavikulárních a s/bez stejnostranného pleurálního výpotku, které může být ozářeno v rámci jednoho ozařovacího pole. **Extenzivní stadium** (*Extensive disease* – ED) – všechny ostatní formy onemocnění.

Léčba

Malobuněčný karcinom (SCLC)

Limitované onemocnění. U nemocných v dobrém klinickém stavu obvykle mladších než 65-70 let je indikována **souběžná (konkomitantní) chemoterapie a radioterapie (chemoradioterapie)**. Za standardní chemoterapeutický režim při souběžné chemoradioterapii je považována kombinace cisplatiny a etoposidu nebo kombinace karboplatiny s etoposidem. U nemocných vyššího věku nebo u nemocných, u kterých lze předpokládat sníženou toleranci léčby, je bezpečnější **následné (sekvenční) zařazení radioterapie** (až po ukončení chemoterapie). Předpokládaná odpověď na systémovou chemoterapii a radioterapii je očekávána u 70-90 % pacientů v limitovaném stádiu. Medián přežití se pohybuje mezi 14-20 měsíci. Účinnost léčby dokumentuje obrázek č. 1.

Kombinovaná chemoterapie také významně prodlužuje přežití **nemocných s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu**. Užívají se stejná kombinovaná schémata jako v léčbě limitované formy. Pokud dochází k **recidivě SCLC** po více než 3 měsících od podání poslední léčby (tzv. senzitivní onemocnění) lze očekávat odpověď na stejný chemoterapeutický režim,

který byl použitý v 1. linii léčby. Pokud dojde k relapsu do 3 měsíců (rezistentní onemocnění) podáváme topotecan v monoterapii.

Obr 1. Malobuněčný bronchogenní karcinom před léčbou a po konkomitantní chemo-radioterapii



Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Léčba NSCLC se řídí zařazením do klasifikace TNM a klinických stadií. V pokročilých stadiích (IIIB a IV) se onemocnění při stanovení diagnózy nachází u více než poloviny nemocných.

Chirurgický zákrok s kurativním záměrem je doporučován, když je nádor malého rozsahu a nádorové postižení uzlin je minimální. Jde především o klinická stadia I a II. Obdobně je tomu u klinického stadia IIIA, ale před operací se doporučuje u tohoto stadia zmenšit rozsah nádoru pomocí chemoterapie, popř. v kombinaci s radioterapií. V době stanovení diagnózy je chirurgická léčba reálná v České republice u 10–17 % nemocných.

Pokud je nádor diagnostikován jako lokálně pokročilý a/nebo jsou přítomny metastázy, indikuje se **chemoterapie (léčba cytostatiky, konvenční chemoterapie). U klinického stadia IIIB s následnou nebo souběžnou radioterapií.** Základními cytostatiky pro léčbu NSCLC jsou cisplatina, karboplatina, paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin. V případě adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu lze podat antifolát pemetrexed v kombinaci s cisplatinou. Pokud bylo kombinovanou léčbou dosaženo kontroly onemocnění, podává se po 4 cyklech kombinované chemoterapie pemetrexed dále do progresu (tzv. **udržovací nebo pokračovací léčba**). **Radioterapie (léčba zářením)** s léčebným záměrem je indikována u nemocných, kteří nejsou schopni operace a nemají prokázány vzdálené metastázy.

Cílená biologická léčba NSCLC

V léčbě pokročilého NSCLC máme z této skupiny k dispozici perorální **inhibitory tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR)** – erlotinib, gefitinib.

afatinib. Prospěch z této léčby mají nemocní, kteří jsou nositeli aktivačních mutací genu EGFR. V klinické praxi se léčba tyrosinkinázovými inhibitory EGFR vyznačuje rychlým nástupem účinku a vysokou četností léčebných odpovědí. Po tomto léčebně úspěšném období však u většiny nemocných dochází v průměru po 10–11 měsících terapie k nástupu rezistence na léčbu a k progresi nádoru. Možných mechanismů sekundární rezistence je celá řada, nejčastější příčinou (až v 60 %) získané rezistence k EGFR-TK inhibitorům je mutace T790M. Pro překonání získané rezistence byl vyvinut další inhibitor tyrozinkinázy EGFR osimertinib. Dalším biologickým preparátem užívaným v léčbě NSCLC je **bevacizumab**. Je to protilátka, která se váže na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a tím inhibuje jeho vazbu na receptor (VEGFR) na povrchu endotelových buněk. Podání bevacizumabu je indikováno společně s chemoterapií na bázi platiny v 1. linii léčby nemocných s neskvamózním karcinomem, u kterých není nádor lokalizován centrálně.

U pacientů s **mutací ALK** - kinázy lze do léčebného protokolu zařadit **inhibitory ALK kinázy: krizotinib, výhledově alectinib a ceritinib**.

Imunoterapie NSCLC

Imunoterapie využívá imunitní systém ke kontrole a případné eliminaci nádoru. Zásadní byl poznatek, že je možné cíleně ovlivnit kontrolní body (checkpointy) imunitní odpovědi, což je poměrně složitá síť molekul a drah zajišťujících homeostázu imunitního systému. Z nich je nutné zmínit zejména protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD- 1) – nivolumab, pembrolizumab a proti jeho ligandu (PD-L1) – atezolizumab a durvalumab. Princip účinku těchto inhibitorů spočívá v blokádě inhibičních receptorů na buňkách imunitního systému nebo nádoru, a tím prolomení tolerance imunitního systému vůči nádoru.

Sledování po ukončení léčby

Skiagram hrudníku nebo CT plic a mediastina, ultrazvuk břicha, bronchoskopie, každé 3 měsíce první rok, poté po 6 měsících. Pokud se jedná o pokročilé stádium s příznaky, tak vyšetření dle jejich intenzity.

Prognóza

5leté přežití léčených nemocných dle klinických stádií a různých časových období je vidět v následující tabulce.

Klinické stadium	5leté přežití protinádorově léčených pacientů v různém období v měsících (%, 95% intervaly spolehlivosti)	
	Srovnání dvou starších období ¹	Srovnání tří posledních období s dostupnými daty ²

	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2013
I	23,5 (21,1–26,1)	33,7 (30,9–36,6)	43,4 (40,3–46,4)	52,2 (49,5–54,8)	61,2 (58,3–63,9)
II	9,4 (7,6–11,4)	16,7 (14,3–19,3)	21,6 (19,1–24,2)	25,9 (23,3–28,5)	33,5 (30,2–36,8)
III	6,1 (5,0–7,4)	8,6 (7,6–9,6)	8,9 (7,9–9,8)	10,7 (9,7–11,6)	13,9 (12,7–15,1)
IV	2,0 (1,4–2,8)	2,3 (1,8–2,9)	2,7 (2,2–3,3)	4,0 (3,5–4,5)	4,9 (4,4–5,5)
Celkem	9,2 (8,5–10,0)	11,0 (10,4–11,7)	12,0 (11,4–12,6)	14,4 (13,8–15,0)	17,1 (16,5–17,8)

Karcinoid

Karcinoid je vzácný maligní neuroendokrinní tumor (NET), který tvoří cca 1 % zhoubných nádorů plic. Dle klasifikace WHO 2010 je karcinoid dobře diferencovaný NET, který zahrnuje typický karcinoid (Grade 1 NET) a atypický karcinoid (Grade 2 NET).

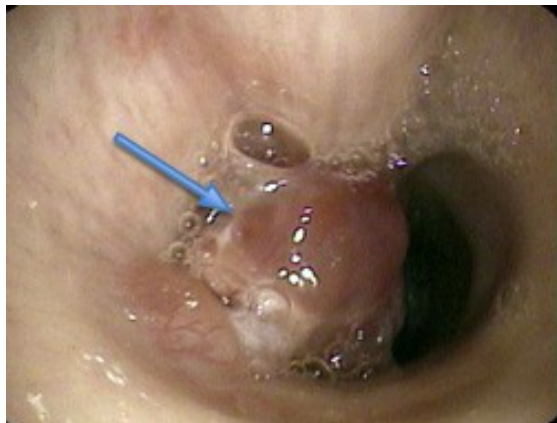
Klasifikace plicních karcinoidů	Dobře diferencované		Špatně diferencované
	G1 (typický karcinoid)	G2 (atypický karcinoid)	G3 (karcinom - SCLC)
Grade			
Ki-67 index (mitotický index)	≤2	3--20	>20
Funkční zobrazení			FDG PET
	Octreoscan + SPECT		
	PET (5-HTTP, 68-Gadolinium)		
Prognóza	Příznivá	Méně příznivá, koreluje s diferenciací	Špatná
Léčba	chirurgická pro lokalizované onemocnění	chirurgická léčba chemoterapie somatostatinová analoga everolimus	chemoterapie, radioterapie

Plicní (bronchiální) karcinoidy jsou entodermálního původu a dle stupně diferenciaci se mohou projevovat jako nádory nízkého stupně malignity s indolentním klinickým chováním až po nádory agresivní. V karcinogenezi se jeví nejvýznamnější **PI3K/Akt/mTOR** signální kaskáda a s ní spřažené signální cesty, např. kaskáda IGF-1 receptoru nebo receptorů pro vaskulární endoteliální růstové faktory. Karcinoidy mají obecně lepší prognózu než plicní karcinomy (typický karcinoid má 5leté přežití 90-98 %, atypický karcinoid pak 40-65 %).

Karcinoidy rostou často endobronchiálně, a proto mezi klinické příznaky patří **hemoptýza** a **známky bronchiální obstrukce**, zatímco **karcinoidový syndrom**, projevující se průjmy, exantémem, zčervenáním a bronchospasmem je u bronchiálních karcinoidů poměrně vzácný. Bronchiální karcinoid je nejčastějším epiteliálním nádorem bronchů u dětí a dospívajících a

projevuje se jako opakované spastické bronchitidy nebo recidivující lobární pneumonie a může být mylně považován za astma bronchiale.

Obr. 2. Bronchoskopický obraz karcinoidu v hlavním bronchu



Diagnostika karcinoidu:

Laboratorní diagnóza se opírá o průkaz metabolitu serotininu – kyseliny 5-hydroxyindoloctové (5-HIOK) v moči. Dalším nádorovým markerem jsou zvýšené hodnoty chromograninu A. Nejdůležitější je histologický a imunohistochemický průkaz karcinoidu s buněčnou pozitivitou chromograninu A, synaptofyzinu a neuron specifické enolázy (NSE), které jsou společné všem neuroendokrinním tumorům. K upřesnění lokalizace karcinoidu slouží bronchoskopie, HRCT plic event. PET/CT. Část plicních karcinoidů exprimuje somatostatinové receptory, a proto je další vhodnou zobrazovací metodou OctreoScan se SPECT.

Léčba lokalizovaného karcinoidu je chirurgická, u stopkatých forem lze využít endobronchiální odstranění. Pro nemocné s pokročilým, neoperabilním karcinoidem je možností léčby systémová chemoterapie a v případě průkazu exprese somatostatinových receptorů je možnost terapeutického využití analog somatostatinu i v kombinaci s radionuklidy. Zejména typický karcinoid se však - vzhledem ke své nízké proliferační aktivitě - vyznačuje vysokou mírou chemorezistence i radiorezistence. Doporučovanými cytostatiky jsou etoposid, platinové deriváty, kapecitabin, doxorubicin, cyklofosfamid, temozolomid a 5-fluorouracil. Pro progredující neresekabilní karcinoidy je indikován inhibitor mTOR everolimus. V léčbě se dále zkouší antiangiogenní léky a léky zasahující do PI3K/Akt/mTOR kaskády.

Benigní nádory plic

Mezi nejčastější patří **chondrohamartomy**, dále nádory mezenchymálního původu, jako jsou **fibromy**, **lipomy**, **myxomy**, **papilomy**, **myoblastický myom** a další. Bývají zřídka příčinou obtíží. Jsou **lokalizovány častěji v plicích** než v dýchacích cestách, často uloženy periferně – subpleurálně, jejich čas zdvojení se obvykle počítá na léta. Endobronchiálně rostoucí nádory

nejsou patrné na skiagramu hrudníku. Na možnost jejich výskytu upozorňují nejčastěji příznaky z endobronchiálního růstu (kašel, dušnost) a obvykle bývají diagnostikovány při bronchoskopickém vyšetření. Léčba je u symptomatických tumorů chirurgická, endobronchiálně rostoucí tumory lze ošetřit některou z endobronchiálních terapeutických metod (laser, elektrokauter).

Nádory mediastina

Definice a epidemiologie

Nádory mediastina představují 90 % všech onemocnění mediastina. Působí na své okolí především mechanickým tlakem.

Klinický obraz (mediastinální symptomy a syndromy)

Anatomicko-topograficky se mediastinum dělí na přední, střední a zadní. Podle toho, ve které části mediastina se nádor nachází, vzniká příslušný soubor příznaků, tzv. mediastinální syndrom.

- **Přední mediastinální syndrom** bývá provázen velmi často vznikem *syndromu horní duté žíly*.
- **Střední mediastinální syndrom** je charakterizován poruchami funkce dýchacího ústrojí. Mezi jeho příznaky patří stridor, dušnost, kašel a nevdušnost části plicního parenchymu. Může se vyskytnout chrapot následkem postižení zvratného nervu, dále můžeme najít vyšší postavení jedné z bráničních kupolí či škytavku při postižení nervu bráničního. Postižení nervu bloudivého pak způsobuje suchý dráždivý kašel, záchvaty dušnosti, tachy- nebo bradykardie nebo polykací obtíže.
- **Zadní mediastinální syndrom** se nejčastěji projevuje neurologickými obtížemi z postižení páteře a míchy. Patří zde Claude-Bernardův syndrom při poškození krčního sympatiku a Pancoastův-Tobiášův syndrom při postižení brachiálního plexu.
- **Difuzní mediastinální syndrom** vzniká při generalizovaném postižení mediastina při rozsáhlé nádorové infiltraci nebo difuzní mediastinitidě a zahrnuje příznaky všech výše zmíněných.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Fyzikální vyšetření patří k základním diagnostickým postupům. Základní diagnostickou metodu je předozadní a boční *skiagram hrudníku*, který může prokázat rozšíření stínu mediastina a změnu jeho konfigurace. Podrobné ozřejmení procesu v mediastinu poskytne *CT hrudníku* a

mediastina, případně *magnetická rezonance*, vhodná pro diagnostiku procesů v oblasti páteře. Nápomocná může být *pozitronová emisní tomografie (PET)* a to především s fúzí s *CT obrazem*, ale i metody jako angiografie, flebografie či lymfografie, echokardiografie, transezofageální echokardiografie a kontrastní rentgenové vyšetření polykacího aktu. *Bronchoskopie* a endobronchiální ultrasonografie (*EBUS*), případně *chirurgický odběr tkáně* pak vede k histologické či cytologické diagnóze.

V rámci diferenciální diagnostiky zvažujeme nepravé nádory mediastina, tzv. pseudotumory mediastina (mediastinální cysty, meningokéla), záněty (tuberkulóza nitrohručních uzlin, chronická ohraničená mediastinitida), nemoci jícnu (divertikly jícnu, achalázie jícnu, hiátová hernie), cévní abnormality, sarkoidózu a Castlemanovu nemoc.

Dělení nádorů mediastina

Dělení pravých nádorů mediastina vychází z jejich histologické povahy. Rozeznáváme:

- Nádory srdce.
- Nádory thymu (thymom, karcinoid thymu).
- Nitrohruční struma (adenom štítnice, karcinom).
- Nádory mediastinálních měkkých tkání (sarkomy).
- Nádory neurogenní (neurinom, neurofibrosarkom, ganglioneurom, feochromocytom a další).
- Maligní lymfomy.
- Extragonadální zárodečné tumory (seminom, teratom, choriokarcinom, yolk-sack tumor).

Thymom

Thymom je nejčastějším nádorem horního předního mediastina. Tvoří 20-25 % všech mediastinálních tumorů a 50 % všech tumorů předního mediastina. Jeho incidence je 0,25-0,32/100 000. Kromě příznaků předního mediastinálního syndromu je asi u poloviny nemocných spjat s paraneoplastickými projevy, nejčastěji sekundární **myasthenii gravis**.

Léčba thymomu se liší dle klinického stadia nemoci:

- *Stádium I*: Léčbou volby pro nemetastazující thymom a thymický karcinom, byť i lokálně pokročilý, je kompletní chirurgická resekce.
- *Stádia II-III*: Kompletní chirurgická resekce a pooperační radioterapie za účelem snížení výskytu lokálního relapsu, případně s primární chemoterapií u stádia III.
- *Stádia IVa and IVb*: Chirurgické zmenšení tumoru (debulking), radioterapie a chemoterapie.

Rekurence thymomu mohou nastat i po několika letech, proto je doporučeno dlouhodobé sledování a monitorování.

Nitrohruční (intratorakální) struma

Nitrohruční struma patří mezi nádory předního mediastina. Může v ní být skryt adenom, ale i papilární, folikulární nebo anaplastický karcinom.

Mezenchymální nádory mediastina

Nádory měkkých tkání představují 10–15 % nádorů mediastina. Zahrnujících zejména *sarkomy*. Ty jsou typické rychlým růstem a hematogenním metastazováním zejména do plic a jater. Jejich šíření je agresivní s infiltrativním typem růstu. Léčba zahrnuje kombinovanou chemoterapii, chirurgické odstranění a u některých typů i radioterapii.

Prognóza nádorů mediastina

Prognóza této široké skupiny nádorů se velmi různí. U thymomu rozhoduje komplexnost a rozsah resekce, klinické stadium a histologický typ nádoru. Thymom asociovaný s myastenii gravis je považován za prognosticky lepší a s menší invazivitou. Prognóza extragonadálních terminálních tumorů je vždy horší než u analogických tumorů varlete. V případě neurogenních nádorů platí, že čím nižší je věk nemocného, kdy se nádor vyskytne, tím je prognóza onemocnění lepší.

Maligní mezoteliom pleury

Za mezoteliomy označujeme nádory serózních blan vznikající z pleury, peritonea, perikardu, tunica vaginalis testis a ovariálního epitelu. Až 80 % mezoteliomů vzniká v pleurální dutině. Maligní mezoteliom pleury patří mezi nejzhoubnější a nejhůře léčitelné zhoubné nádory.

Epidemiologie

Incidence maligního mezoteliomu pleury je u žen 1–2,5/1 000 000 obyvatel/rok, u mužů na 10–66/1 000 000 ob/rok. Často postihuje pracovníky pracující s **azbestem**, jejich rodinné příslušníky nebo obyvatele bydlících v blízkosti dolů na azbest či továren zpracovávajících azbest. Dlouhá a odolná azbestová vlákna se dostávají s vdechovaným vzduchem do plicních sklípků a odtud mohou cestovat až k pleuře, kde vyvolávají místní reakci, která může vést ke vzniku nádorového onemocnění, které se může manifestovat až v dlouhém časovém odstupu od expozice. Ačkoliv se azbest již už u nás přestal průmyslově používat, lze ještě v následujících desetiletích očekávat vzestupnou tendenci výskytu maligního mezoteliomu pleury.

Diagnostika

V anamnéze je důležitý údaj o expozici azbestu. Z klinických symptomů může být přítomna dušnost, pleurální bolest nebo dráždivý kašel, později celková únava a hmotnostní úbytek.

Fyzikálním vyšetřením se zjišťuje ztemnělý poklep v místě pleurálního výpotku a oslabené až vymizelé dýchání v tomto místě.

Základní diagnostickou metodou je skiagram hrudníku a CT hrudníku, kde je zjištěn pleurální výpotek a ztlustění pleury. MR hrudníku může být nápomocno při podezření na prorůstání do stěny hrudní, bránice nebo mediastina. Pomocnou metodou může být PET/CT hrudníku především v detekci možných vzdálených metastáz.

Definitivní histologická diagnóza je však stanovena z biopsie pleury pod CT kontrolou nebo operačně (explorativní torakoskopie). K přesné diagnóze je nutné také imunohistochemické vyšetření vzorku. K hodnocení rozsahu onemocnění bylo vytvořeno několikero klasifikací, nejvíce osvědčenou je však TNM klasifikace z roku 2009.

Léčba

Základem léčby je **chemoterapie**. Zlatým standardem je chemoterapie ve složení **cisplatina a pemetrexed**. Druhá linie chemoterapie dosud není standardizována. Imunoterapie, použití vakcín, biologická léčba či intrapleurální aplikace interferonů neprokázaly lepší výsledky oproti chemoterapii. Z paliativních metod se užívá pleurodéz.

Prognóza

Bez použití chemoterapie byl medián celkového přežití asi 5–8 měsíců, při chemoterapii je dosaženo přežívání přes 13 měsíců. Nejzásadnějšími prognostickými ukazateli zůstávají histologický typ, TNM klasifikace a celkový stav nemocného.

Jiné nádory pleury

Jedná se o velmi vzácné nádory popisované spíše v jednotlivých kazuistikách, např. benigní mezoteliom peritonea, solitární fibrózní nádor pleury, synoviální sarkom, ektopický thymom a další.

Sekundární nádory pleury

Sekundární nádory pleury jsou projevem metastazování jiných maligních nádorů. Nejčastěji se s nimi setkáváme u bronchogenního karcinomu, karcinomu prsu a lymfomu. Klinický obraz a diagnostika je stejná jako u primárních nádorů pleury. Léčba spočívá v léčbě základního onemocnění. Obecně je přítomnost metastatického postižení pleury spojena s horší prognózou nemoci.

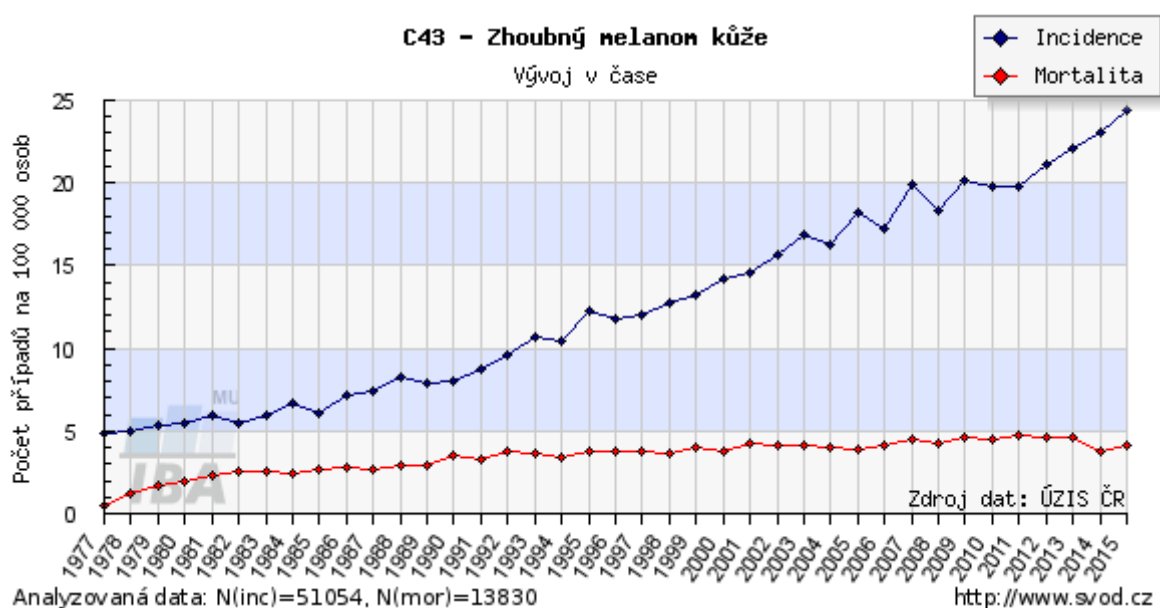
Nádory kůže

R. Lakomý, A. Poprach, T. Kazda

Maligní melanom

Epidemiologie

Maligní melanom pochází z melanocytů. Nejčastěji se vyskytuje na kůži, méně často na sliznicích a v oku. Incidence melanomu dramaticky roste. Nejvyšší výskyt je v Austrálii a na Novém Zélandu. Incidenci a mortalitu maligního melanomu ukazuje obrázek č. 1 (SVOD).



Rizikové faktory

Na vzniku onemocnění se podílí genetické faktory a faktory zevního prostředí. K prokázaným patří mutace genů pro cyklin-dependentní kinázy (CDKN2A, CDK4), BRCA2, p16. Nejvýznamnějším zevním faktorem je UV záření. Rizikovou skupinou jsou především jedinci s kožním fototypem I a II, s četnými pigmentovými névy (> 50) nebo dysplastickými névy (> 5). Důležitá je také dávka UV záření získaná v dětství a nárazové opalování se spálením.

Skríning a prevence

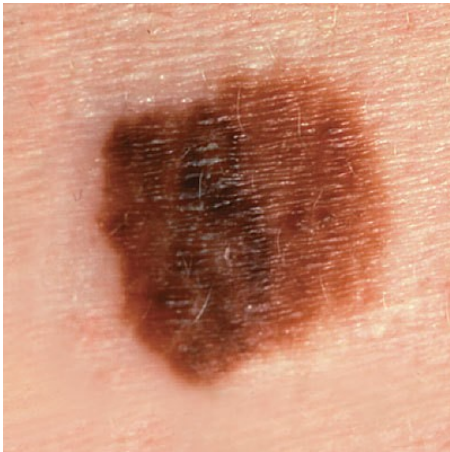
Rizikovní jedinci by měli být pod dohledem dermatologů (minimálně 1x ročně). Důležité je samovyšetřování a ochrana před UV zářením.

Klinický obraz

Melanom může vzniknout de novo na volné kůži nebo v již existujícím pigmentovém névu (cca 1/3 případů). Zpravidla dochází ke změně névu podle známých kritérií (ABCDE). Může se

objevit také svědění nebo krvácení při ulceraci povrchu. Z klinického hlediska rozlišujeme několik podtypů - **povrchově se šířící melanom (SSM, nejčastější)**, **nodulární melanom**, **lentigo maligna melanom (lentigo maligna = prekursorová in situ léze)** a **akrolentiginózní melanom**. V úvodu se buňky melanomu šíří lymfatickými cévami, později i krevními cestami do vzdálených orgánů, symptomy se pak odvíjejí od lokalizace metastáz.

Obr. 1. Povrchově se šířící melanom na paži



Obr. 2. Nodulární melanom na horním rtu



Diagnostika a staging

Suspektní léze jsou indikovány k radikální excizi. Histologické vyšetření nám poskytne informace o tloušťce nádoru v mm (dle Breslowa), hloubce invaze (dle Clarka), počtu mitóz, ulceraci a dalších faktorech. Se zavedením cílené léčby se stanovují mutace v klíčových onkogenech (*BRAF*, *NRAS*, případně *cKIT*). V rámci stagingu provádíme standardní RTG plic a UZ vyšetření spádových uzlin a jater. U pokročilých onemocnění lze provést CT, celotělové PET/CT nebo MR vyšetření.

Základní principy léčby dle klinických stadií

Základem léčby melanomu je chirurgický výkon. Od stadia IB je indikováno vyšetření první spádové lymfatické uzliny (tzv. sentinelové uzliny), při její pozitivitě pak disekce spádové uzlinové oblasti. U rizikových pacientů (stadium IIB-III) lze zvážit pooperační imunoterapii s interferonem alfa, ovšem s nejistým benefitem. U pokročilých forem onemocnění (inoperabilní stadium III a stadium IV) se v posledních letech užívá cílená léčba a moderní imunoterapie. Cílenou léčbu dnes indikujeme u pacientů s mutací onkogenu *BRAF V600* (pozitivita u cca 40-50 %), kde používáme tzv. **BRAF inhibitory** v monoterapii (dabrafenib, vemurafenib) nebo v účinnější kombinaci s **MEK inhibitory** (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib). V případě imunoterapie jde především o monoklonální protilátky blokující inhibiční receptory na T lymfocytech: **anti-PD-1 protilátky** nivolumab a pembrolizumab a **anti-CTLA-4** protilátka ipilimumab. Léčebné odpovědi při imunoterapii mají dlouhodobý potenciál, a to i přes ukončení léčby z různých důvodů. Limitující u imunoterapie může být její specifická toxicita (irAE - imunitně podmíněné vedlejší účinky podobné autoimunitním onemocněním). Při závažné irAE je nutno léčbu přerušit nebo trvale ukončit a zahájit imunosupresivní léčbu s kortikoidy, případně dalšími imunosupresivy při jejich malé účinnosti. Pokud nelze indikovat cílenou léčbu nebo moderní imunoterapii, nebo jsou jejich možnosti vyčerpané, tak můžeme pacientovi nabídnout paliativní chemoterapii. K používaným cytostatikům patří dakarbazin, cisplatina, vinblastin, vinkristin, deriváty nitrosourey a paklitaxel. Počet léčebných odpovědí a vliv chemoterapie na délku přežití je velmi omezený (chemoterapie může vést k prodloužení přežití nejvýše o několik měsíců).

Prognóza dle klinických stadií

Pravděpodobnost 10letého přežití je u nádorů s tloušťkou ≤ 1 mm 92 %, u 1,01-2 mm 80 %, u 2,01-4 mm 63 % a u > 4 mm cca 50%. Horší prognózu mají pacienti s postižením spádových uzlin (5leté přežití u stadia IIIA – 78 %, IIIB – 59 %, IIIC – 40 %). Prognóza pacientů s diseminovaným melanomem byla v době chemoterapie velmi špatná. Pětileté přežití se dožívalo cca 10 % pacientů. S nástupem moderní léčby jsme svědky podstatného zlepšení. Jak v případě imunoterapie, tak i cílené léčby lepších výsledků dosahují chemoterapií nepředléčení pacienti s méně pokročilým onemocněním.

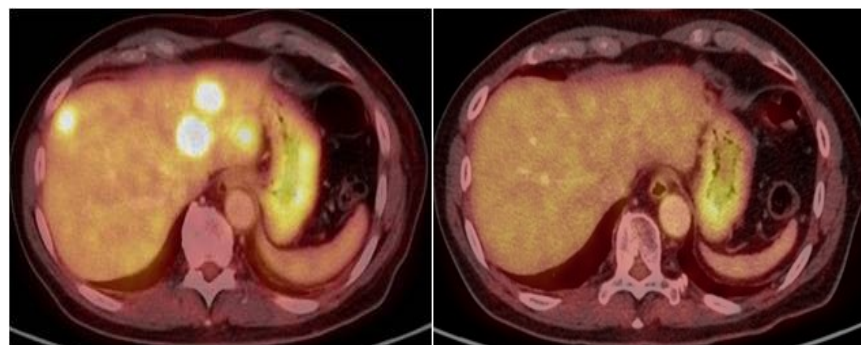
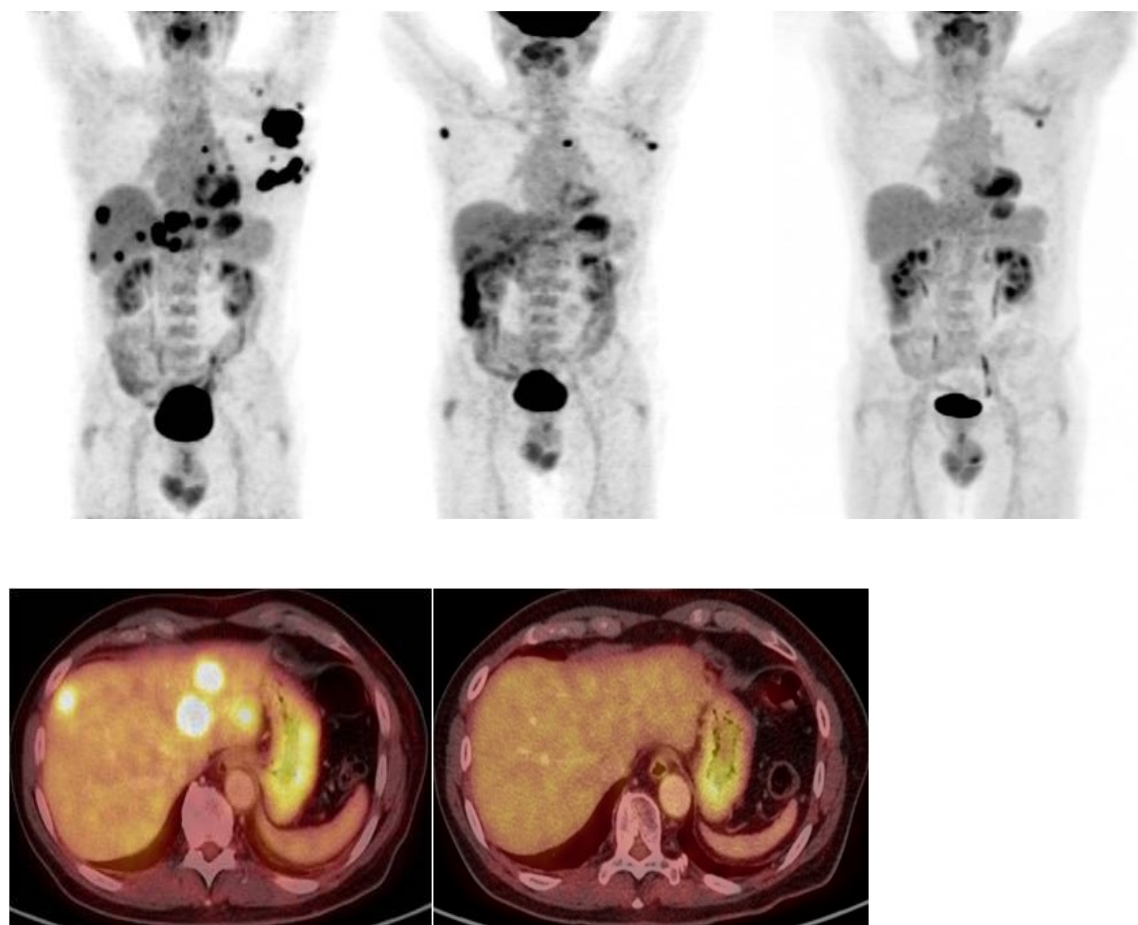
Dispenzarizace (follow up)

Kontroly u onkologa nebo dermatologa první 2 roky á 3-6 měsíců, další 3 roky á 6-12 měsíců, dále 1x ročně. Zobrazovací metody a kontroly laboratoře jsou individuálně voleny dle stadia onemocnění a rizika relapsu.

Kazuistika č. 1

65letý muž s nodulárním maligním melanomem zad, s ulcerací, Clark V, Breslow 7,0 mm, s postižením spádových uzlin, bez mutace onkogenu BRAF, klinické stadium IIIC, s časným inoperabilním relapsem v kůži a uzlinách. Paliativní chemoterapie s dakarbazinem byla neúčinná, došlo k rozšíření metastáz do jater, plic a mediastina. Následně proběhla II. linie léčby s ipilimumabem, s efektem dlouhodobé kompletní remise (obr. 1).

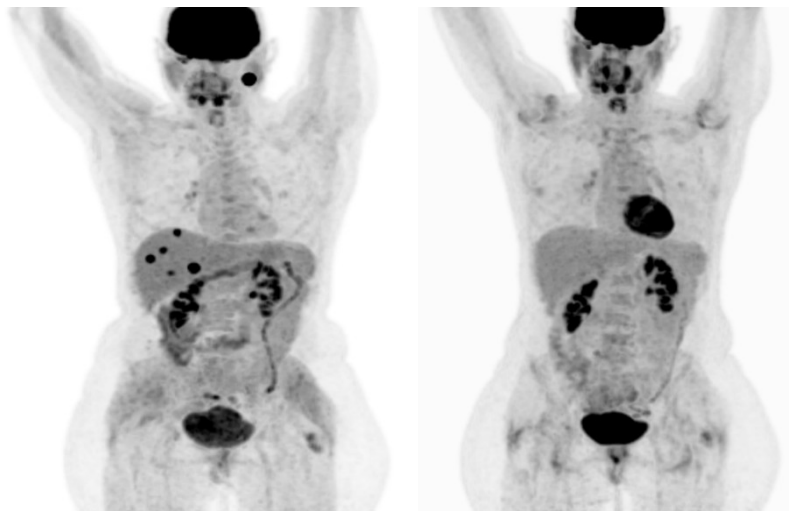
Obr. 1 Masivní generalizace nádoru do jater, plic mediastina (PET a PET/CT), regrese metastáz po 12 týdnech a kompletní remise po 24 měsících léčby



Kazuistika č. 2

56letá žena s nodulárním maligním melanomem kůže temene hlavy, pT4a, již vstupně s diseminací do uzliny retromandibulárně vlevo a jater, stadium IV, bez mutace onkogenu BRAF. První linie léčby s imunoterapií ipilimumabem musela být po 2 cyklech pro toxicitu ukončena (autoimunitní kolitida s průjmy 3. stupně). Po zaléčení kortikoidy a ústupu průjmů byla pro progresi v játrech indikována 2. linie léčby s anti-PD-1 protilátkou nivolumabem, s dobrou tolerancí a účinkem. Po 6 měsících byla dosažena kompletní remise, která trvá dosud (obr. 2).

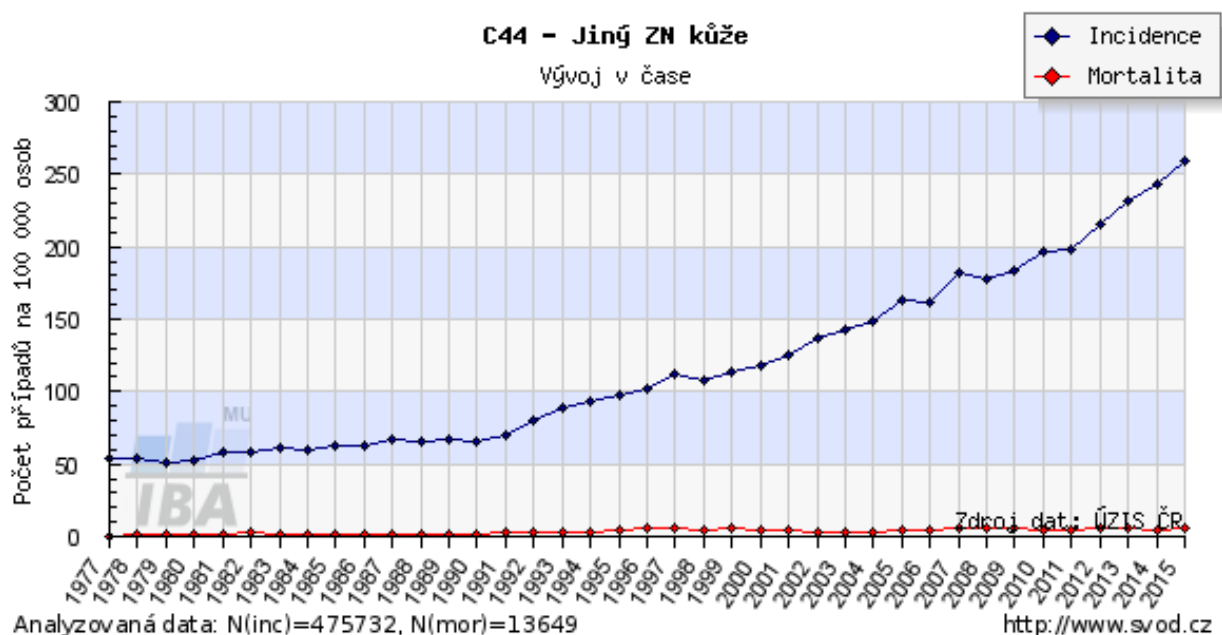
Obr. 2 Generalizace nádoru do jater a uzliny retromandibulárně vlevo (PET), kompletní regrese metastáz po 6 měsících léčby s nivolumabem, která trvá dosud.



Nemelanomové nádory kůže

Epidemiologie

Nemelanomové nádory kůže jsou heterogenní skupina onemocnění s různým biologickým chováním. Incidence nemelanomových kožních nádorů celosvětově roste, jde o nejčastější nádory vůbec. K nejčastějším kožním nádorům epitelového původu patří **bazocelulární a spinocelulární karcinom**.



Rizikové faktory

K základním rizikovým faktorům patří UV záření (chronická expozice), ionizující záření, chronická imunosuprese, chemické karcinogeny, genetické faktory (xeroderma pigmentosum). U spinaliomů také chronická jizevnatá onemocnění (vředy, píštěle) a HPV infekce (nádory v anogenitální oblasti).

Skríning a prevence

Preventivní prohlídky u praktických lékařů. Rizikovní jedinci by měli být pod dohledem dermatologů. Důležité je samovyšetřování a ochrana před UV zářením. Prevence nákazy HPV (očkování).

Klinický obraz

Bazaliomy často rostou ve formě uzlíků, po létech ulcerují (ulcus rodens). **Spinaliomy** mají zpočátku vzhled tuhého hrbolatého ložiska. Ložisko může ulcerovat nebo naopak růst ve formě exofytu. Na rozdíl od bazaliomů mají spinaliomy větší tendenci k lymfogenní diseminaci a při pokročilých stavech se šíří i hematogenně (např. do plic).

Diagnostika a staging

Základem je klinické a histologické vyšetření. U pokročilejších spinaliomů se vzhledem k riziku lymfogenní diseminace provádí UZ vyšetření spádových uzlin. U hodně pokročilých stavů je třeba vyloučit i vzdálenou diseminaci (UZ jater, RTG plic, případně CT vyšetření).

Obr. 1. Spinocelulární karcinom na dorzu ruky



Obr. 2. Spinocelulární karcinom na ušním boltci



Základní principy léčby dle klinických stadií

Základní metodou je chirurgická léčba. U málo pokročilých bazaliomů nevhodných k chirurgickému řešení (oblast hlavy, mnohočetné bazaliomy) lze použít kryoterapii s tekutým dusíkem nebo kurativní radioterapii. K méně častým metodám patří fotodynamická léčba. U lokálně pokročilých a metastatických bazaliomů s vyčerpanými možnostmi chirurgie i radioterapie je metodou volby cílená léčba – vismodegib (inhibice hyperaktivní Hedgehog signální dráhy). U spinaliomů v případě diseminace používáme paliativní systémovou chemoterapii (cisplatina, 5-fluorouracil, paklitaxel, ifosfamid, metotrexat).

Prognóza dle klinických stadií

Prognóza počátečních stadií bazaliomů a spinaliomů je výborná. Radikální excizí je v případě spinaliomů vyléčeno 90-95 % pacientů, v případě postižení spádových lymfatických uzlin je pravděpodobnost 5letého přežití cca 40-70 %, při vzdálené diseminaci je pravděpodobnost 5letého přežití do 10 %. Bazaliom metastazuje vzácně. Pacienta spíše ohrožuje lokálně destruktivním růstem, úmrtí je výjimečné.

Dispenzarizace (follow up)

Pacient by měl být pravidelně sledován kožním lékařem, případně onkologem. U spinaliomů je kromě vyšetření kůže důležité kontrolovat i spádové lymfatické uzliny, u vysoce rizikových pacientů pátrat po možné vzdálené diseminaci (RTG plic). Důležité je samovyšetřování a prevence (omezení expozice UV záření).

Sarkomy kostí a měkkých tkání

D. Adámková Krákorová, I. Kocáková

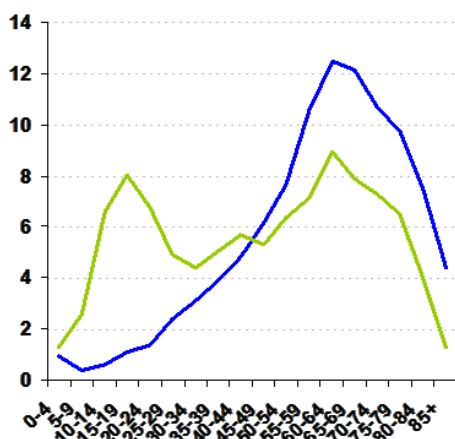
Nádory kostí

Největší skupinu nádorů v kostěném skeletu tvoří benigní kostní nádory následované metastatickým kostním postižením (tzv. sekundární kostní nádory). Primární nádory kostí (sarkomy) jsou poměrně vzácné a tvoří pouze 0,2-0,3 % všech zhoubných nádorů. Ročně bývá v ČR nově diagnostikováno do 100 případů kostních sarkomů. Klasifikační schéma dle WHO z roku 2013 popisuje více než 20 subtypů. Mezi nejčastější patří **osteogenní sarkom (OSA)**, **Ewingův sarkom (ES)** a **chondrosarkom (ChoSa)**. Vzácné jsou pak špatně diferencované kostní sarkomy, chordom, adamantinom a semimaligní obrovskobuněčný kostní nádor.

Epidemiologie, biologické chování

Osteosarkom je nejčastější kostní sarkom dětí a adolescentů. Postihuje nejvíce okolí kolene (distální femur, proximální tibie). Má několik histologických subtypů (např. vysoce maligní osteoblastický, chondroblastický, fibroblastický, teleangiektatický, dále periostální či nízké maligní parostální, centrální). Typické je časně hematogenní šíření podobně jako u **Ewingova sarkomu** (resp. nádorů rodiny Ewingova sarkomu, „ESFT“), který je s incidencí o něco vyšší typickým nádorem adolescentů či starších. ES častěji než OSA postihuje ploché kosti, pánev a osový skelet. Může být i v měkkých tkáních. Typická je translokace chromozomu 11/22. Nejčastějším sarkomem dospělého věku je **chondrosarkom**, postihuje končetiny i ploché kosti axiálního skeletu (pánev, lopatka), typickou je tvorba chrupavčité matrix.

Graf: Věková struktura (ČR 2006-2015), zeleně: sarkomy kostí, modře: sarkomy měkkých tkání, svíslá osa: podíl pacientů dle věkových kategorií, vodorovná osa: věk



Rizikové faktory

Jsou známy některé predisponující faktory, familiární genetické syndromy a stavy, které mohou hrát důležitou roli v etiopatogeneze sarkomů. Uvádí se vyšší výskyt OSA i ChoSa vzniklých na podkladě původně benigní kostní léze (Pagetova choroba, osteogenesis imperfecta, fibrózní dysplazie, kostní infarkt, aneurysmatická kostní cysta, neosifikující fibrom...) nebo po předchozí léčbě zářením (RT). Specifické genetické abnormality se vyskytují u pacientů s retinoblastomem (mutace Rb genu, výskyt OSA až 500x vyšší než v ostatní populaci). Li-Fraumeniho syndrom s sebou nese familiární mutaci p53. U ES spojitost s genetickou zátěží popsána nebyla.

Skríning a prevence

Speciální skríning neexistuje a prevence se neliší od obecných preventivních doporučení.

Klinický obraz

Nejčastěji bolest, intermitentní, většinou noční, lokalizovaná do hloubky, postupně se zhoršující. Později otok, zarudnutí a hmatná bolestivá rezistence, může být spojena s poruchou funkce končetiny. Prvním příznakem může být až patologická zlomenina nebo vzdálené metastázy. Pro **ES** jsou typické nespecifické klinické příznaky (teploty, leukocytóza, zvýšená sedimentace, nechutenství, úbytek na váze). **ChoSa** bývají dlouho klinicky němé (např. v oblasti pánve) a mohou tak dorůst enormních rozměrů.



Osteosarkom



Ewingův sarkom



Ewing-like sarkom



Chondrosarkom žeber

Diagnostika a staging

Zásadní je kvalitně odebraná anamnéza, klinické vyšetření, prostý RTG snímek doplněný MR/CT vyšetřením, scintigrafie skeletu, RTG hrudníku. Histologické ověření je preferováno cestou otevřené biopsie pro odběr dostatečného množství materiálu. Dle histologie pak doplnění CT hrudníku. Pro další léčbu a prognózu nemocného je zásadní, zda je nemoc iničiálně lokalizovaná či metastatická.



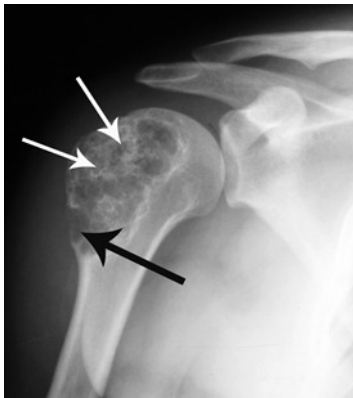
Osteosarkom



Ewingův sarkom



Ewingův sarkom s patologickou frakturou



Chondrosarkom



znovu chondrosarkom



Obrovskobuněčný kostní nádor

Základní principy léčby

Léčba všech kostních nádorů by měla být prováděna ve specializovaných centrech v režii zkušeného mezioborového týmu, kam by měl být odeslán každý pacient s dosud negativní onkologickou anamnézou, a to již na základě prostého RTG snímku (onkologický reflex, okulomotorický reflex).

Osteogenní sarkom – radikální chirurgický výkon je metodou volby lokalizovaných níže maligních OSA. Léčba chemosenzitivních vysoce maligních OSA je multimodální. Po neoadjuvantní chemoterapii (NCHT) dochází k léčbě lokální (chirurgické včetně resekce ev. metastáz) s následnou adjuvantní CHT. Mezi běžně užívaná cytostatika patří adriamycin, cisplatin a vysokodávkovaný methotrexat. Radikalita chirurgického výkonu je pro další osud pacienta zásadní. Obecně je preferováno provedení končetinu šetřícího výkonu. Při inoperabilním nálezu i po předchozí CHT je metodou lokální léčby paliativní ozáření.

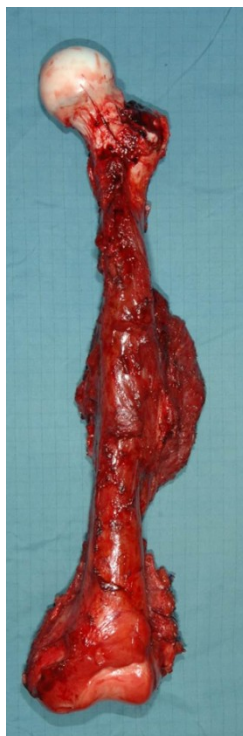
Ewingův sarkom je nádor vysoce chemo/radiosenzitivní, proto je iniciální záměr léčby vždy kurativní. Po kombinované NCHT (v EU vin kristin, etoposid, ifosfamid, adriamycin) následuje léčba lokální s preferencí léčby chirurgické nad RT. Odpověď na NCHT (měřená podle % nekróz) vykazuje korelaci s celkovým přežitím podobně jako u OSA. Po léčbě lokální následuje léčba konsolidační. Její charakter závisí na efektu předchozí léčby (samotné chemoterapie nebo v kombinaci s radioterapií).

Chondrosarkom je označován za chemo/radiorezistentní. Metodou volby je chirurgický výkon. Není-li možný, pak je možné provést paliativní RT nebo pouze symptomatickou paliativní léčbu. Prognóza metastatické nemoci je nadále extrémně nepříznivá.

Prognóza vysoce maligních OSA a ES se po zavedení multimodální léčby zlepšila. V zásadě je systémová léčba vedena dle stejných léčebných protokolů u dětí, adolescentů i dospělých. Za předpokladu zachování denzity systémové léčby mají dospělí pacienti obdobné léčebné výsledky jako je tomu u malých pacientů. U lokalizovaných forem nemoci se dožívá 5 let kolem 70-75 % nemocných. Výsledky léčby metastatické choroby jsou nadále tristní (3 roky přežívá 30 % pacientů). Extrémně nepříznivou prognózu mají pacienti s progresí v průběhu systémové léčby, časně po jejím ukončení a pacienti s kostními metastázami. Dlouhodobé přežití nízké maligních sarkomů po radikálním chirurgickém výkonu je příznivé. Sledování po léčbě je celoživotní, frekvence a rozsah vyšetření je dán typem nádoru i proběhlou léčbou.



1)



2)



3)

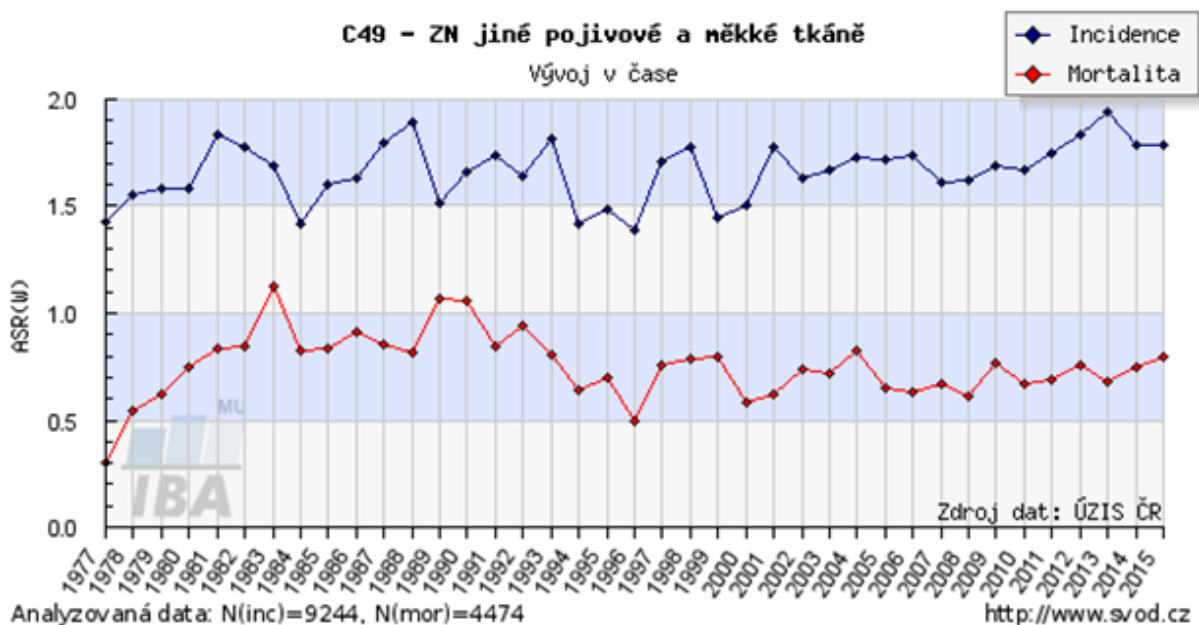
Obrázek č. 1: patologická zlomenina v terénu osteogenního sarkomu u 9letého chlapce, chybně provedená osteosyntéza s rizikem časně hematogenní diseminace, naprostá absence onkologického reflexu

Obrázky č. 2, 3: osteogenní sarkom makroskopicky a po adekvátním chirurgickém řešení

Sarkomy měkkých tkání

Epidemiologie

Sarkomy měkkých tkání (STS) jsou nádory vzácné - společně se sarkomy kostí tvoří asi 1 % všech nádorů. V letech 2011-2015 bylo v ČR průměrně ročně diagnostikováno 512 měkkotkáňových sarkomů (incidence 5/100 tis/ročně). Jde o heterogenní skupinu nádorů odvozených z mezenchymu, které se za normálních okolností diferencují ve svalovou nebo tukovou tkáň, vazivo, kost nebo chrupavku. Vyrůstají mohou kdekoli na těle a setkáváme se s nimi napříč všemi věkovými skupinami. Sarkomem typickým pro dětský věk je **rhabdomyosarkom (RMS)**. U pacientů dospělého věku dominují tzv. **non-rhabdomyosarkomy (NRSTS)**. Histopatologická klasifikace dle WHO z roku 2013 popisuje > 50 subjednotek. Každý subtyp představuje specifickou chorobu lišící se svým biologickým chováním i citlivostí k léčbě. Metastatické šíření je především hematogenní cestou.



C49 - ZN jiné pojivové a měkké tkáně - Incidence
věková struktura populace pacientů



Analyzovaná data: N=8256

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

Rizikové faktory

Většina sarkomů vzniká sporadicky. Podobně jako u kostních sarkomů jsou známé predisponující faktory, familiární genetické syndromy (NF1, p53 mutace, APC mutace...) a stavy (chronický lymfedém), které mohou hrát důležitou roli v etiopatogeneze sarkomů. Radiací indukované STS tvoří přibližně 2,5 % ze všech STS, ale pouze necelé 1 % pacientů ozářených pro primární nádor onemocní sekundárním STS.

Screening a prevence

Speciální screening neexistuje a prevence se neliší od obecných preventivních doporučení.

Klinický obraz

Nejčastějším příznakem je nebolestivé zduření. V 50 % jsou postiženy končetiny, ve 40 % trup a retroperitoneum, v 10 % oblast hlavy/krku. Častá je úrazová anamnéza, která může vést k podcenění příznaků a oddálení správné diagnózy. V lokalizaci hrudní/břišní bývá často prvním příznakem až tlak nádorové masy na okolní orgány.



Světlobuněčný sarkom



Pleimorfnní rhabdomyosarkom



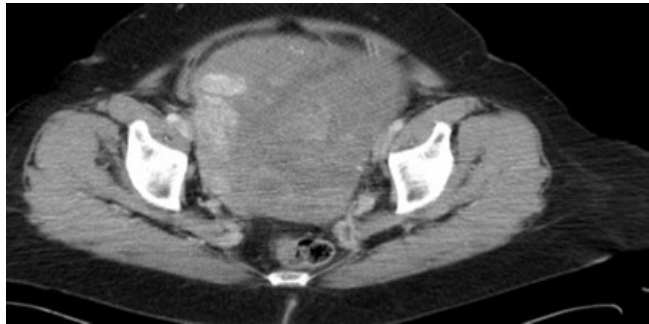
Kaposiho sarkom

Diagnostika a staging

Každá v hloubce uložená měkkotkáňová masa stejně jako rezistence > 5 cm (cca velikost golfového míčku!) uložená na periferii **by měla být považována za suspektní ze STS** a pacient by měl být odeslán na specializované pracoviště před jakoukoliv intervencí. Histologická verifikace otevřeně či biopsií by měla být provedena erudovaným lékařem. Samozřejmostí je vyhodnocení zkušeným patologem. V algoritmu zobrazovacích metod je metodou první volby ultrasonografie s upřesněním CT/MR. Výhodou CT oproti MR je zobrazení kalcifikací v nádoru a zobrazení změn přilehlého skeletu. Pozitronová emisní tomografie (PET) není standardním vyšetřovacím postupem, u nížce maligních nádorů může být dokonce falešně negativní. Po histologickém ověření je doplňován také radionuklidový kostní sken, CT hrudníku, UZ/CT břicha či CNS dle histologie. V rámci stagingu je hodnocen rozsah a grade nádoru, stav spádových uzlin a absence či přítomnost metastáz.



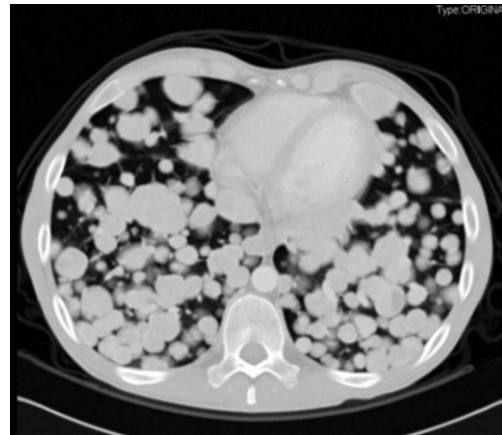
Leiomyosarkom jater



Dedif. liposarkom pánve



MTS plicní (limitované)

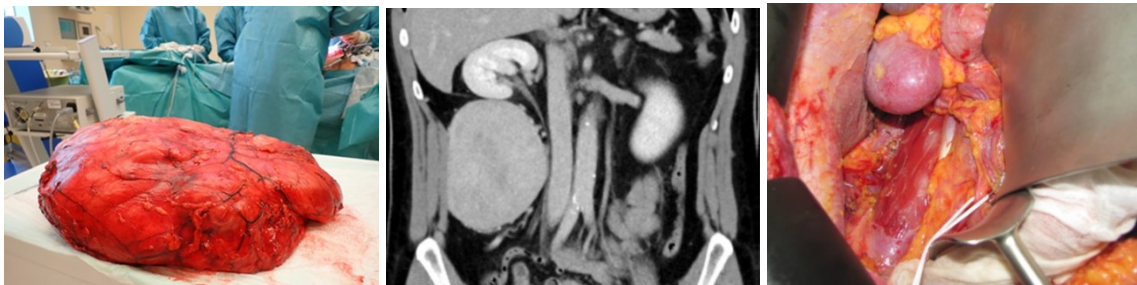


Časný plicní relaps s infaustní prognózou

Základní principy léčby

Léčebná strategie se liší podle typu sarkomu, je odlišná pro skupinu RMS a NRSTS. Léčba alveolárního a embryonálního RMS je vedena dle specifických léčebných protokolů. **Předem dobře naplánovaná chirurgická léčba** má jako jediná kurativní potenciál, zásadní je kvalita resekcí okrajů. **Léčba zářením** (RT) je nejčastěji indikována jako léčba adjuvantní s cílem

zlepšení lokální kontroly nádoru při zachování maximální funkčnosti postiženého orgánu (především u nízké diferencovaných, povrchově i hluboce uložených nádorů končetin nad 5 cm). Svoje místo má v léčbě paliativní (inoperabilita, recidivy). V současné době není podání **adjuvantní chemoterapie** standardně doporučováno u NRSTS dospělých pacientů. Výsledky studií prokázaly prodloužení bezpříznakového období, bez zásadní změny celkového přežití. Z léčby mohou profitovat pacienti s končetinovými sarkomy, grade III, s potenciální chemosenzitivitou (synoviální sarkom, leiomyosarkom, liposarkom), v dobrém celkovém stavu. Spektrum účinných látek pro léčbu sarkomů je omezené (**antracykliny, ifosfamid, pazopanib, dakarbazin, trabectedin, gemcitabin, docetaxel, eribulin, paklitaxel**). V léčbě nerezekabilního/metastatického postižení (plíce, skelet, játra, vzácněji uzliny) má podání systémové **chemoterapie paliativní** charakter a je metodou volby. Reálným cílem paliativní systémové léčby je uspokojivá kvalita života bez výrazného či pouze limitovaného efektu na celkové přežití. U starších polymorbidních pacientů s histologicky chemorezistentním typem nádoru je na místě i volba taktiky *watch and wait*. Podání předoperační CHT či RT při inoperabilním nádoru je v kompetenci zkušeného mezioborového týmu stejně jako možnosti paliativní léčby lokoregionální (lokoreg. perfúze, kombinace reiradiace s hypertermií apod.). Léčba gastrointestinálních stromálních tumorů se od ostatních subtypů STS liší.



Liposarkom břišní 8 kg

Solitární fibrózní tumor před a perioperačně

Prognóza

5leté přežití se u dospělých pacientů pohybuje kolem 60-65 %, u dětí kolem 75 % v závislosti na stupni biologické aktivity, velikosti, hloubce, lokalizaci a histologickém typu. Až 30 % pacientů se dočká lokální recidivy. 15-20 % pacientů má detekovány vzdálené metastázy v době stanovení diagnózy, u téměř 50 % nemocných dochází k rozvoji metastatické nemoci do 5 let od stanovení diagnózy. Medián přežití se pohybuje u generalizovaného onemocnění mezi 8-14 měsíci. Výjimku představují pacienti s výskytem limitovaného plicního postižení s možností radikální resekce, u kterých může být takto dosaženo i dlouhodobého přežívání bez známek onemocnění. Sledování se řídí podobnými principy jako u kostních sarkomů.

Kazuistika

33letý otec rodiny si všiml 12/2009 nebolestivého zduření velikosti švestky na boční straně penisu. Vyšetřován byl cestou krajského urologického pracoviště. Na CT/MR 4/2010 popsána tu infiltrace penisu v. s. vycházejícího z obl. uretry, 9 x 4,7 x 5 cm, infiltrace obou kavernózních těles.



4/2010



7/2011

Probatomí excise uzavřena jako malobuněčný neuroendokrinní tumor, tedy atypická histologie u mladého muže, navíc v nezvyklé lokalizaci. 2. čtení histologie nebylo provedeno. Na urologickém pracovišti indikován k mutilujícímu výkonu – 5/2010 provedena totální amputace penisu, orchiektomie vlevo, perineostomie. Histologicky včetně 2. čtení potvrzen extraskelální Ewingův sarkom, vysoce mitoticky aktivní, s perineurální propagací. Šlo o neradikální chirurgický výkon s pozitivními resekčními okraji v oblasti symfýzy. Na jiném pracovišti proveden restaging včetně doplnění fuzních genů. Pacient byl léčen modifikací léčebného protokolu Euro Ewing 99 chemo- i radioterapií, v kompletní remisi léčba ukončena 5/2011. 10/2013 byl zjištěn relaps plicní oboustranně. Následovala léčba systémová, hrudní chirurgický výkon s další CHT i velkoobjemovým ozářením plic. Dosaženo bylo 2. kompletní remise. Rok poté další relaps v mediastinu, operace, systémová léčba, stereotaktické ozáření. Pacient umírá na progredující onemocnění 5/2017, tedy 7 let po stanovení diagnózy. Kvalita života byla po celou dobu výrazně limitována následky úvodem provedeného mutilujícího výkonu. Pozorný čtenář, doufejme, nepřehlédne rezervy v iniciální diagnostice a léčbě tohoto mladého muže. Ewingův sarkom je nádor vysoce chemo-radiosenzitivní.

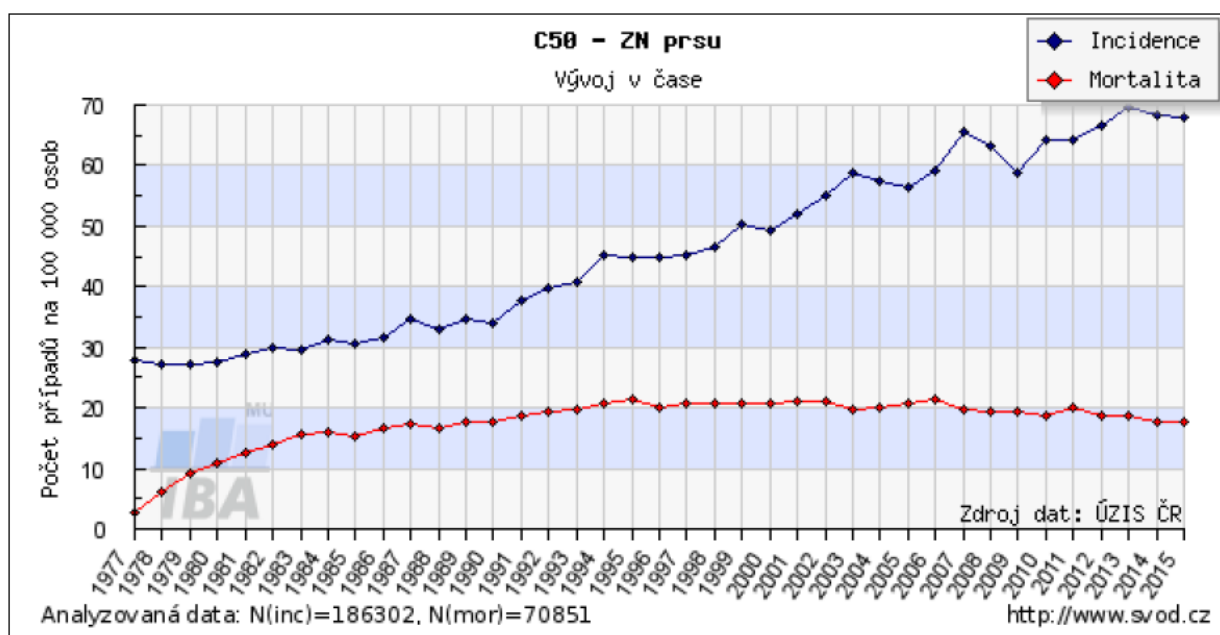
Karcinom prsu

K. Petráková

Epidemiologie

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen na celém světě. Incidence karcinomu prsu stoupá, zvláště ve vyspělých zemích západní Evropy a USA, zvyšuje se s věkem – nejčastěji postihuje ženy ve věku 50 až 75 let. Při stoupající incidenci v ČR mortalita stagnuje a za poslední roky dokonce klesá. Důsledkem je vyšší prevalence, tedy počet žijících žen s diagnózou karcinomu prsu, která je nejvyšší u solidních nádorů vůbec.

Na tomto příznivém faktu se podílí časná diagnostika a účinnější léčba časných ale i pokročilých stadií karcinomu prsu.



Etiologické faktory

Etiopatogeneze karcinomu prsu není zcela jasná. V dnešní době jsou však známy určité rizikové faktory, které zvyšují riziko vzniku této nemoci. Přibližně **5-10 %** karcinomů je podmíněno **geneticky**. Nejčastěji pozorované mutace jsou v oblasti genu **BRCA1 a BRCA2** a zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu až na 84 %. Riziko karcinomu prsu je zvýšené i u pacientek s pozitivní rodinnou anamnézou a to i bez průkazu výše uvedených genů. K dalším rizikovým faktorům patří předchozí léčba ionizujícím zářením (např. pacientky po léčbě Hodgkinova lymfomu), časný nástup menarché a pozdní nástup menopauzy (po 50.

roku života), premaligní změny v prsu, hormonální substituční léčba (hlavně kombinovaná substituce estrogen + gestagen), vyšší příjem alkoholu a nedostatek pohybu.

Klinické příznaky

Mezi alarmující příznaky řadíme změnu velikosti a tvaru prsu, retrakci bradavky nebo kůže, edém kůže (pomerančová kůže - peau d'orange), erytém kůže, asymetrii bradavek, ulceraci a ekzém bradavky (*Pagetova choroba*), výtok z bradavky, zejména s příměsí krve, bolest prsu, hmatnou resistenci v prsu, eventuálně v axile či v nadklíčku. Nepřímou známkou nádoru je někdy lymfedém končetiny, který může vzniknout v důsledku poškození axilárních uzlin nádorem.

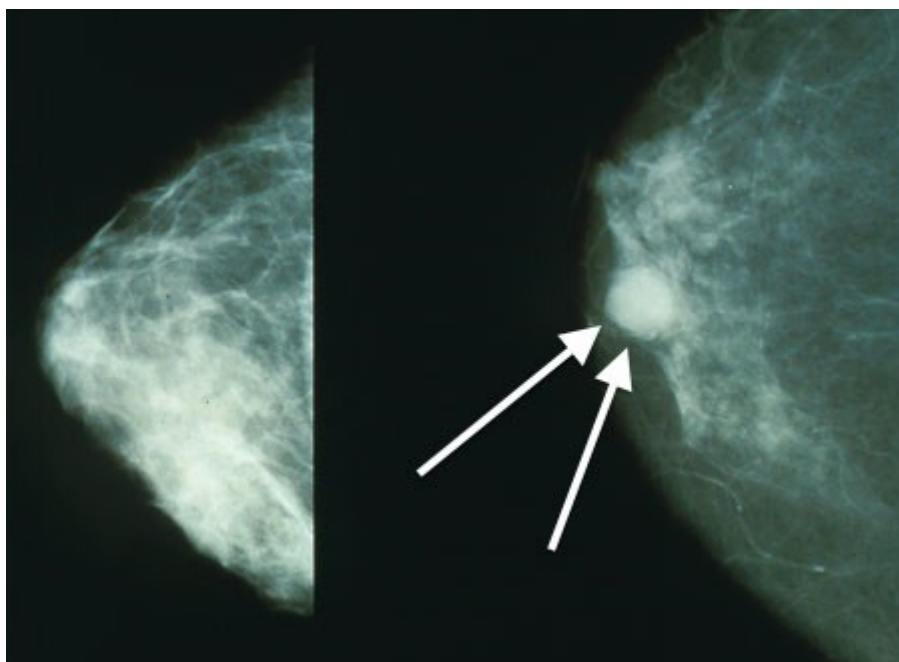
Obr. 1 Lokálně pokročilý nádor prsu s retrakcí bradavky a počínající inflamatorní reakcí kůže



Diagnostika a screening

Zobrazovací metody: Základním diagnostickým vyšetřením je mamografie (MG), která je při mamárním screeningu nezastupitelná. Mamografické vyšetření je doporučeno v rámci screeningu karcinomu prsu u žen od věku 45 let jednou za 2 roky. Její přínos se snižuje u žen s denzní žlázou (dense breast). Ultrazvukové vyšetření prsu je indikováno u žen mladých, těhotných a *kojících*, dále jako doplňující metoda k mamografickému vyšetření u denzní žlázy a při nejednoznačných nálezech. Magnetická rezonance (MR) je součástí rutinního vyšetření u žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. K vyloučení vzdálených metastáz v době diagnózy se zpravidla doplňuje UZ jater a RTG plic.

Obr. 2. Mamografický obraz nádoru prsu



Histologie: Každá podezřelá léze by měla být histologicky ověřena. K tomuto účelu slouží core cut biopsie, kterou se získá váleček tkáně k dalšímu vyšetření. Základními parametry sloužícími k rozhodování o další léčbě je stanovení typu karcinomu prsu, stupně diferenciacce (grading), vyšetření estrogenového receptoru (ER) a progesteronového receptoru (PR), intenzity proliferace a HER2.

Nádorové markery jako je karcinoembryonální antigen (CEA) a CA 15–3 nemají místo v primární diagnostice karcinomu prsu. Někdy slouží pro sledování dynamiky metastatického onemocnění.

Prevence

Primární prevence, t.j. předcházení karcinomu prsu redukcí rizikových faktorů, je výrazně omezená. Důležitá je životospráva - dostatek pohybu a dietní opatření. Je nutné zvažovat podávání hormonální substituční léčby, hlavně kombinované na delší dobu než 5 let. U žen s genetickou zátěží lze zvážit bilaterální profylaktickou mastektomii s okamžitou rekonstrukcí. Důležitou součástí je pravidelné samovyšetřování prsu pacientkami a další došetření lékařem v případě jakéhokoliv abnormálního nálezu.

Léčba

Léčba karcinomu prsu je téměř vždy multimodální v závislosti na TNM klasifikaci, tedy klinickém stadiu nemoci a na fenotypu nádoru. Obvykle se v různé míře používá všech léčebných modalit: operace a radioterapie jakožto metody lokoregionální a dále léčby

systemové, tj. chemoterapie, hormonoterapie a nově i léčby cílené (targeted therapy). K rozhodování o léčbě slouží prediktivní a prognostické faktory.

Hormonální léčba.

Mezi prediktivní faktory patří stanovení ER a PR, při jejich pozitivitě můžeme očekávat odpověď na hormonoterapii. Přibližně 75 % nádorů exprimuje hormonální receptory. Na receptory se vážou estrogeny a působí jako růstové faktory. Zabráněním vazby estrogenů na receptory nebo snížením hladin estrogenů tak můžeme ovlivnit růst nádoru.

Možnosti eliminace účinku estrogenů

Jedná se v principu o následující mechanismy:

Ablativní: odstranění či vyřazení z funkce žlázy produkující příslušný hormon, tj. ovaria (chirurgické odstranění ovarií nebo použití tzv. chemické kastrace - LH-RH analoga).

Kompetitivní: kompetice o vazebné místo na estrogenové receptory buňky (tamoxifen, fulvestrant).

Inhibiční: blokáda enzymu aromatázy, který je zodpovědný za biosyntézu estrogenů v tukové tkáni; je účinná pouze u postmenopauzálních pacientek, tedy v nepřítomnosti funkčních ovarií (inhibitory aromatázy – anastrozol, letrozol, exemestan).

Chemoterapie

Chemoterapie je indikována u agresivnějších nádorů vyššího gradu, s vyšší proliferací a s negativitou ER a PR.

Cílená léčba

Přibližně u **15 %** karcinomů prsu lze prokázat **amplifikaci HER2** genu. Tyto nádory jsou agresivnější a mají horší prognózu. V současné době je v klinické praxi dostupných několik léků, které ovlivňují přenos signálu cestou receptoru HER2. K nejvýznamnějším patří monoklonální protilátka proti HER2 **trastuzumab**, která zcela změnila prognózu tohoto onemocnění, dále pertuzumab, lapatinib a nově i tDM1 (T=trastuzumab, DM1= emtansine, silné cytostatikum navázané na trastuzumab).

Chirurgická léčba

Cílem chirurgické léčby je kompletní odstranění nádoru. Přistupuje se k ní tedy v případě, kdy byly u pacientky vyloučeny vzdálené metastázy. Dnes jsou upřednostňovány chirurgické výkony šetřící prs, jako je kvadrantektomie (odstranění příslušného kvadrantu prsu s nádorem) či lumpektomie (tumorektomie), což je pouhá extirpace nádoru s lemlem nepostížené tkáně. Alternativou k exenteraci axily je histologické vyšetření sentinelové uzliny (sentinel node biopsy, SNB). Jedná se o jednu uzlinu či skupinu uzlin, které jsou jako první postiženy

metastatickým procesem. Po radikální mastektomii může být indikována rekonstrukční operace prsu, a to buď vlastní tkáně (autologní) nebo pomocí cizího materiálu (aloplastická).

Koncepty léčby jednotlivých stadií

Čistě neinvazivní karcinom – carcinoma in situ – stadium 0

Obyčejně se jedná o náhodný nález při screeningovém vyšetření. Ačkoliv maligní buňky jsou jednoznačně přítomny, nedochází k infiltrativnímu růstu a nádor nemá schopnost metastazování. Častěji se jedná o invazivní duktální karcinom in situ (DCIS), u kterého je indikována exstirpace, méně často o invazivní lobulární karcinom in situ (LCIS), u kterého stačí zpravidla sledování.

Klinická stadia I, IIA, IIB

Základem léčby nádorů těchto klinických stadií je prs zachovávající operace, vždy následovaná adjuvantní radioterapií. V případě N0 je indikováno peroperační vyšetření SNB, v případě positivity lymfatických uzlin (min. N1) pak disekce axily s histologickým vyšetřením všech odebraných uzlin. Minimální požadavek je 10 odebraných a vyšetřených uzlin z I. a II. etáže axily. Neoadjuvantně je chemoterapie podávána pouze ve vybraných případech, tj. u nádorů větších rozměrů, kdy částečné zmenšení nálezu umožní vyhnout se ablaci celého prsu a provést prs zachovávající operaci.

Po operaci následuje u většiny patientek **adjuvantní** systémová léčba a radioterapie. Cílem adjuvantní léčby je eradikace mikrometastáz po chirurgickém odstranění nádoru. Důsledkem je výrazné snížení počtu recidiv, pravděpodobnosti pozdějšího metastazování a prodloužení přežití patientek. Indikace léčby je založena na prognostických faktorech, na základě kterých jsou patientky rozděleny do rizikových skupin. Vzhledem k tomu, že se jedná o kurativní léčbu, je důležité dodržet dávky a intervaly jednotlivých cytostatik i za cenu toxicity.

Adjuvantní chemoterapie je indikována u agresivnějších nádorů s vyšší proliferací a nižší pozitivitou ER. Nejčastěji jsou používány kombinace FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid), FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid), AC (doxorubicin, cyklofosfamid), CMF (cyklofosfamid, methotrexat, 5-fluorouracil), AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid, paclitaxel), FEC-docetaxel, TC (docetaxel, cyklofosfamid).

Klinická stadia IIIA a IIIB

Ve všech případech je indikována adjuvantní systémová léčba. Chemoterapie je standardem, hormonální léčba je vhodná u patientek s pozitivními hormonálními receptory. Při použití chemoterapie jsou nejčastěji používány kombinace FAC, FEC, AC, AC-T, TC. Podle klinických možností je možno aplikovat nejdříve neoadjuvantní systémovou léčbu s následnou operací, adjuvantní léčbou a radioterapií. U patientek, kterým nelze z nějakého důvodu podat systémovou léčbu, přistupujeme k operačnímu řešení a/nebo kurativní radioterapii.

Klinické stadium IV – metastatický karcinom prsu (MBC)

Pacientky s MBC jsou inkurabilní. Hlavním cílem léčby je prodloužení přežití za dobré kvality života. Neexistuje „zlatý standard“ léčby MBC. Při výběru léčebného postupu je potřeba zvažovat fenotyp nádoru, agresivitu onemocnění, věk pacientky a její komorbidity a přání pacientky. V zásadě preferujeme léčbu s minimálními nežádoucími účinky, abychom tak prodloužili co nejvíc aktivní fázi života pacientky.

U pacientek s ER pozitivním karcinomem prsu, kde lze předpokládat odpověď na hormonální léčbu, a kde se nejedná o rychle progredující agresivní onemocnění, je obecně doporučována hormonální léčba, která je dobře tolerovaná. Po selhání hormonální léčby potom přichází na řadu chemoterapie.

U pacientek s ER negativním karcinomem prsu lze v současné době použít k léčbě pouze chemoterapii (antracyklin, taxan, kapecitabin, eribulin, vinorelbin nebo gemcitabin v monoterapii nebo v kombinaci). Pacientky s prokázanou zvýšenou expresí HER2 proteinu by měly být léčeny kombinací chemoterapie (nejčastěji taxanem) s monoklonální protilátkou trastuzumabem a pertuzumabem a hned v první linii léčby.

Dispenzarizace (follow-up, sledování po léčbě)

Základním vyšetřením při sledování pacientek po léčbě karcinomu prsu je klinické vyšetření v intervalu 4-6 měsíců podle rizika relapsu. Mamografické vyšetření se provádí po 12 měsících. U pacientek léčených tamoxifenem se doporučuje gynekologické vyšetření jednou za rok (vyšší riziko endometriálního karcinomu). Jiná pravidelná vyšetření jako je UZ jater, RTG plic, nebo scintigrafie skeletu nejsou rutinně prováděna, což je v konsenzu s mezinárodními doporučeními.

Kazuistika

U 28leté ženy byl zjištěn nádor pravého prsu velikosti 3 cm a dle UZ i uzlina v podpaží, vzdálené metastázy nebyly prokázány (T2N1M0). Nádor byl histologicky verifikován jako ER a PR negativní, HER2 negativní, G3, s vyšší proliferací. Vzhledem k věku pacientky bylo indikováno genetické testování a byla prokázána mutace v genu BRCA1. Pacientka byla léčená neoadjuvantní systémovou chemoterapií. Po 4 cyklech AC a následně 4 cyklech docetaxelu nádor vymizel a podle přešetření pomocí zobrazovacích metod dosáhla pacientka kompletní remise. Před operací se pacientka vzhledem k mutaci BRCA1 a vysokému riziku druhostranného karcinomu prsu rozhodla pro bilaterální mastektomii s následnou autologní plastikou. Histologické vyšetření potvrdilo dosažení kompletní patologické remise, tedy úplné vymizení nádoru v prsu i uzlinách.

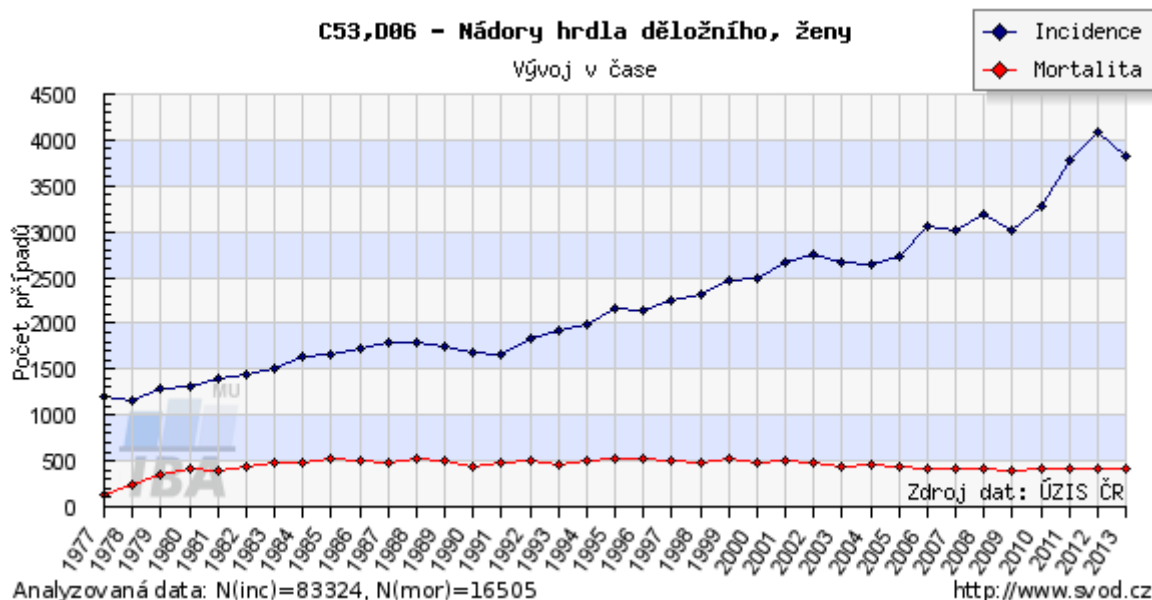
Gynekologické nádory

M. Zvaríková

Karcinom děložního čípku

Epidemiologie

Téměř 80 % karcinomů tvoří spinocelulární karcinomy, 15 – 20 % adenokarcinomy. Ostatní nádory jsou raritní a tvoří 1-2 % (clear cell, malobuněčné karcinomy, neuroendokrinní karcinomy, sarkomy, atd.). Nádory děložního čípku se vyvíjí z prekanceróz, které se označují jako **cervikální intraepitelové neoplázie (CIN) I – III**. Tyto prekancerózy dělíme na změny lehkého stupně (low grade, lehká dysplasie, CIN I), které ve většině případů organizmus ženy dokáže zlikvidovat sám a změny vysokého stupně (high grade, střední a těžké dysplasie CIN II, III a karcinoma in situ), ze kterých se může vyvinout invazivní karcinom.



Rizikové faktory

V etiologii tohoto onemocnění se za nejrizikovější faktor považuje perzistentní (přetrvávající) infekce rizikovým (onkogenním) typem humánního papilomaviru (**HPV** infekce). Nejčastějším způsobem přenosu tohoto viru je pohlavní styk. HPV viry se dělí na dvě základní skupiny. Skupinu nízkého rizika - LR HPV (typy 6 a 11) většinou vyvolávají tvorbu kondylomat, viry vysokého rizika - HR HPV neboli tzv. onkogenní viry (typy 16 a 18), které mají schopnost integrovat se do genomu a zahájit maligní transformaci - tedy vznik prekanceróz a následně rozvoj karcinomu. Za další rizikové faktory se považuje raný věk zahájení sexuálního života, promiskuita, multiparita, kouření, antikoncepce a poruchy imunitního systému (např. HIV, imunosuprese).

Skríning a prevence

Cílem skríníngu cervikálních karcinomů je detekce prekanceróz a tím snížení incidence karcinomu. Základní skríníngová metoda, cytologické vyšetření ze stěru z cervixu provedené při standardním gynekologickém vyšetření, je dnes doplňována v řadě zemí testováním stavu HPV. V rámci prevence byla zavedena vakcinace dívek ve věku 13 let. Na trhu jsou dnes 3 očkovací látky – SILGARD (typ 16,18, 6, 11), CERVARIX (typ 16 a 18) a GARDASIL 9 (typ 6,11,16,18,31,33,45,52,58) Nejvyšší efekt má vakcinace dívek před zahájením pohlavního života, kdy je prokázána téměř 100 % ochrana minimálně po dobu 10 let. Vakcíny zabrání infekci nejčastějšími typy onkogenních virů, bohužel však nechrání proti všem typům.

Klinický obraz

Časná stadia karcinomů jsou často asymptomatická. Varovnými příznaky jsou krvácení po pohlavním styku, krvácení mimo menstruační cyklus. Bolesti v podbřišku, zápachající výtok či symptomatologie ze vzdálených metastáz (ascites, fluidothorax, hematurie, rektorhagie) jsou příznaky pokročilých stádií.

Diagnostika a staging

Děložní hrdlo je snadno přístupné při gynekologickém vyšetření jak pohledem (aspekci), tak i vyšetřovacími metodami, které označujeme jako tzv. prebiptické metody (stěr onkologické cytologie, stěr na přítomnost onkogenních virů, kolposkopie). V případě podezřelých lézí musí být diagnóza invazivního karcinomu vždy potvrzena odběrem histologie – tzv. biopsií. Biopsii lze získat minibiopsií, cílenou excizí, kyretáží nebo konizací. V rámci stagingových vyšetření, které mají posoudit lokální rozsah nádoru, stav regionálních mízních uzlin a vyloučit ev. vzdálené metastatické postižení se provádí komplexní gynekologické vyšetření, expertní gynekologický ultrazvuk pánve a dutiny břišní nebo magnetická rezonance pánve a RTG skiagram hrudníku. V případě, že pomocí těchto vyšetřovacích metod nezískáme jednoznačnou informaci, je možné k upřesnění využít vyšetření jako uretrocystoskopie, rektokolonoskopie, intravenózní vylučovací urografie, CT, ev. PET, stanovení nádorových markerů dle histologického typu nádoru (SCC u dlaždicobuněčných nádorů, CA125 a CEA u adenokarcinomů).

Léčba

Podle klasifikačního systému FIGO rozdělujeme onemocnění do dvou skupin: časná stadia - FIGO IA-IIA a pokročilá stadia IIB – IVB. Hlavní léčebnou modalitou časných stadií je operační výkon. Operace je možno provádět laparotomicky, laparoskopicky a v posledních letech i roboticky. Pro nádory stadia IA1 (nádory s invazí do 3 mm) je dostatečným výkonem konizace. U ostatních časných stadií (stadia IA2, IB1, IB2) je indikována radikální hysterektomie se systematickou pánevní lymfadenektomií. V selektovaných případech lze pacientkám, které

ještě nerodily, nabídnout radikální trachelektomii – fertilitu zachovávající výkon s odstraněním celého děložního hrdla, kraniální části pochvy a parametrií.

Radioterapie

U nádorů děložního čípku je radioterapie vysoce efektivní metodou. U časných stadií je kurativní radioterapie indikována pouze v případě kontraindikace operačního výkonu, nebo v případě, že pacientka si sama operaci nepřeje. Naopak od stadia II B je pak radioterapie jedinou kurativní metodou. Všeobecně se využívá radioterapie samostatně nebo v konkomitanci s chemoterapií. U karcinomu děložního hrdla se využívá kombinace zevní RT (teleradioterapie) a brachyradioterapie. Přidání chemoterapie do konkomitance zlepšuje léčebné výsledky. Hlavním cytostatikem pro léčbu cervikálního karcinomu je cisplatina, která v případě konkomitantní léčby funguje jako radiosenzitizér.

U diseminovaného onemocnění (stadium IVB) nebo v případě rekurentního onemocnění je základní modalitou **chemoterapie**. Pacientky můžeme léčit monoterapií nebo kombinovaným režimem. Základním cytostatikem je cisplatina, která se v monoterapii považuje za nejúčinnější cytostatikum. Dalšími účinnými cytostatiky jsou paklitaxel, topotekan, ifosfamid a karboplatina. Z cílené biologické terapie lze v současné době pacientkám podat v kombinaci s chemoterapií monoklonální protilátku proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) bevacizumab.

Prognóza je závislá na stádiu onemocnění. Nádory omezené na děložní hrdlo vyléčíme ve více než 90 % případů, u pokročilejších stadií procento vyléčení klesá: ve II. stádiu 65-80 %, ve III. stádiu 35-45 %, ve IV. stádiu 5 %.

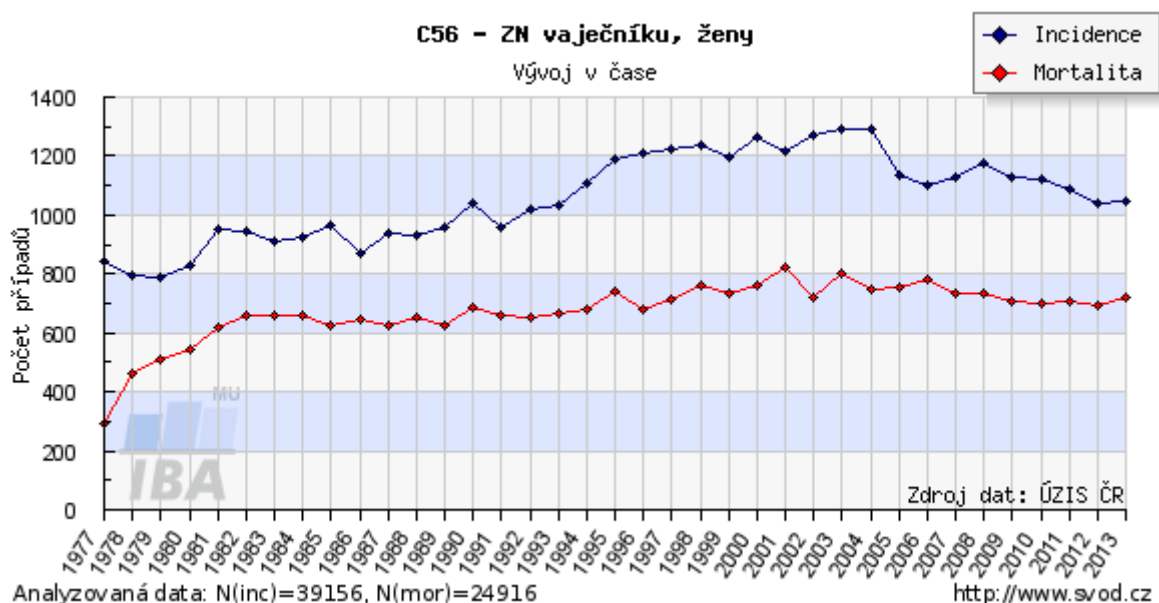
Dispenzarizace v našich podmínkách probíhají první 2 roky po 3 měsících, ve 3. až 5. roce po 6 měsících a od 6. roku 1x ročně. V rámci vyšetření se provádí kompletní gynekologické vyšetření, odběry krevního obrazu a biochemie a odběry nádorových markerů v případě, že byly při stanovení diagnózy zvýšené.

Karcinom vaječníku

Epidemiologie

Tato diagnóza je hlavní příčinou úmrtí na gynekologickou malignitu. Incidence ovariálního karcinomu stoupá s věkem a nejvyšší prevalence je mezi 6. a 7. dekádou života ženy. Zhoubné novotvary vaječníků představují velmi heterogenní skupinu chorob. Nádor může vzniknout z jakéhokoliv typu buněk, které jsou přítomny v ovariální tkáni. **Epiteliální** nádory jsou odvozeny z epitelu povrchu ovaria a tvoří téměř 90 % maligních nádorů ovarii. Méně

častými typy nádorů jsou **germinální** ovariální karcinomy a nádory z buněk ovariálního stromatu, které naopak postihují mladší ženy a dívky. Ostatní typy maligních nádorů se vyskytují vzácně. Maligní epiteliální nádory ovária dále členíme na karcinomy serózní, endometroidní, mucinózní, clear cell, Brennerův tumor a karcinomy nediferencované a smíšené. V souvislosti s výzkumem patogeneze a genetických alterací je v současné době obecně přijímáno dělení epiteliálních ovariálních karcinomů do 2 skupin. **Typ I** zahrnuje low grade serózní a endometroidní karcinom, mucinózní karcinom, Brennerův tumor a clear cell karcinomy. Jsou charakterizovány postupným vývojem od premaligních lézí v low grade tumory a jejich typickým znakem je aktivace signalizačních drah zahrnující protoonkogeny KRAS a BRAF. Jejich proliferace je pomalejší a 5 leté přežití se udává kolem 55 %. **Typ II** reprezentují nádory z mnohem horší prognózou. Naprostou většinu nádorů typu II tvoří high - grade serózní ovariální karcinom, dále pak nediferencované karcinomy, high-grade endometroidní karcinomy a karcinosarkomy. Mezi obecné molekulární charakteristiky high - grade ovariálního karcinomu patří: 1. přítomnost vysoké genetické nestability, 2. častý výskyt mutace genu TP53 a 3. velmi nízká frekvence mutací v genech KRAS a BRAF



Rizikové faktory

K rizikovým faktorům vzniku karcinomu ovaria patří stavy spojené s vysokým počtem ovulací (časné menarché, pozdní menopauza, nuliparita). K dalším rizikovým faktorům patří věk, rasa, hormonální terapie sterility, hormonální substituční terapie a zánětlivé procesy v malé pánvi (endometrióza, syndrom polycystických ovárií, opakované či chronické salpingitidy). Výše uvedené rizikové faktory se týkají vzniku sporadického karcinomu vaječníku. 10-15 % karcinomu ovaria vzniká na podkladě vrozených mutací genů BRCA1 a BRCA2. V rámci klinické manifestace rozlišujeme 3 formy: 1. syndrom karcinomu prsu a ovaria, 2. "site specific" ovariální karcinom a 3. hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (hereditary non-

polyposis colorectal cancer – HNPCC), tzv. Lynchův syndrom. První dvě formy jsou charakterizovány mutacemi ve výše uvedených BRCA 1 a BRCA 2 genech, HNPCC je spojen s vrozenou mutací genů tzv. mismatch repair systému (MMR). Celoživotní riziko vzniku karcinomu ovaria pro nosičky BRCA genů se pohybuje kolem 20-40 % a je přibližně 10- 20 x vyšší než u běžné populace.

Klinické příznaky

S ohledem na lokalizaci a biologii ovariálních nádorů je diagnostika včasných stádií obtížná. Pacientky v nízkých stádiích jsou často asymptomatické. Malé procento nádorů bývá objeveno náhodně v rámci gynekologických kontrol, dále při břišních operacích prováděných pro jiné onemocnění nebo z důvodu akutně vzniklé komplikace – krvácení, torze nebo infekce. U pokročilejších nádorů nastupují neurčité příznaky jako pocit dyskomfortu v dutině břišní, pobolívání břicha či pánve, nebo nadýmání a pálení žáhy. Teprve značně pokročilé onemocnění má charakteristické příznaky: zvětšování objemu břicha při tvorbě ascitu, hmatná intraabdominální rezistence, nauzea, zvracení, dechové potíže při fluidothoraxu.

Skríning

Doposud se u ovariálního karcinomu žádná screeningová metoda neprokázala jako efektivní. Omezené možnosti časně detekce jsou příčinou vysokého procenta pokročilých forem onemocnění (až 70 %) a s tím souvisejících nepříznivých léčebných výsledků.

Diagnostika

K základním vyšetřením při podezření na ovariální karcinom patří anamnéza, komplexní gynekologické vyšetření, základní hematologické a biochemické vyšetření, nádorový marker CA 125, RTG snímek plic, ultrasonografické vyšetření dutiny břišní. Diagnózu je možné při nejasnostech upřesnit CT vyšetřením dutiny břišní, MR, pozitronovou emisní tomografií, cystoskopií, intravenózní urografií, rektoskopií, kolonoskopií.

Chirurgická léčba

Chirurgický výkon je hlavní léčebnou modalitou u časných a většiny pokročilých stádií nádorů ovaria. Operační výkon by měl obsahovat odsátí ascitu, hysterectomii s bilaterální adnexektomií, omentektomii, apendektomii, laváž peritoneální dutiny, biopsii peritonea a systematickou pánevní a paraaortální lymfadenektomii. U pokročilých stádií se provádí cytoredukční operace (tzv. debulking) se snahou o dosažení tzv. optimálního pooperačního rezidua. Za optimální cytoredukční výkon se považuje odstranění všech makroskopických nádorových ložisek i za cenu vícečetných resekcí výkonů na střevě, strippingu nebo parciální resekcí bránice, rozsáhlých peritonektomií, splenektomie, cholecystektomie, parciální resekcí jater či pankreatu. Velikost ponechaného rezidua po operaci je jedním

z nejdůležitějších prognostických faktorů, jenž výrazně ovlivňuje dobu do progresu a celkové přežití pacientky. Alternativním postupem u velmi pokročilých onemocnění je využití neoadjuvantní chemoterapie. Tento postup je indikován u pacientek ve špatném celkovém stavu, u kterých není rozsáhlý operační výkon možný a u velmi pokročilých stadií, u kterých je malá pravděpodobnost dosažení optimálního cytoredukčního výkonu. V případě dosažení léčebné odpovědi se po 3 nebo 4 cyklech chemoterapie provádí operace (tzv. IDS – interval debulking surgery), po které pak následují další cykly pooperační chemoterapie.

Chemoterapie

Většina pacientek po chirurgickém výkonu absolvuje pooperační chemoterapii. Samotná observace je doporučena pro stadia Ia a Ib a nádory grade 1-2. U vyšších klinických stadií se pooperačně aplikuje adjuvantní chemoterapie. **Platinové deriváty** (cisplatina a karboplatina) a **taxany** (paklitaxel a docetaxel) patří k nejúčinnějším cytostatikům, které se používají v léčbě karcinomu ovaria. Kromě intravenózní chemoterapie lze mladším pacientkám klinického stadia III s pooperačním reziduem menším než 1 cm nabídnout kombinovanou intraperitoneální a intravenózní chemoterapii. Z cílené (biologické) terapie je možno u pacientek, které mají pooperačně přítomné makroskopické residuum nebo mají metastatické onemocnění podat kombinaci chemoterapie s bevacizumabem.

Léčba recidiv

V případě progresu onemocnění ještě v průběhu aplikace chemoterapie mluvíme o „platina refrakterním“ onemocnění - jakákoliv další terapie je neúčinná a pacientkám by měla být nabídnuta symptomatická terapie. Je-li po aplikaci chemoterapie dosaženo kompletní remise a k prvnímu relapsu onemocnění dochází do 6 měsíců od ukončení chemoterapie, tak se jedná o tzv. „platina rezistentní onemocnění“. Tyto pacientky je možné léčit jiným než platinovým cytostatikem (např. topotekan, lipozomální doxorubicin, gemcitabin, paklitaxel, vepesid). V současné době je schválená v této indikaci (u platina rezistentního onemocnění) i kombinace cytostatika paklitaxel s monoklonální protilátkou bevacizumab. O „platina senzitivním“ onemocnění hovoříme tehdy, když po dosažení kompletní remise dojde k recidivě onemocnění po více než 6 měsících. V tomto případě léčíme pacientky přednostně opět platinovým derivátem v kombinaci nebo v monoterapii.

Nejnovější skupinou léků, které jsou využívány v terapii karcinomu ovaria jsou PARP inhibitory. Jsou určeny k terapii karcinomu ovaria, který vznikl na podkladě genetické nebo somatické mutace v BRCA1/2 genech. V našich podmínkách je schváleným preparátem olaparib.

Radioterapie: je u nádoru vaječníků pouze paliativní léčebnou metodou s analgetickým nebo hemostyptickým záměrem.

Hormonoterapie: se používá při léčbě některých typů nádoru ovaria (např. low grade serózních karcinomů) nebo u pacientek s vyčerpanou možností chemoterapie. Vliv této léčby na délku přežití je ale velmi malý.

Prognóza

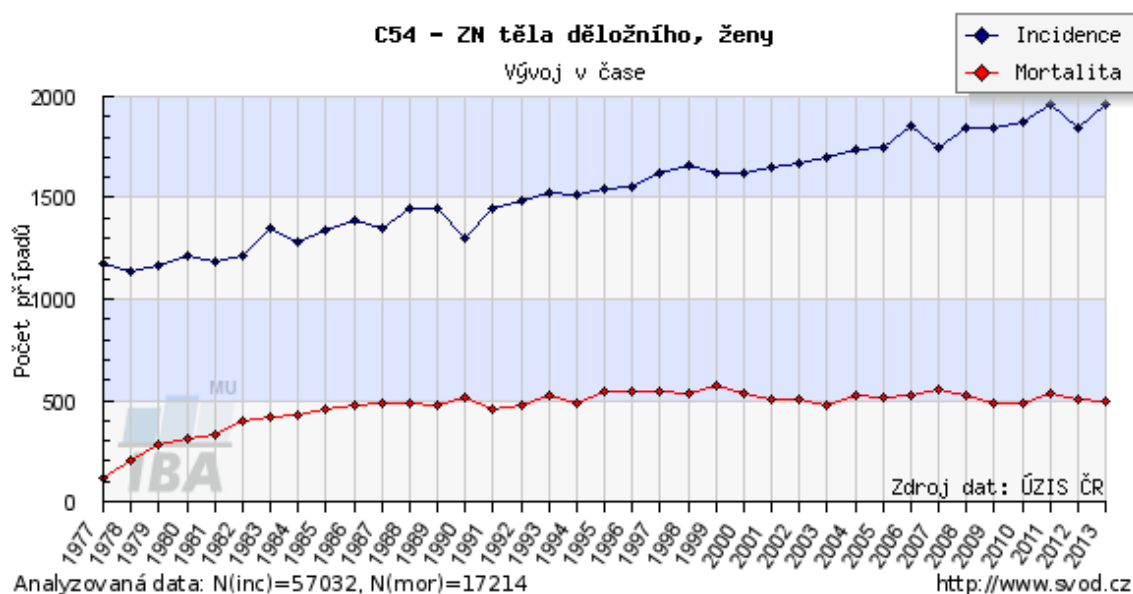
Prognóza ovariálního karcinomu závisí na řadě faktorů. Za nejdůležitější jsou považovány stadium onemocnění, histologický typ nádoru, grade, věk, celkový stav, radikalita primární operace a velikost ponechaného rezidua. Pacientky v I. klinickém stadiu dosahují 5letého přežití v 70-80 %, pacientky ve II. klinickém stadiu v 60 %, ve III. klinickém stadiu ve 23 % a ve IV. klinickém stadiu v méně než 10 % případů.

Dispenzarizace

V našich podmínkách probíhají kontroly první 2 roky po 3 měsících, ve 3. až 5. roce po 6 měsících a od 6. roku 1x ročně. V rámci vyšetření se provádí kompletní gynekologické vyšetření, odběr nádorového markeru Ca 125, event. RTG plic či UZ břicha.

Nádory těla děložního

Nádory děložního těla jsou nejčastějšími nádory ženských reprodukčních orgánů - tvoří přes 40 % všech gynekologických zhoubných nádorů. Incidence narůstá po 50 roku věku. Podle výchozí tkáně dělíme nádory těla děložního na **epitelové** (endometroidní, mucinózní, clear cell, serózní, atd.), **mezenchymální** (endometriální stromální sarkom, leiomyosarkom, atd.), **smíšené** (karcinosarkom) a **lymfoidní**. Nejčastější maligní nádory děložního těla jsou nádory endometria, které vznikají ze žlázových buněk endometria.



Rizikové faktory

Většina rizikových faktorů, které se podílí na vzniku karcinomu endometria, souvisí s absolutním nebo relativním nadbytkem estrogenu: časný nástup menses, pozdní menopauza, nuliparita, obezita (estrogeny z tukové tkáně), užívání hormonálních preparátů, kde je hlavní složkou estrogen, syndrom polycystických ovárií, hyperplázie endometria (prekanceróza). Vyšší riziko rozvoje nádoru nacházíme také u hereditárního Lynchova syndromu (HNPCC – hereditární nonpolypózní kolorektální karcinom).

Klinické příznaky

Nejčastějším příznakem je abnormální (postmenopauzální) krvácení různé intenzity - od slabého špinění až po silné krvácení. Dále se může objevit hnisavý nebo krvavý výtok, bolesti v podbřišku. Nádor se ale také může projevit až vzdálenými metastázami.

Skríning a prevence

Neexistuje žádná efektivní screeningová metoda. V rámci prevence jsou nutné pravidelné gynekologické kontroly včetně transvaginálního UZ.

Diagnostika

Při podezření na nádor děložního těla je důležitá anamnéza, kompletní gynekologické vyšetření včetně sonografie. K definitivnímu stanovení diagnózy je třeba histologické vyšetření nádorové tkáně buď cestou tzv. separované abraze, nebo hysteroskopie. Cílem dalších vyšetření je stanovit rozsah onemocnění. Mezi stagingová vyšetření patří: CT břicha a pánve, RTG srdce + plic a v některých případech cystoskopie a rektoskopie.

Chirurgická léčba

Je dominantní léčebnou modalitou. Nejčastěji se operace provádí laparotomicky, časná stadia je možno operovat i laparoskopicky. Nově se v indikovaných případech používá i robotická chirurgie. Základním výkonem je extrafasciální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, laváž dutiny břišní a excize všech suspektních lézí v rozsahu peritoneální dutiny. Součástí operace může být i odstranění svodných lymfatických uzlin. Lymfadenektomie je indikována u tzv. high risk nádorů: endometroidní karcinom grade 3 a ostatní histologické typy a při prorůstání nádoru přes 50 % myometria.

Radioterapie

Radioterapii lze zvážit jako adjuvantní léčbu po primární operaci u časných stadií (I a II) v případě přítomnosti rizikových faktorů - lymfangioinvaze, vysoký grade nádoru a hloubka invaze do myometria více než 50 %. Pooperačně lze použít u těchto stadií buď pouze samostatnou brachyradioterapii nebo kombinaci brachyradioterapie a teleradioterapie. Pacientky pokročilejších stadií (III-IV) se mohou léčit samotnou chemoterapií nebo radioterapií

event. kombinací obou modalit. Cílem kombinované léčby je jednak lokální kontrola nemoci radioterapií a současně snížení rizika rozvoje vzdálených metastáz podáním chemoterapie.

Chemoterapie

Chemoterapii používáme jednak pro lokálně pokročilá stadia a pro metastatické či rekurentní onemocnění. Za neúčinnější se v současnosti považují deriváty platiny (cisplatina, karboplatina), taxany (paklitaxel, docetaxel) a antracykliny.

Hormonoterapie

U low grade endometroidních karcinomů (grade 1,2) s pozitivními estrogenovými a progesteronovými receptory je další možnou léčebnou modalitou hormonoterapie (gestageny, tamoxifen a výjimečně inhibitory aromatáz).

Prognóza

Prognóza závisí na klinickém stádiu nádoru, histologickém typu nádoru a věku pacientky. Pacientky v I. klinickém stádiu dosahují 5letého přežití v 85 %, pacientky ve II. klinickém stádiu v 70 %, ve III. klinickém stádiu ve 49 % a ve IV. klinickém stádiu pouze v 19 %.

Dispenzarizace

V našich podmínkách probíhají kontroly první 2 roky po 3 měsících, ve 3. až 5. roce po 6 měsících a od 6. roku 1x ročně. V rámci vyšetření se provádí kompletní gynekologické vyšetření, stěr na cytologii a v případě klinické symptomatologie UZ vyšetření břicha a RTG plic či další metody sloužící k došetření klinických potíží.

Nádory penisu a varlat

R. Lakomý, A. Poprach, T. Kazda

Nádory penisu

Epidemiologie

Nádory penisu jsou v Evropě vzácnější diagnózou, časté jsou v Africe, Asii a Jižní Americe. Incidence v ČR pomalu roste, v roce 2015 byla 2,43/100 000 mužů, mortalita 0,73/100 000 mužů/rok.

Rizikové faktory

K nejčastějším rizikovým faktorům patří fimóza a špatná hygiena (retence smegmatu s kancerogeny). Stále významnějším faktorem se stává infekce lidskými papilomaviry (HPV 16,18, 33). Vyšší incidence byla popsána u mužů pracujících s azbestem.

Skríning a prevence

Skríningová vyšetření se neprovádí. Důležitá je edukace, hygiena a časná diagnóza. Možné je preventivní očkování mužů proti HPV infekci. Protektivní charakter má obřízka v raném dětském věku.

Klinický obraz

Nádorové onemocnění často začíná jako červená léze, která následně ulceruje a secernuje nebo roste exofyticky. Nádorové buňky se v úvodu šíří lymfatickými cestami do uzlin (před symfýzou, třísla, pánev), v pokročilejší fázi onemocnění hematogenní cestou do jater, plic a do kostí.

Diagnostika a staging

K potvrzení diagnózy je nutná probatorní excize a histologické vyšetření (**spinocelulární karcinom**). Následně provádíme stagingová vyšetření s cílem zjistit rozsah onemocnění (lokální nález – operabilita, přítomnost vzdálených metastáz). Používáme standardní metody (RTG plic, UZ břicha a třísel, CT, PET/CT, případně MR vyšetření, scintigrafie skeletu).

Základní principy léčby dle klinických stadií

U I. klinického stadia je snaha zachovat orgán, zvláště u mladých a sexuálně aktivních mužů. Preferovány jsou metody jako radioterapie (zevní radioterapie, brachyradioterapie), chirurgická excize, laserová terapie, kryoterapie či lokální chemoterapie (5-fluorouracil v masti). U II. stadia provádíme parciální nebo radikální amputaci penisu (obr. 1 a 2). U nemocných ve III.

stadiu a s velmi pokročilými nálezy provádíme tzv. emaskulinizaci (perineální uretrotomie, radikální amputace penisu, odstranění varlat se skrotem). Při postižení spádových uzlin zvažujeme pooperační (adjuvantní) radioterapii. U inoperabilních stavů a při generalizaci onemocnění (stadium IV) je veškerý postup nekurativní. Je možné zvážit paliativní radioterapii a systémovou chemoterapii (monoterapie, kombinované režimy). Z cytostatik se používají cisplatina, 5-fluorouracil, metotrexat, bleomycin, vinkristin, paklitaxel. Důležité je zajištění derivace moči, kontrola bolesti, léčba infekce a dalších přidružených potíží.

Prognóza dle klinických stadií

Prognóza je závislá na velikosti nádoru, hloubce infiltrace a především na počtu postižených regionálních lymfatických uzlin. Třileté přežití u stadia I-II je 93 %, u stadia IIIA 48%, ve stadiu IIIB nebo IV pak 0 %.

Dispenzarizace (follow up)

Dispenzarizace probíhá cestou urologa, případně onkologa. Cílem je především časný záchyt řešitelné lokoregionální recidivy.

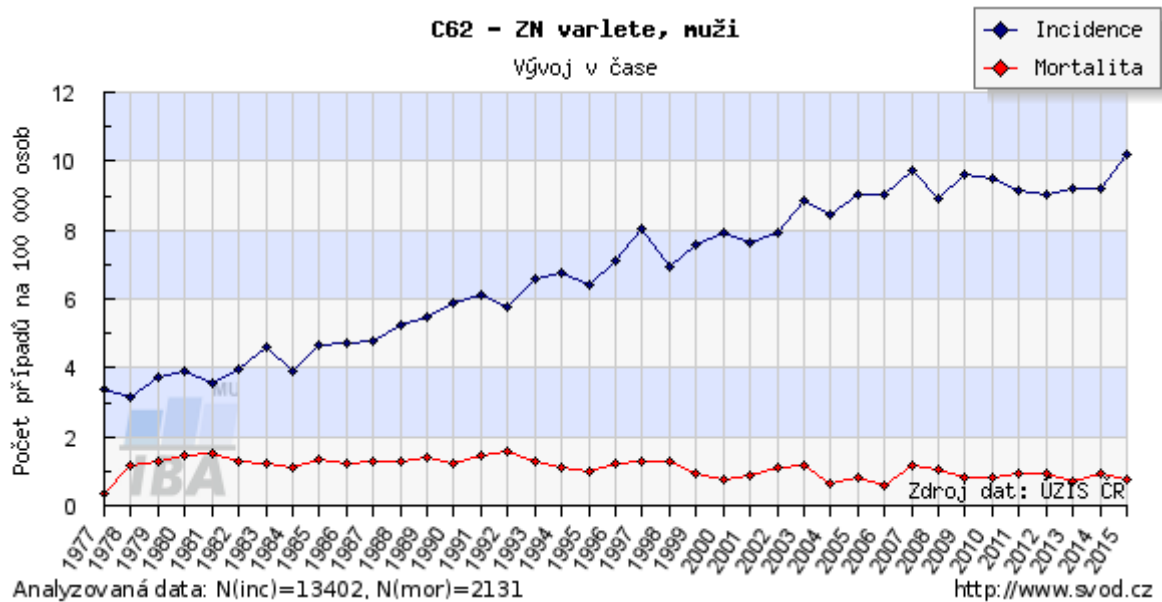
Obr. č. 1 a 2 – Karcinom glans penis a předkožky před parciální amputací



Nádory varlat

Epidemiologie

Zhoubné nádory varlat představují cca 1-2 % všech malignit u mužů. Postihují především mladé muže mezi 20.- 45. rokem života, bílé rasy, v rozvinutých zemích (Severní Amerika a Evropa). Přibližně 90-95 % testikulárních nádorů pochází z transformované zárodečné buňky (**germinální nádory**), které dělíme na **seminomy** a **neseminomy (embryonální karcinom, choriokarcinom, yolk sack tumor, teratom, teratokarcinom)**. Méně často vycházejí nádory ze **stromatu zárodečných pruhů** (Leydigovy, Sertoliho bb.) - 5 %, vzácněji jde o lymfomy a hemoblastózy. Incidence je v ČR v posledních letech stacionární.



Rizikové faktory

Největším rizikovým faktorem je kryptorchismus a familiární výskyt. Mezi další faktory se uvádí vrozené anomálie urogenitálního traktu, perinatální faktory, skrotální trauma, virové infekce, dietetické faktory – kouření, alkohol, chemické látky – polychlorované bifenyly, pesticidy, ftaláty, těžké kovy.

Skríning a prevence

Skríning nádorů varlat neprobíhá. Důležitá je osvěta na školách a edukace o samovyšetřování. Stran primární prevence má význam orchidopexie retinovaného varlete v raném věku (do 2 let) a zdravý životní styl.

Klinický obraz

V úvodu onemocnění lze pozorovat změnu velikosti, tvaru či konzistence varlete. Může se objevovat pocit tlaku ve varleti, tíhy v šourku. U pokročilejších nádorů lze očekávat potíže z metastáz - bolesti v zádech při postižení uzlin retroperitonea, dušnost a kašel při postižení plic, neurologická symptomatologie u postižení mozku. U hormonálně aktivních nádorů dochází ke zduření a citlivosti prsních žláz.

Diagnostika a staging

Základem je klinické vyšetření, UZ vyšetření varlat a odběr nádorových markerů (alfa-fetoprotein - AFP, beta-podjednotka lidského choriogonadotropinu – β HCG, laktátdehydrogenáza – LDH). Definitivní diagnóza je potvrzena histologickým vyšetřením po provedené orchiektomii. K hlavním stagingovým metodám patří CT plic, břicha a pánve. Před započítím léčby doporučujeme odběr a kryoprezervaci spermatu.

Základní principy léčby dle klinických stadií

Základním léčebným výkonem je radikální inguinální orchiektomie. Další postup je pak určen histologickou diagnózou a klinickým stadiem. V případě klinického stadia IA a IB u seminomů se dnes rozhodujeme podle rizikových faktorů (invaze do rete testis, velikost nádoru > 4 cm) mezi pečlivým sledováním (surveillance) a adjuvantní chemoterapií s karboplatinou (1-2 cykly). V případě ne seminomů volíme mezi surveillance a adjuvantní chemoterapií režimem BEP - bleomycin, etoposid, cisplatina (1-2 cykly). Za hlavní rizikový faktor je zde považována angioinvaze. U II. a III. klinického stadia je metodou volby kurativní chemoterapie režimem BEP (3-4 cykly). V případě rezidua po chemoterapii u seminomu můžeme u PET negativních nálezů zvolit sledování. Reziduum u ne seminomu vždy chirurgicky odstraňujeme. V případě inoperabilního nebo viabilního rezidua nebo relapsu volíme záchrannou („salvage“) chemoterapii režimem VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatina) nebo TIP (paklitaxel, ifosfamid, cisplatina). Pokud i přesto nedosáhneme vyléčení, tak má další systémová chemoterapie jen paliativní charakter (režimy s taxany, gemcitabinem, oxaliplatinou). S paliativním záměrem lze použít také radioterapii (metastázy uzlin, kostí, mozku).

Prognóza dle klinických stadií

Germinální nádory varlat patří k dobře léčitelným malignitám. Šance na trvalé vyléčení klesají s pokročilostí onemocnění. Uváděné 5leté přežití je u I. stadia cca 98 %, u II. stadia (postižení spádových uzlin v retroperitoneu) cca 90%, u III. stadia (vzdálené metastázy) 60 %.

Dispenzarizace (follow up)

Dispenzarizace probíhá cestou onkologa. Pravidelně jsou prováděny klinické kontroly, odběry nádorových markerů, RTG plic nebo CT plic, CT břicha a pánve, UZ kontrola solitárního varlete. Riziko relapsu je nejvyšší v prvních 2 letech (častější kontroly).

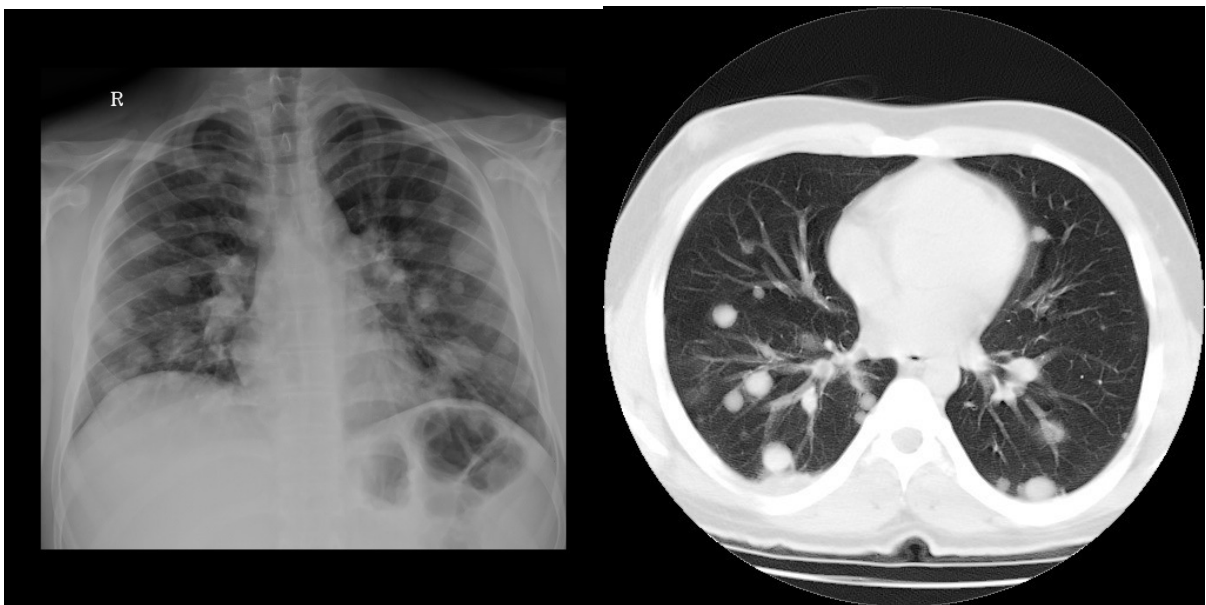
Kazuistika

18letý muž s pokročilým ne seminomem levého varlete, s diseminací do retroperitonea, jater, plic, mediastina a mozku, s vysokou elevací nádorových markerů, vstupně klinické stádium IIIC. Po 2 liniích systémové chemoterapie (režim BEP a VeIP) a stereotaktické radiochirurgii solitární mozkové metastázy bylo dosaženo dlouhodobé kompletní remise (obr. 1-4), která trvá dosud.

Obr. č. 1- Pokročilý tumor pravého varlete před orchiektomií



Obr. č. 2 a 3 - RTG plic a CT plic před zahájením léčby (masivní plicní diseminace)



Obr. č. 4 CT plic po 2 měsících léčby – remise metastáz

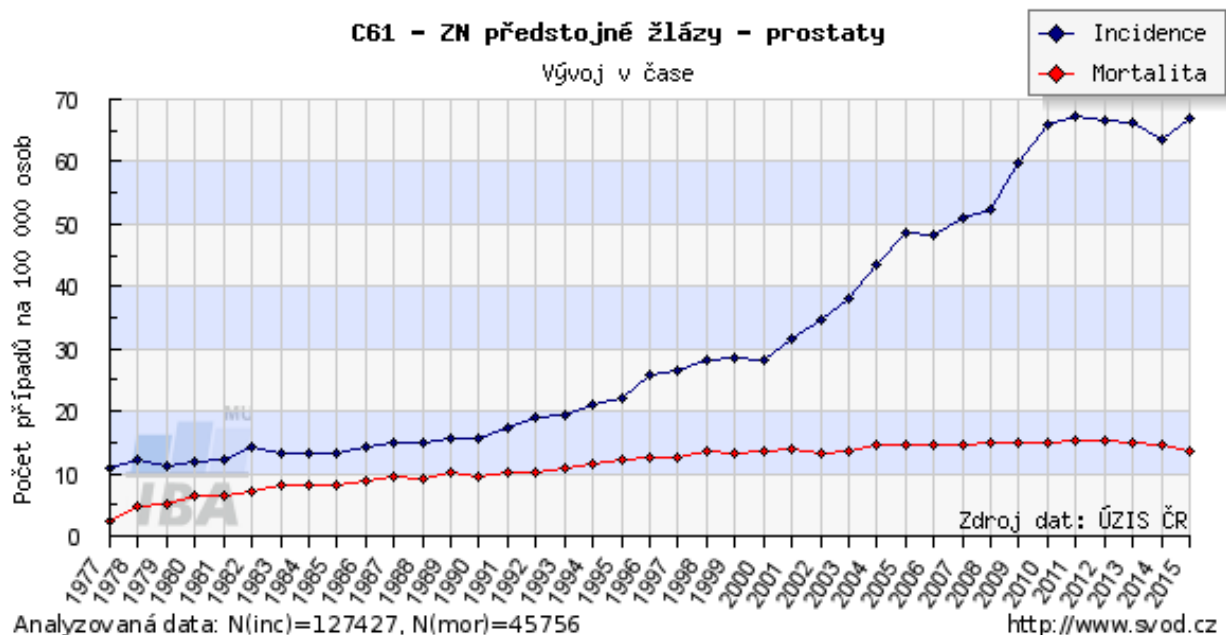


Karcinom prostaty

I. Kocák, J. Navrátil

Epidemiologie

Karcinom prostaty je nejčastější onkologické onemocnění u mužů. Ročně se v ČR diagnostikuje téměř 7000 případů. Jeho výskyt stoupá s věkem s maximem kolem 70. roku života. Incidence a mortalita tohoto onemocnění je znázorněná na grafu ze SVOD:



Rizikové faktory

Nádory prostaty vznikají spontánně a není znám jasný rizikový faktor. Jen malá část (do 10 %) případů vzniká na dědičném podkladě. Nejčastější příčinou je přítomnost patogenní mutace BRCA 1,2. Z dalších možných rizikových faktorů je uváděna vysoká konzumace tuků, nízká pohybová aktivita, nedostatek vitamínů ve stravě a kouření.

Skríning a prevence

Organizovaný skríning karcinomu prostaty není v ČR realizován, nebyl totiž prokázán jako efektivní. Vyšetření hladiny PSA je doporučováno od padesáti let cestou praktických lékařů a urologů. Muži po 50. roce věku by také měli jednou ročně podstoupit digitální vyšetření per rektum.

Klinický obraz

Karcinom prostaty vzniká nejčastěji na periférii žlázy, tedy zůstává klinicky dlouho němý. V pokročilejších stádiích se může projevit stejnými potížemi jako benigní hyperplázie prostaty: nucení na močení, časté močení, slabý proud moči. Karcinom prostaty ale na sebe může

upozornit až bolestmi zad, zapříčiněnými metastázami ve skeletu či přímo patologickou zlomeninou.

Diagnostika a staging

Základní diagnostika karcinomu prostaty se opírá o digitální vyšetření per rectum a odběr PSA. Při podezření na nádor následuje transrektální ultrasonografie (TRUS) s biopsií prostaty. Při nálezu karcinomu doplňujeme RTG plic, CT břicha a pánve a eventuálně scintigrafii skeletu. Vyšetření pánve magnetickou rezonancí provádíme většinou jen před plánovanou radioterapií karcinomu prostaty k detailnímu zhodnocení poměrů v pánvi.

Karcinom prostaty je třeba vždy histologicky verifikovat. Vzorek nádoru získáváme transrektální biopsií prostaty. Standardně se odebírá 8 a více vzorků. Patolog určuje zastoupení a typ nádoru v jednotlivých biopsických vzorcích a dále biologickou agresivitu nádoru podle 5 stupňů diferenciací nádorových buněk - tzv. Gleason score (GS, čím vyšší číslo, tím agresivnější chování). Uvádí se dva nejčastěji zastoupené stupně diferenciací nádoru (např. GS 3+4). Při stagingu používáme TNM klasifikaci a rozdělujeme nádory na lokalizované onemocnění (nádor je omezen na prostatu), lokálně pokročilé (nádor přesahuje pouzdro prostaty a může se šířit do okolí) a generalizované metastatické onemocnění (nejčastěji metastazuje do uzlin a skeletu). Lokalizované a lokálně pokročilé onemocnění dále dělíme dle rizika progresu na nízké, středně a vysoce rizikové nádory. Hodnotíme přitom stupeň T, Gleason score a hodnotu PSA. Léčba se pak odvíjí od klinického stádia a rizika.

Základní principy léčby dle klinických stádií

Terapie lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty nízké a středně rizikového (T1-2, GS 6-7, PSA do 20 ug/l)

Jelikož onemocnění je lokalizované na prostatu, je možno uplatnit kurativní přístup s lokální léčbou, což zde představuje radikální prostatektomii s pánevní lymfadenektomií (RAPE) nebo kurativní radioterapii (RT) s androgendeprivační léčbou, která je zahájena před RT (neoadjuvantně), trvá v průběhu (konkomitantně) a po skončení RT (adjuvantně). Termínem androgendeprivační léčba (ADT) se rozumí nasazení LH-RH analoga (tj. LH-RH agonisty či antagonisty). Při výběru léčebné modality zohledňujeme celkový stav pacienta včetně interkurencí a preference pacienta. Ve vyšším věku, s nižší hodnotou PSA a kratší očekávanou dobou přežití, kolem 10 let, je možno pacientovi nabídnout aktivní sledování a odložení lokální léčby či pouze sledování.

Terapie lokálně pokročilého karcinomu prostaty vysoce rizikového (T3, GS 8-10, PSA nad 20 ug/l)

Termínem lokálně pokročilý karcinom prostaty rozumíme karcinom šířící se přes pouzdro prostaty. Onemocnění je přístupné kurativnímu zákroku – RAPE nebo kurativní RT s androgendeprivační léčbou. Pacienti po RAPE musí být informováni o vysokém riziku relapsu a nutnosti následné multimodální léčby v závislosti na patologickém nálezu pT, pN a vhodnosti zahájení adjuvantní radioterapie či adjuvantní ADT.

Terapie metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

V počátečním období léčby je karcinom prostaty považován za hormonosenzitivní onemocnění, říkáme též kastročně senzitivní onemocnění. Při nálezu generalizovaného onemocnění by měla být u pacienta zahájena androgendeprivační léčba (farmakologická kastrace LH-RH, nebo bilaterální orchiektomie či pulpektomie) a u vybraných pacientů s rizikovým onemocněním (high volume onemocnění – kostní metastázy mimo osový skelet, viscerální metastázy) můžeme současně podat i 6 cyklů chemoterapie docetaxelem s příznivým efektem na prodloužení přežití. U adenokarcinomu prostaty se však obvykle po dvou až třech letech androgendeprivační léčby rozvíjí tzv. kastročně rezistentní karcinom prostaty (CRPC). Tento stav se projevuje tak, že onemocnění přestává odpovídat na androgenní deprivaci a dochází k elevaci PSA a progresi nemoci.

Léčba kastročně rezistentního onemocnění (tab. č. 1).

Léčebnými modalitami (farmakologicky nebo operačně) u pacienta udržujeme nadále tzv. permanentní kastroční stav. V léčbě metastatického CRPC (mCRPC) se uplatňuje především systémová chemoterapie a nové hormonální léky cílené na androgenní receptor (ARTA – androgen receptor targeted agents). V podpůrné léčbě kostních metastáz se uplatňují antiresorptivní látky (bisfosfonáty, denosumab), aplikace radioizotopů či paliativní radioterapie.

Tab. č. 1 Kritéria k zahájení léčby mCRPC

dobry celkovy stav, asymptomaticke onemocneni	ARTA léky
dobry celkovy stav, symptomaticke onem. či viscerální postižení	docetaxel
horší celkovy stav, algický kostní syndrom, bez průkazu viscerálních metastáz	²²³ RA (viz dále)

Systémová chemoterapie

Chemoterapie je indikována u symptomatických pacientů, zde nejčastěji s kostní bolestí a upřednostňuje se u pacientů s viscerálními metastázami. Chemoterapie prokazuje vliv na prodloužení přežití pacientů s generalizovaným onemocněním. V I. linii mCRPC je používán docetaxel, po jeho selhání pak možno nasadit kabazitaxel.

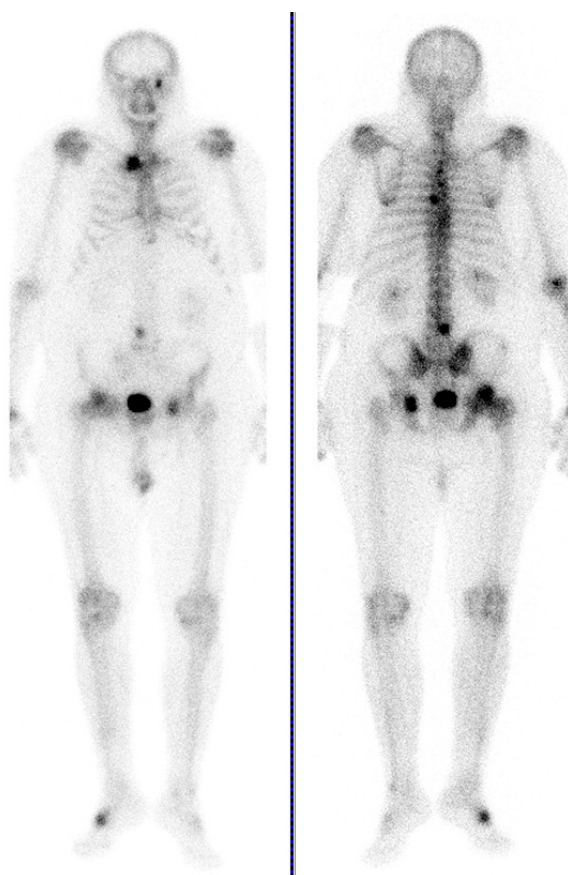
ARTA léky

Jedná se o novou skupinu antiandrogenů, které prokázaly svoji účinnost i po selhání androgendeprivační terapie, tedy u mCRPC. Řadíme sem abirateron acetát a enzalutamid. Z výsledků klinických studií vyplývá, že tyto léky lze nasadit u pacientů s mírně symptomatickým generalizovaným onemocněním před nasazením chemoterapie a tím můžeme oddálit nutnost podávání relativně toxické chemoterapie. Pro svoji nízkou toxicitu je možno je použít v sekvenční léčbě i po selhání chemoterapie. Tyto léky se podávají per os.

Kostní metastázy

Závažným problémem u generalizovaného karcinomu prostaty jsou kostní metastázy, které mohou výrazně zhoršovat kvalitu života. Jsou častým místem algického kostního syndromu a ohrožují pacienty zejména rizikem vzniku patologických fraktur (Obr. č. 1, scintigrafie skeletu zobrazující kostní generalizaci do očnice, Th, L páteře, sedacích kostí, sternoklavikulárních spojení Další místa s vyšší akumulací radiofarmaka jsou v pravém kyčelním kloubu, nártu pravé nohy - tyto mohou být degenerativní či zánětlivé etiologie).

Obr. č. 1 Kostní generalizace



V podpůrné léčbě kostních metastáz se uplatňují antiresorptivní látky, aplikace radioizotopů a zevní radioterapie

Antiresorptivní látky

Antiresorptivní látky ovlivňují kostní metabolismus, inhibují aktivitu osteoklastů a jejich přežití, současně redukuje osteoklasty zprostředkovanou kostní resorpci. Mezi zaužívané látky patří ze skupiny bisfosfonátů - kyselina zoledronová, adekvátní možností je použití monoklonální protilátky - denosumab. Svým působením tyto léky snižují riziko vzniku patologických kostních fraktur.

Aplikace radioizotopů

Při vzniku algického kostního syndromu lze zvážit nasazení radioizotopů. V symptomatické léčbě se uplatnily beta zářiče jako $^{153}\text{Samarium}$ nebo $^{89}\text{Stroncium}$. Limitací této léčby je indukovaná myelotoxicita stěžující možnost následného uplatnění chemoterapie.

Z novějších radioizotopů je v současné době k dispozici alfa zářič $^{223}\text{Radium}$ (^{223}Ra). Přípravek je určen k léčbě pacientů s mCRPC se symptomatickými kostními metastázami. ^{223}Ra - dichlorid napodobuje vápník a je selektivně vychytáván v kostech. Jako alfa zářič dokáže uvolnit vysoké kvantum energie na krátkou vzdálenost (uvádí se 100 μm), což minimalizuje poškození okolních tkání. Jedná se tedy o prostředek cíleně působící na kostní tkáň, proto není vhodný k použití u pacientů s viscerálními či většími uzlinovými metastázami. Snižuje riziko patologických fraktur, tlumí algický kostní syndrom a dokáže i prodloužovat celkové přežití pacientů.

Paliativní radioterapie

Paliativní radioterapie znamená využití zevní radioterapie s cílem potlačit symptomy onemocnění. Nejčastěji se jedná o ozařování kostních metastáz v místě, kde způsobují algický kostní syndrom nebo v místě osteolytické metastázy hrozící patologickou frakturou.

Prognóza dle klinických stádií

Pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty s nízkým rizikem mají šanci na 5 leté přežití přes 90 %, pacienti se známkami agresivního nádoru pak cca zhruba přes 60 %. Pacienti s lokálně pokročilým onemocněním po komplexní léčbě mají šanci na 5 leté přežití přes 70 % a u generalizovaného onemocnění pak kolem 30 %.

Dispenzarizace (follow up)

Pacienti po radikální léčbě karcinomu prostaty jsou pravidelně sledováni v 3-6 měsíčních intervalech po dobu 5 let. Provádíme kontroly PSA, digitální vyšetření per rektum ev. další zobrazovací metody. Při elevaci PSA doplňujeme kompletní staging.

Kazuistiky

Kazuistika č. 1:

65letý pacient přichází k preventivnímu vyšetření, které dostal od kolegů jako dárek k odchodu do důchodu. Při preventivní prohlídce ale zjišťuje lékař tuhou rezistenci na prostatě a v laboratoři vyšší hladinu PSA 13,1 ug/l. Je doplněn TRUS (transrektální UZ) následovaný transrektální biopsií prostaty s nálezem adenokarcinomu GS 3+4, bez lymfovaskulární invaze. Byl doplněn kompletní staging – CT břicha a pánve, RTG plic i scintigrafie skeletu – vše bez známek vzdálené diseminace. Uzavřeno jako cT2b cN0 M0, střední riziko, II. klinické stádium. Pacient byl informován o doporučených léčebných možnostech. Buď operační odstranění prostaty, nebo kurativní radioterapie, kterou si pacient nakonec i zvolí. Je tedy zahájena neoadjuvantní hormonální léčba LHRH agonisty a po 4 měsících hormonální léčby podstoupil plánovanou radioterapii prostaty. Léčba probíhala bez komplikací, objevilo se očekávaně jen mírné nucení na močení před koncem radioterapie. Na celou léčbu docházel pacient ambulantně. Po ukončení radioterapie ještě dva roky pokračovala hormonální léčba. Pacient je již 4 roky pravidelně sledován v kompletní remisi, je bez subjektivních potíží, kontrolní hladiny PSA jsou dlouhodobě nulové.

Kazuistika č. 2:

74letý pacient byl došetřován pro stupňující se bolesti v bedrech. Na provedeném RTG snímku bederní páteře byly zjištěny četné metastázy (MTS). Byl doplněn staging, CT břicha a pánve, RTG plic, scintigrafie skeletu. Byly popsány mnohočetné osteoplastické MTS skeletu, lymfadenopatie v pánvi a zvětšená prostata. V laboratoři vysoké hodnoty PSA (390 ug/l) a hyperkalcémie. Následovala biopsie prostaty s nálezem adenokarcinomu GS 4+4. U pacienta byla zahájena androgendeprivační léčba. Po domluvě s pacientem byla provedena orchiektomie, pro hyperkalcémii a skeletální postižení také pravidelně dostával bisfosfonáty. Při první kontrole po měsíci již dochází k poklesu PSA a to i nadále klesá k hodnotě kolem 10 ug/l. Po roce ale začíná PSA pomalu stoupat a byl definován kastračně rezistentní karcinom prostaty.

Do léčby byl proto přidán ARTA lék. Kontrolní hladiny PSA pak opět klesají a pacient je takto léčen dalších 16 měsíců. Poté si pacient začíná stěžovat na bolesti zad, na scintigrafii skeletu

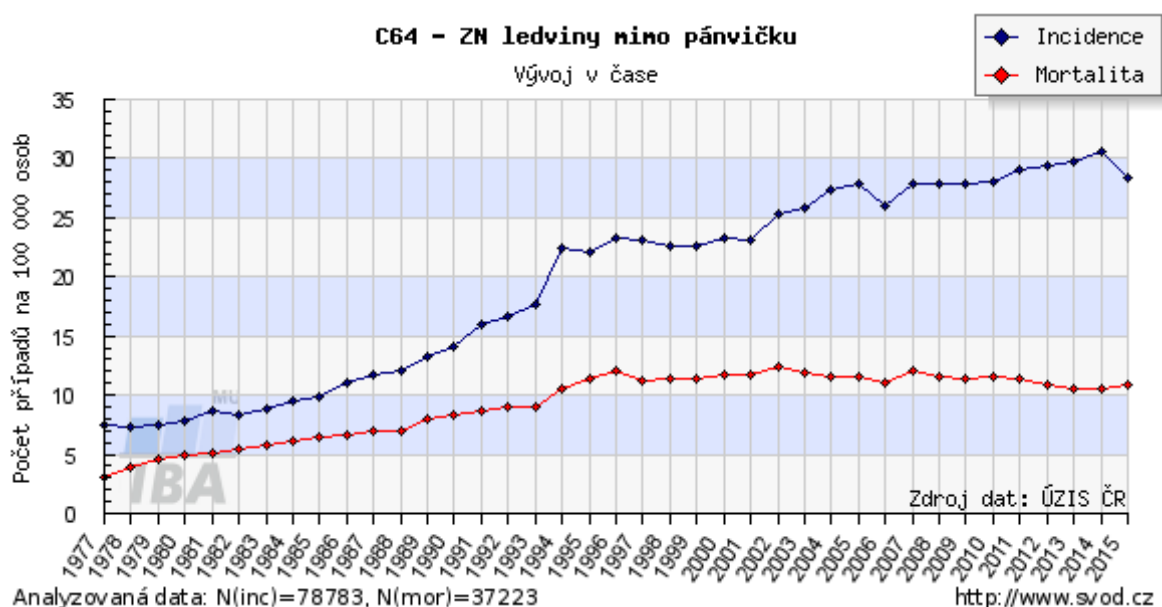
je potvrzena progrese, léčba ARTA lékem byla ukončena. Následovala první linie paliativní chemoterapie režimem docetaxel á 3 týdny. Celkem bylo podáno 10 sérií s efektem regrese MTS skeletu, vymizení bolestí a poklesu PSA. Léčba byla doprovázena přechodnými paresteziemi prstů rukou a únavou po aplikaci chemoterapie. Dále byl pacient pravidelně sledován. Po dalších 5 měsících se objevují nové MTS skeletu a elevace PSA. Byla tak zahájena druhá linie léčby chemoterapií kabazitaxel á 3 týdny. Celkem bylo podáno dalších 8 sérií s efektem poklesu PSA. Pro hrozící patologickou frakturu humeru a intermitentní bolesti zad při MTS postižení skeletu bederní páteře bylo ještě provedeno jednorázové ozáření postižených míst. Po 6 měsících se objevují nová MTS ložiska skeletu a stoupá PSA. Klinický stav pacienta se horší, objevují se bolesti v pravé kyčli, kde je rozsáhlé MTS postižení. Pacient podstupuje další sérii paliativní radioterapie, upravují se analgetika. Další postup byl zvolen již symptomatický, pacient ale dále dochází do onkologické paliativní ambulance. Po dalších 4 měsících je pacient předán do domácí hospicové péče a za měsíc umírá doma v klidu v rodinném kruhu svých blízkých.

Nádory ledvin

A. Poprach, R. Lakomý

Epidemiologie

Zhoubné nádory ledvin představují cca 2-3 % všech malignit u dospělých, u dětí však tvoří až 10 % všech zhoubných nádorů. V České republice jsou incidence a mortalita jedny z nejvyšších na světě.



Etiologie a rizikové faktory

Podobně jako u jiných onkologických diagnóz ani u renálního karcinomu není etiologie známá. Rizikové faktory vzniku RCC můžeme rozdělit na faktory zevní a faktory vnitřní (genetické). Mezi zevní rizikové faktory řadíme obezitu, kouření a arteriální hypertenzi a její léčbu (arteriální hypertenze svým etiologickým charakterem stojí na hranici faktorů zevních a vnitřních, podobně jako terminální stadium chronické renální insuficience a dlouhotrvající dialýza). Do skupiny vnitřních rizikových faktorů řadíme některé syndromy, jejichž genetická příčina byla více či méně rozpoznána (např. von Hippel-Lindauova nemoc, syndrom Birt-Hogg-Dubé a jiné).

Skríning a prevence

Základem je eliminace rizikových faktorů (pokud je to možné) a dále vyhledávání rizikových rodin s výše uvedenými genetickými poruchami. V současné době není známo jednoznačné preventivní vyšetření, které by bylo doporučeno pro tento typ onemocnění.

Klinický obraz

Zhoubný nádor ledviny je dlouho asymptomatický. Klasickou interní triádu (bolest, hematurie, hmatný nádor) dnes vidíme výjimečně. Naopak s rozšířenou dostupností UZ břicha a pánve se onemocnění často zjistí v počátečních stádiích. Paraneoplastické symptomy a syndromy (např. polyglobulie a vysoká sedimentace) jsou rovněž vzácné. Onemocnění se však může projevit i vzdálenými metastázami či jejich důsledky (bolest v zádech, patologické fraktury, ascites, fludiothorax, postižení CNS).

Diagnostika a staging

Vyšetření pacienta začínáme odběrem anamnézy, fyzikálním vyšetřením, odběry krevního obrazu a koagulací, biochemie a moči. Dále pak provádíme UZ břicha a pánve, následované CT břicha a pánve a RTG plic. Pokud máme podezření na uroteliální karcinom, je vhodné ještě doplnit cytologii moče a ureteroskopii. Biopsie ložiska, scintigrafie skeletu, MRI/CT mozku, PET/CT a angiografie se provádějí v indikovaných případech.

Zhoubné nádory ledvin dospělých se v současné době rozdělují na histologické podtypy dle klasifikace WHO (2016). Nejčastější je **světlobuněčný karcinom (75-80 %)**, následuje papilární karcinom, chromofobní karcinom, ostatní jsou pak velmi vzácné. Kromě určení histologického podtypu patolog dále stanovuje grading nádoru. Z mnoha různých klasifikací se zatím nejvíce používá grading dle ISUP (International Society of Urological Pathology).

Základní principy léčby dle klinických stádií

- **I. stádium + II. stádium (T1 nebo T2, N0M0):** Radikální nefrektomie s nebo bez lymfadenektomie a adrenalektomie, v indikovaných případech nefron-šetřící techniky (např. T1a a vybraná stadia T1b, či pacienti s hereditárními karcinomy ledviny, kde hrozí rozvoj druhostranného zhoubného nádoru ledviny, dále u pacientů s renální insuficiencí, jednou ledvinou či oboustranným renálním postižením). Paliativní výkony (např. kryochirurgie, radiofrekvenční ablace, různé typy chemoembolizací) představují výkony vhodné pro pacienty odmítající či neschopné podstoupit některou z výše uvedených modalit (u lokalizovaných nádorů mohou vést k dlouhodobé léčebné odpovědi).
- **II.+ III. stádium (T1 nebo T2N1M0; T3 N0 nebo N1M0):** Radikální nefrektomie nebo opět paliativní výkony (viz výše). Možno též zvážit paliativní radioterapii (bolest, krvácení). U I., II. a III. klinického stadia není indikována adjuvantní chemoterapie ani imunoterapie.

- **IV. stádium:** Pro volbu léčebného postupu u metastatického onemocnění používáme prognostické modely sestávající z různých faktorů (např. hladina hemoglobinu, celková funkční zdatnost, histologické charakteristiky nádoru), pacienty pak následně můžeme rozdělit do různých prognostických skupin (nízce, středně a vysoce rizikové např. dle Motzera).

Zásadní význam má pak **systemová terapie**. Její účel je ale zatím stále nekurativní (paliativní). V současné době používáme k léčbě jak tyrozinkinázové inhibitory ovlivňující především signální dráhy vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), tak i mTOR inhibitory. V rámci první linie paliativní léčby máme k dispozici **pazopanib, sunitinib**, bevacizumab s interferonem α , temsirolimus (mTOR inhibitor) a někdy též i sorafenib. Do druhé linie jsou indikovány **everolimus** (mTOR inhibitor), axitinib a někdy sorafenib, nově jsou k dispozici checkpoint inhibitor nivolumab (moderní imunoterapie) a tyrozinkinázový inhibitor kabozantinib. Ve třetí a vyšší linii můžeme dle stavu pacienta a předléčenosti zvážit podání opět everolimu a sorafenibu, někdy i samotného interferonu α . Do dnešní doby není známo, jaká sekvence léků je pro pacienta nejlepší.

Kromě systémové terapie pak u T4N0M0 onemocnění zvažujeme **radikální nefrektomii**, pokud je technicky možná, nebo paliativní nefrektomii (indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztížitelné krvácení). **Cytoredukční nefrektomii** (vzácně totiž dochází po tomto výkonu k „spontánní“ regresi vzdálených metastáz) indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění (např. u pacientů s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění, bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu -PS 0-1). **Metastazektomii** indikujeme v případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích. **Paliativní radioterapii** zvažujeme především u bolestivého skeletálního postižení a v případě výskytu mozkových metastáz.

Prognóza podle klinických stadií

Prognóza pacientů s renálním karcinomem je závislá na stádiu onemocnění. Pacienti v prvním stadiu mají 5letou pravděpodobnost přežití přibližně 80-85 %, ve II. stadiu pak okolo 75%, ve III. a IV. stadiu přibližně 53 % resp. 15 %.

Dispenzarizace (follow up)

Jednoznačné doporučení není známo (nejvíce relapsů je v prvních 3 letech od diagnózy), frekvence kontrol se zobrazovacími metodami se odvíjí dle individuální míry rizika relapsu onemocnění (stanovení např. systémem SSIGN, stage-size-grade-necrosis). Provádíme

klinické + laboratorní vyšetření (krevní obraz, biochemie, moč a sediment) a zobrazovací vyšetření (RTG plic, CT břicha a pánve, podle klinických potíží další, např. kostní scan, MRI či CT/PET).

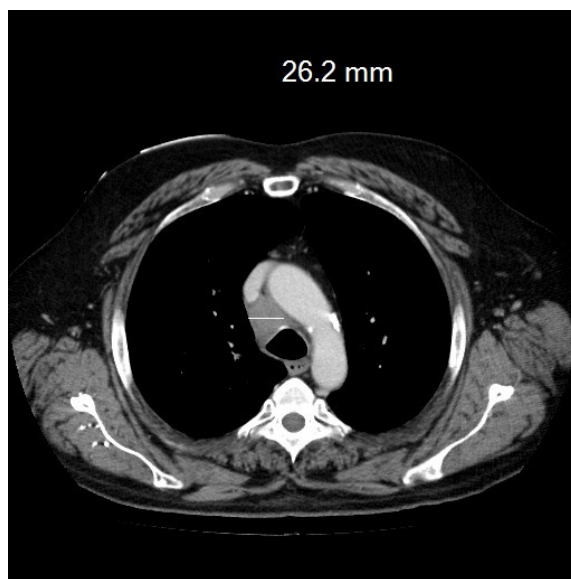
Kazuistika

Pacient ve věku 56 let byl došetřen pro makroskopickou hematurii, v rámci stagingu jsme diagnostikovali tumor levé ledviny velikosti 12 cm a suspektní postižení uzlin retroperitonea. Poté pacient podstoupil radikální nefrektomii s lymfadenektomií, patolog uzavřel histologický nález jako světlobuněčný renální karcinom, grade 3, pT3a pN1. Po 17 měsících sledování jsme při CT vyšetření zjistili metastázy na plicích, v mediastinu a retroperitoneu. V rámci první linie paliativní léčby byl indikován sunitinib, který pacient snášel zcela bez obtíží. Po třech měsících léčby však byla konstatována při přešetření progresse onemocnění (navíc symptomatická - pacient měl dušnost a kašel), tehdy jsme měli v rámci EAP (expand access program) k dispozici nivolumab (moderní imunoterapie, anti-PD-1 monoklonální protilátka), který jsme pacientovi podali v rámci druhé linie paliativní léčby. Již při prvním přešetření byla patrná výrazná regrese onemocnění (nejvíce v mediastinu - viz obr. 1- před léčbou nivolumabem, obr. 2 - první přešetření při nivolumabu), došlo i k vymizení symptomů z metastáz. Pacient byl poté léčený nivolumabem po dobu dvou let, kdy byl tento EAP ukončen, v dalších přešetřeních byla konstatována stabilizace onemocnění, která trvá. Tolerance léčby byla u pacienta vynikající, vyskytly se jen únava stupně 1, artralgie stupně 2 a hyperamylásemie stupně 1.

Obr. 1. metastáza v mediastinu před léčbou nivolumabem



Obr. 2. metastáza v mediastinu po 3 měsících léčby nivolumabem

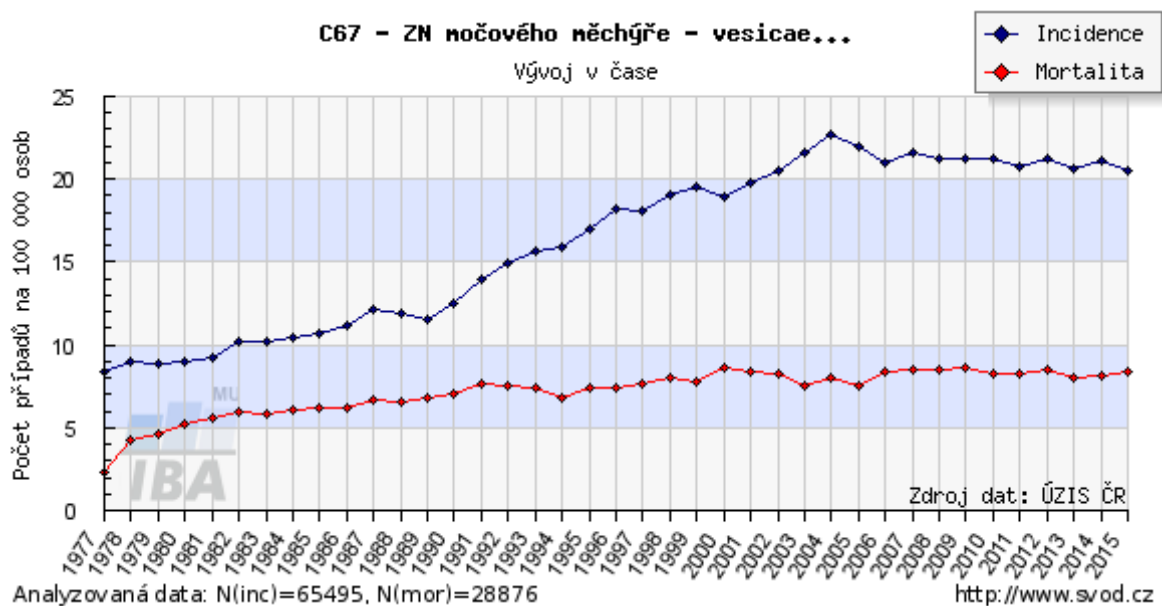


Karcinom močového měchýře

A. Poprach, R. Lakomý

Epidemiologie

V roce 2015 byly incidence a mortalita v ČR 20,5 a 8,4 na 100 000 obyvatel. Přibližně 2/3 onemocnění se vyskytuje u obyvatel ČR ve věku nad 65 let, muži onemocní častěji nežli ženy (poměr mužů k ženám 3:1).



Etiologie a rizikové faktory

Příčina vzniku nádoru je zřejmě multifaktoriální. Byly však poznány rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku zhoubných nádorů močového měchýře. Mezi zevní rizikové faktory řadíme: kouření, expozice polycyklickým aromatickým aminům, dietetické faktory (zvýšený přísun masa a tuků), abúzus některých léků a chronické infekce. K endogenním rizikovým faktorům patří pak nejrůznější genetická onemocnění a poruchy (např. LYNCH II a jiné).

Skríning a prevence

Základním preventivním opatřením je vyloučení zevních rizikových faktorů a vyhledávání jedinců s genetickou dispozicí v populaci. Do dnešní doby není známo skríningové vyšetření, které by našlo u této diagnózy uplatnění.

Klinický obraz

Nejčastějšími příznaky onemocnění jsou **hematurie** (mikro či makroskopická), potíže s močením (dysurie či strangurie), někdy mohou být i jiné příznaky akutní cystitidy, pyelonefritidy či renální koliky (při obstrukci močového traktu s následnou infekcí).

Pohmatový nález v podbřišku je známkou pokročilého onemocnění, stejně jako jiné příznaky vzdálených metastáz (kašel, bolesti v epigastriu, bolesti skeletu,...).

Diagnostika a staging

Majoritním histologickým podtypem je **uroteliální karcinom**, v menšině jsou pak **epidermoidní karcinom, adenokarcinom a malobuněčný karcinom** či jiné vzácné podtypy. Diagnostiku začínáme anamnézou, fyzikálním vyšetřením a vyšetřením močového sedimentu. Následuje cystoskopie s výplachovou cytologií a po ní pak provádíme transuretrální resekci tumoru (TUR). Tento zákrok je jak diagnostický, tak i v mnoha případech terapeutický. V indikovaných případech pak zvažujeme randomizovanou biopsii močového měchýře (spodina, hrdlo, přední, zadní a boční stěny). Součástí TUR je bimanuální palpace v relaxaci při celkové anestezii. V indikovaných případech dle stupně a místa postižení močového měchýře pak jsou indikovány: ascendentní pyelografie či i. v. (nebo CT) urografie, CT malé pánve (sesilní nádory nebo high-grade nádory, svalovinu infiltrující nádory), dynamická MRI s kontrastní látkou Gd-DTPA, v rámci pátrání po vzdálených metastázách UZ jater, RTG plic (u high-grade nádorů či u svalovinu infiltrujících nádorů) a scintigrafie skeletu (při vyšší hladině ALP nebo klinických příznacích kostních metastáz).

Z terapeutického hlediska rozdělujeme karcinom močového měchýře na:

- 1. superficiální (svalovinu-neinvadující) - Tis, Ta, T1**
- 2. invazivní (svalovinu-invadující) - T2-4a N0**
- 3. metastatický - T4b / N+ / M+**

Základní principy léčby dle klinických stádií

Superficiální karcinomy močového měchýře (Tis, Ta, T1)

Základem léčby je kvalitně provedená transuretrální resekce tumoru (**TUR**), pokud možno s kompletním odstraněním nádoru. Po každé TUR je podána jedna dávka intravezikální chemoterapie do 24 hod od operace ke snížení rizika recidivy (nejčastěji bývá aplikován mitomycin C, případně intravezikální imunoterapie BCG vakcínou). Na základě určitých faktorů (např. počet nádorů, velikost nádoru, grading nádoru a jiné) stanovujeme riziko relapsu nebo progresu nádoru. Následná léčba a kontroly pacientů se řídí dle rizikových faktorů (často se provádí sekundární TUR s intravezikálními aplikacemi chemoterapie nebo BCG vakcíny).

Svalovinu a perivezikální tkáně infiltrující zhoubné nádory močového měchýře (T2, T3, cT4a)

Zde je základem léčby **radikální cystektomie s lymfadenektomií**, v indikovaných případech pak zvažujeme neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatiny a gemcitabinu, méně často pak adjuvantní chemoterapii. Alternativami jsou „močový měchýř záchovné postupy“ - maximální TURT s následnou konkomitantní chemoradioterapií nebo parciální cystektomie, které může předcházet neoadjuvantní chemoterapie. Po operaci je možné zvážit adjuvantní radioterapii nebo adjuvantní chemoterapii. Pro pacienty v celkově špatném stavu či neschopné operace můžeme zvážit samotný TURT, konkomitantní chemo/radioterapii (CHT/RT) či samotnou radioterapii.

Pokročilé a diseminované onemocnění (T4b nebo N1-3 nebo M1)

Léčba je většinou paliativní, nejčastěji indikujeme **chemoterapii** nebo vzácně konkomitantní **chemoradioterapii**. V první linii paliativní léčby používáme režimy na bázi cisplatiny či karboplatiny s/nebo bez gemcitabinu, nově můžeme zvážit léčbu moderní imunoterapií checkpoint inhibitory - pembrolizumab, atezolizumab (jsou indikovány u “cisplatina unfit” pacientů - zatím však nemají v ČR úhradu ze zdravotního pojištění). V druhé a vyšších liniích jsou podávány taxany, metotrexát, vinblastin, doxorubicin, vinflunin. Checkpoint inhibitory (pembrolizumab, nivolumab a atezolizumab) dosáhly v klinických studiích i v rámci druhé linie léčby velmi nadějných výsledků, zatím však i u těchto léčiv čekáme na úhradu ze zdravotního pojištění.

Prognóza dle klinických stadií

Ve stadiu 0 je 5leté přežití okolo 98 %, v I. stadiu pak přibližně 88 %, ve II. stadiu okolo 63 %, ve III. pak okolo 46 %. Ve IV. stadiu je pak pravděpodobnost 5letého přežití okolo 15 %.

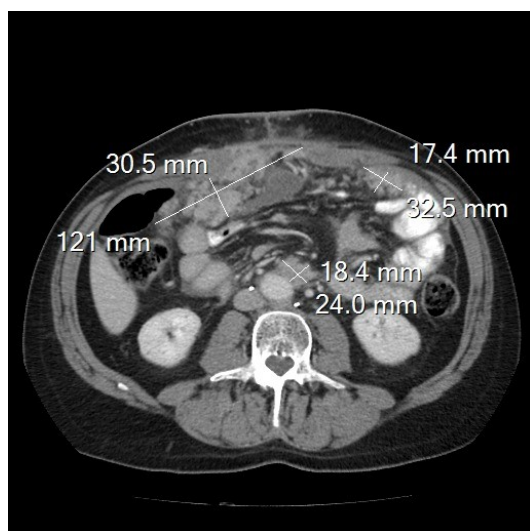
Dispenzarizace (follow up)

Liší se dle stadia onemocnění a rizikových faktorů. V počátečních stadiích je zásadní pravidelná cystoskopie. U pokročilejších stadií můžeme velmi orientačně postupovat následujícím způsobem: kontrola vnitřního prostředí (renální funkce, ionty, jaterní testy, krevní obraz) + cytologie moči každých 3-6 měsíců, RTG plic, CT břicha a pánve každých 3-6 měsíců první dva roky, poté dle rizika. V případě měchýř záchovných postupů: cystoskopie a cytologie moči každých 3-6 měsíců po dobu dvou let, dále dle rizika.

Kazuistika

Pacient se v 54 letech podrobil neoadjuvantní chemoterapii pro lokálně pokročilý high grade karcinom močového měchýře a radikální cystektomii s následnou adjuvantní chemoterapií (tato byla indikována pro vynikající efekt neoadjuvantní chemoterapie dle histologického vyšetření resekátu - onemocnění zde bylo klasifikováno jako ypT0ypN0 – tedy úplné vymizení nádoru neboli patologická kompletní remise, před neoadjuvantní léčbou to bylo cT3cN2 postižení). U pacienta bylo zjištěno metastatické onemocnění po šesti měsících od ukončení adjuvantní léčby, metastázy byly přítomné na peritoneu a postihovaly serózy od jater až po rectum. Pacient byl při tomto postižení algický, trpěl tenezmy. V rámci první linie paliativní léčby jsme podali taxany (cisplatina nebyla indikována pro krátký odstup od jejího podání v rámci adjuvance - 6 měsíců), první podání paklitaxelu bylo komplikováno akutním vestibulárním syndromem (MRI mozku bylo bez metastáz), což jsme uzavřeli jako toxicitu po chemoterapii. Následně jsme podali nivolumab, kdy už jsme po 3 měsících dosáhli kompletní remise onemocnění (obr 1. - před léčbou nivolumabem a obr. 2 - první přešetření při léčbě nivolumabem), která trvá dosud.

Obr. 1:



Obr. 2:

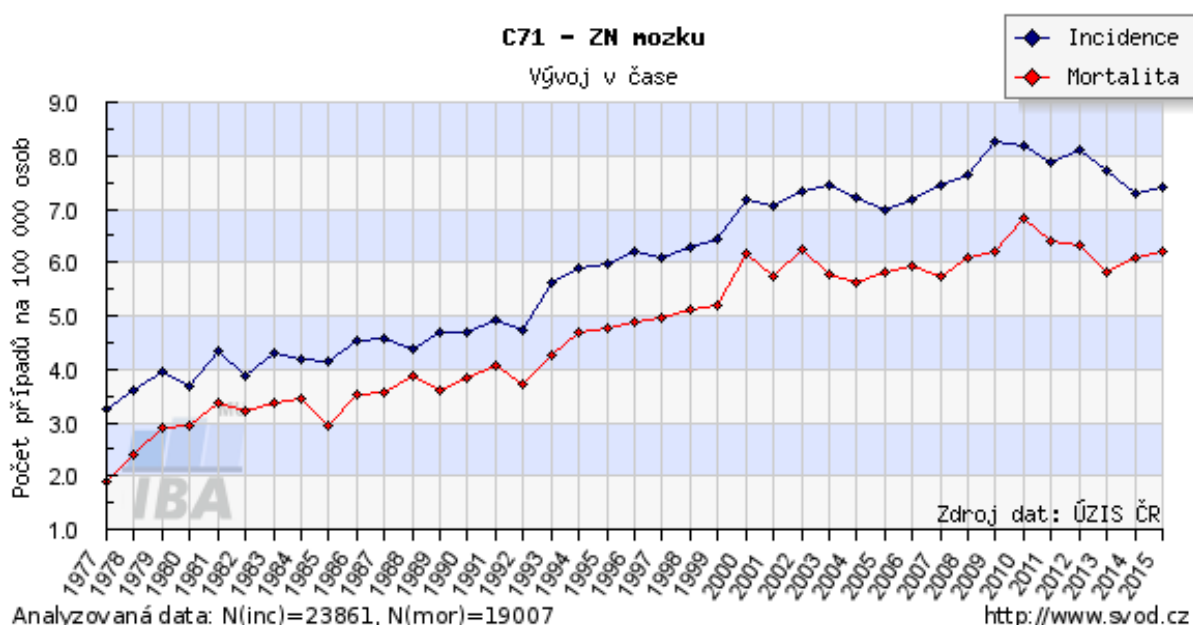


Nádory CNS (primární a sekundární)

R. Lakomý, T. Kazda, A. Poprach, P. Fadrus, P. Pospíšil, P. Šlampa

Epidemiologie

Primární nádory CNS představují jen cca 2% ze všech nádorů. Incidence má dva vrcholy, jeden u dětí do 5 let a pak po 6. dekádě. Sekundární nádory (mozkové metastázy) mají původ mimo CNS a jsou až 10x častější. Do mozku nejčastěji metastazují karcinom plic, prsu, ledviny a maligní melanom. Incidence a mortalita primárních nádorů CNS je prezentována na obrázku níže (dle SVOD).



Rizikové faktory

Etiologie primárních mozkových nádorů je multifaktoriální. Za jasně prokázaný vyvolávající faktor je považováno ionizující záření a dlouhodobá imunosuprese (infekce HIV, imunosupresivní léčba), riziková je také expozice aromatickým uhlovodíkům. U cca 5 % pacientů můžeme pozorovat familiární výskyt. V cca 1 % případů vznikají nádory mozku v rámci známých hereditárních syndromů (např. Li-Fraumeni syndrom, Turcotův syndrom, neurofibromatóza typu 1).

Skríning a prevence

Skríning mozkových nádorů se neprovádí. Sledování jsou vysoce riziková pacienta (nositelé mutací - genetické syndromy).

Klinický obraz

Klinické projevy mozkových nádorů souvisí s jejich lokalizací, velikostí a biologickým chováním. Při **supratentoriální** lokalizaci je nejčastější senzo-motorický deficit, poruchy řeči, kognitivních funkcí a epileptické záchvaty. **Infratentoriální** nádory jsou doprovázeny mozečkovou a kmenovou symptomatologií s parézami hlavových nervů. U pokročilejších nádorových procesů může při vzestupu nitrolebního tlaku dojít k rozvoji syndromu nitrolební hypertenze, případně až s poruchou vědomí a úmrtím (temporální, okcipitální konus).

Diagnostika a staging

Základní zobrazovací metodou je magnetická rezonance (MR) a její modality (difuzní MR, spektrální MR, perfuzní MR, funkční MR). V porovnání s CT vyšetřením poskytne lepší zobrazení mozkových struktur. K dalším diagnostickým metodám patří vyšetření očního pozadí, elektroencefalografie (EEG), pozitronová emisní tomografie (PET), angiografie.

Zásadní je však histologické vyšetření nádoru (tkáňový původ a diferenciací nádoru - grading) a dle nové WHO klasifikace z roku 2016 i molekulárně-genetické vyšetření (typické chromosomální aberace a genové mutace - molekulární biomarkery). Cílem této tzv. integrované diagnózy dle aktuální WHO klasifikace mozkových nádorů je zpřesnění diagnostiky, lepší odhad prognózy a predikce odpovědi na léčbu, přesnější stratifikace pacientů (větší homogenita souborů v klinických studiích). Dle tkáňového původu dělíme nádory mozku do několika skupin: nádory **neuroepiteliální**, nádory **kraniálních a paraspinálních nervů**, nádory **mozkových obalů, lymfomy a hematopoetické neoplazie**, nádory **z germinálních buněk**, nádory **selární oblasti a metastatické** nádory. Nádory CNS nejčastěji pochází z **neuroektodermu** - podpůrné mozkové tkáně (neuroglie) a nazýváme je gliomy (více jak 50 %).

Základní principy léčby

Strategie léčby závisí na biologickém charakteru nádoru (histologický typ, grade, molekulární biomarkery), na jeho velikosti, lokalizaci v mozku, věku a celkovém stavu pacienta. Léčba nádorů mozku vyžaduje multioborovou spolupráci. Léčba mozkových metastáz probíhá v kontextu léčby základního onemocnění (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie, hormonoterapie).

Chirurgie

Základním cílem neurochirurga je radikální resekce bez poškození funkčně důležitých struktur. Pokud resekce není možná, tak je indikována alespoň biopsie (histologická verifikace). U maligních nádorů s infiltrativním typem růstu (gliomy) je úkolem chirurga

provést maximální bezpečný debulking (zmenšení nádoru), poskytnout materiál k histologickému vyšetření a umožnit léčbu dalšími metodami jako je radioterapie a chemoterapie. Naopak u metastáz nebo jiných dobře ohraničených a přístupných nádorů je cílem radikální operační výkon. U lymfomů je úloha chirurga hlavně diagnostická (biopsie), základní léčebnou modalitou je zde chemoterapie a radioterapie.

Radioterapie a radiochirurgie

Radioterapie (RT) je často indikována až po resekčním výkonu. U obtížně chirurgicky řešitelných nádorů je léčbou první volby. Způsob ozařování a léčebné schéma se určují podle typu onemocnění, léčebného záměru a celkového stavu pacienta. Základní radioterapeutickou metodou je standardní frakcionovaná zevní radioterapie, kdy se ozařuje nádor nebo jeho lůžko po operaci s lemem okolní tkáně (mikroskopická choroba), celková doba léčby trvá v řádu několika týdnů (3-6 týdnů). U nádorů s možným šířením likvorovými cestami se ozařuje celá kraniospinální osa (např. meduloblastomy). Speciální technikou je **stereotaktická radiochirurgie** (jednorázové ozáření vysokou dávkou) a **stereotaktická frakcionovaná radioterapie** (ozáření vyššími dávkami v několika málo frakcích, celková doba léčby okolo jednoho týdne). Obě stereotaktické metody se používají k cílenému ozáření menších nebo pro resekci nevhodných nádorů a metastáz (jednorázová radioterapie do velikosti ložiska 2-3 cm, frakcionovaná stereotaktická radioterapie do 4-5 cm). Dnes se v radioterapii mozkových nádorů nejvíce používá fotonové záření z lineárních urychlovačů, případně kobaltových ozařovačů (gama nůž). V určitých indikacích lze použít i nové metody ozařování (protonová radioterapie).

Chemoterapie a podpůrná léčba

Vzhledem k hematoencephalické bariéře jsou preferována lipofilní cytostatika např. **temozolomid**, **deriváty nitrosourey** nebo prokarbazin. Významným faktorem je rozdílná citlivost nádorů mozku a metastáz k chemoterapii. K nádorům vysoce citlivým a kurabilním patří germinální nebo hematologické nádory. Naopak u gliomů je citlivost k chemoterapii podstatně menší a její úloha je téměř vždy paliativní (nekurativní). Chemoterapii lze podat současně s radioterapií (konkomitantně) nebo samotnou; po operaci (adjuvantně) nebo až při recidivě; v monoterapii či v kombinovaných režimech. Cílená léčba ani imunoterapie se u primárních nádorů mozku zatím neuplatnila, u rekurentních high grade astrocytomů se v zahraničí používá bevacizumab, vliv na celkové přežití je však otazný. Systémová léčba metastáz do mozku je založena na stejných preparátech jako léčba primárního nádoru (včetně cílené léčby a moderní imunoterapie). Součástí komplexní onkologické péče je i antiedematozní léčba při syndromu nitrolební hypertenze (dexametazon, mannitol) a antiepileptická léčba při epileptických záchvatech.

Terapie gliomů mozku (nejčastější primární nádory mozku v dospělém věku)

Astrocytomy s nízkým stupněm malignity (grade II)

Jedná se o nádory mladšího věku (průměr 30-40 let). Po operačním výkonu je zvažována radioterapie, diskutabilní může být její načasování (hned po operaci nebo až při případné recidivě). O časně indikaci radioterapie rozhoduje přítomnost více faktorů - nádorové reziduum na pooperační MR, neurologická symptomatologie, věk > 40let, molekulární biomarkery. Chemoterapii lze podat ihned po radioterapii nebo až při recidivě, po vyčerpání možností chirurgie a radioterapie. Řeší se otázka náhrady pooperační radioterapie za chemoterapii (riziko zhoršení kognitivních funkcí po radioterapii u mladých pacientů).

Astrocytomy s vysokým stupněm malignity (grade III a IV)

Jde o nádory středního a staršího věku (průměr 60 let). Dle histologických známek rozlišujeme anaplastický astrocytom (grade III) a nejčastější a současně nejagresivnější **glioblastoma multiforme** (grade IV). Základem léčby je maximální bezpečný resekční výkon s následnou konkomitantní chemoradioterapií a adjuvantní chemoterapií s temozolomidem. U starších pacientů (>70 let) nebo u pacientů v horším klinickém stavu je po operaci většinou indikována samotná radioterapie (často hypofrakcionované režimy), možná je i samotná chemoterapie (pokud je přítomna metylace promotoru genu pro metylguanin metyltransferázu, MGMT). Novinkou v léčbě glioblastomu je léčba s TTF (Tumor Treating Fields) – léčba pomocí přístroje s elektrodami nalepenými na pokožku hlavy, které vysílají do nádoru střídavá elektrická pole o velmi nízké intenzitě.

Oligodendrogliomy (grade II a III)

Jsou podstatně méně četné než astrocytomy. Základem léčby je opět resekce. Pravidla pro indikaci pooperační radioterapie jsou stejná jako u astrocytomů. Vzhledem k přítomnosti kodelece 1p/19q a mutaci genu pro IDH (isocitrátdehydrogenáza) - prediktory dobré prognózy a chemosenzitivity- u těchto pacientů zvažujeme i adjuvantní chemoterapii (režim PCV – prokarbazin, lomustin, vinkristin nebo méně toxický temozolomid).

Prognóza

Prognóza pacienta je ovlivněna mnoha faktory, zásadní roli hraje histologický typ nádoru, grading, velikost, biologické chování (prognostické a prediktivní molekulární biomarkery), věk pacienta a přidružená onemocnění. U low-grade astrocytomů (grade II) se medián přežití pohybuje kolem 7-8 roků, u anaplastického astrocytomu (grade III) kolem 2-3 roků, u glioblastomu (grade IV) mezi 12-15 měsíci. Medián přežití u oligodendrogliomů je delší (5-10 let, někdy i více). Prognóza pacientů s mozkovými metastázami je kromě jejich velikosti a

počtu významně určena také typem a rozsahem primárního tumoru a jeho citlivostí k léčebným metodám.

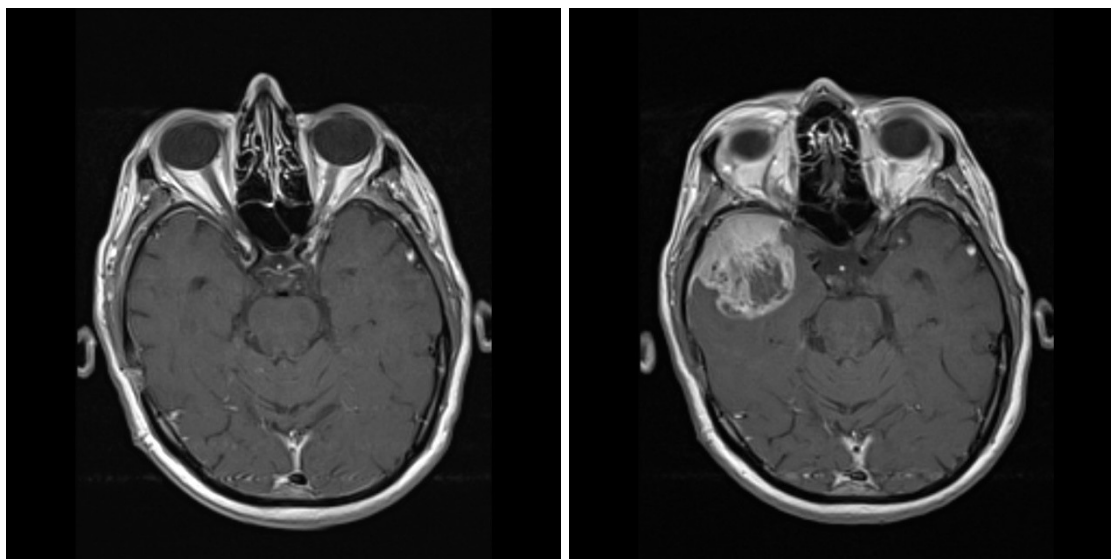
Dispenzarizace (follow up)

Kontroly u neurologa, onkologa, případně neurochirurga. MR vyšetření probíhají v prvních 2-3 letech v intervalech po 3-6 měsících, dále každých 6-12 měsíců do 5. roku, poté á 1 rok. Podle klinického stavu a záchvatových projevů je prováděno EEG vyšetření, obvykle po 6 měsících.

Kazuistika

42letý muž s glioblastomem, který absolvoval parciální resekci nádoru temporálně vpravo. Poté podstoupil konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem. Po 5 cyklech následné chemoterapie s temozolomidem dochází k objemné recidivě nádoru, obr. 1-2. Paliativní chemoterapie s karmustinem (derivát nitrosourey) byla bohužel bez výraznějšího efektu, po 12 měsících od operace pacient umírá.

Obr. 1-2 Nález před radioterapií a objemná recidiva po chemoradioterapii



Nádory neznámé primární lokalizace

M. Svoboda, J. Halámková, P. Fabian, O. Slabý

Úvod

Za nádory neznámé primární lokalizace (nádory neznámého origa, dále jen zkratka „NNO“) jsou považovány histologicky potvrzené případy metastatického nádorového onemocnění, u kterých se standardním diagnostickým procesem nepodařilo zjistit místo jeho původního vzniku. Tvoří přibližně 1 - 2 % z nově diagnostikovaných zhoubných nádorů, v České republice se jedná o zhruba 600 pacientů ročně. I přes obecně narůstající incidenci nádorů, výskyt NNO postupně klesá, a to od poloviny 70. let do současnosti až o 50 %. Hlavní příčinou tohoto jevu je rozvoj diagnostických metod, a to jak zobrazovacích, tak zejména v oblasti imunohistochemie a molekulární genetiky.

Diagnostika

Cílem diagnostického procesu je prokázat malignitu, případně i stanovit její histologický původ a pravděpodobné místo vzniku nádoru. Součástí základního vyšetření je podrobná anamnéza, včetně rodinné anamnézy a cílených dotazů na expozici známými kancerogeny, důkladné fyzikální vyšetření, včetně indagace per rektum, gynekologické vyšetření u žen a urologické vyšetření u mužů. Z laboratorních vyšetření provádíme vyšetření krevního obrazu, základních biochemických parametrů (urea, kreatinin, Na, Cl, K, Ca, bilirubin, AST, ALT, GMT, ALP, LDH, kyselina močová, albumin, celková bílkovina, CRP), krevní sedimentace, moči a jejího sedimentu. Z nádorových markerů má diagnostický význam pouze PSA, hCG a TSH, s nižší specificitou i AFP. Naproti tomu markery jako CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA-125 jsou exprimovány celou řadou adenokarcinomů a k identifikaci primárního tumoru nevedou. Na druhé straně jejich extrémní hodnoty v klinické praxi často pomohou nasměřovat další postup a jejich sledování může být užitečné v monitoraci léčebné odpovědi. Ze zobrazovacích metod patří do „diagnostického minima“ CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve, u žen mammografie. Současně je nezbytné mít na zřeteli, že vyšetřovat má smysl pouze ty pacienty, u kterých bude možné aplikovat protinádorovou léčbu.

Základní dělení NNO

Při výběru dalších vyšetření, tj. nad rámec výše uvedených základních diagnostických metod, se u NNO řídíme výsledkem morfologického a imunohistochemického vyšetření biopsované nádorové tkáně, na jehož základě klasifikujeme NNO do pěti skupin:

a) dobře a středně diferencované adenokarcinomy (tvoří přibližně 70 % NNO),

- b) špatně diferencované karcinomy a adenokarcinomy (přibližně 15 až 20 %),
- c) špatně diferencované maligní nádory (přibližně 5 %),
- d) spinocelulární karcinomy (přibližně 5 %),
- e) neuroendokrinní nádory/karcinomy, včetně adenokarcinomů s neuroendokrinní složkou (přibližně do 5 %).

a) Dobře a středně diferencované adenokarcinomy. Nádory uvedené histologie často postihují játra, plíce, lymfatické uzliny a skelet. Základními vyšetřovacími metodami je pravděpodobné místo vzniku nádoru identifikováno přibližně v 15 - 30 % případů. Použití pozitronové emisní tomografie (PET) zvyšuje počet případů s určením pravděpodobného místa vzniku adenokarcinomu na 40 %, senzitivita PET/CT v identifikaci origa může dosáhnout až 60 %. U adenokarcinomů je v první řadě nezbytné vyloučit jako místo vzniku nádoru prsní žlázu u žen, nebo předstojnou žlázu u mužů.

b) Špatně diferencované karcinomy a adenokarcinomy. Stanoví-li patolog diagnózu špatně diferencovaného karcinomu/adenokarcinomu, musíme na prvním místě opět vyloučit potenciálně léčitelnou malignitu. V daném případě zejména extragonadální zárodečný tumor, karcinom prsu a prostaty.

c) Špatně diferencované nádory. Pojem „špatně diferencovaný nádor“ neznámého origa vystihuje situaci, kdy patolog není schopen z morfologického obrazu určit, zda se jedná o karcinom, sarkom, melanom a nebo o hematologickou malignitu. Přitom více než polovinu nádorů této podskupiny tvoří nehodgkinské lymfomy. Právě potenciální kurabilita lymfomů a možnost dosažení léčebné odpovědi i u některých dalších typů nádorů, které zde mohou být zastoupeny (např. c-Kit negativní gastrointestinální stromální tumor/GIST, Ewingův sarkom, extragonadální zárodečné tumory), vede k nutnosti použít u této skupiny NNO specifická imunohistochemická, cytogenetická a molekulárně genetická vyšetření, případně i elektronovou mikroskopii.

d) Spinocelulární karcinomy. K výběru zobrazovacích a dalších vyšetřovacích metod nad rámec diagnostického minima hraje důležitější úlohu určení spádové lymfatické oblasti s maximálním metastatickým postižením. Postižení horních etází krčních uzlin by mělo vést k vyloučení primárního tumoru v oblasti hlavy a krku doplněním CT vyšetření této oblasti, ORL vyšetřením včetně přímé laryngoskopie a nasofaryngoskopie. Postižení krčních uzlin dolní poloviny krku, včetně uzlin v oblasti klíčních kostí, stejně tak postižení kterékoliv jiné oblasti lymfatických uzlin, by mělo vést k vyloučení primárního plicního tumoru. U těchto pacientů by mělo být doplněno bronchoskopické vyšetření. Tříselná (inguinální) lymfadenopatie musí lékaře zaměřit na možnost výskytu origa tumoru v oblasti anorektální a urogenitální, a proto je nutné provést jejich důkladnou aspekci, včetně ano/rektoskopie a

cystoskopie. U mužů je dále nezbytné vyšetření oblasti penisu, u žen oblasti zevních rodidel, pochvy a čípku. Pokud uvedená vyšetření nevedou k identifikaci primárního tumoru je vhodné provést PET vyšetření, neboť se jedná o karcinomy vykazující často vysokou metabolickou aktivitu. PET vyšetření odhalí primární origo spinocelulárního karcinomu až u 30 % vyšetřovaných pacientů.

e) Neuroendokrinní nádory/karcinomy včetně špatně diferencovaných adenokarcinomů s neuroendokrinní složkou. Ve skupině neuroendokrinních tumorů neznámého origa lze identifikovat dvě základní podskupiny. První tvoří dobře diferencované (low-grade) neuroendokrinní nádory (NET), které mají většinou méně agresivní chování. Nejběžnějším z celé skupiny je neuroendokrinní nádor, dříve karcinoid, nacházející se nejčastěji v terminálním ileu, apendixu, rektu a pankreatu, vzácněji také v bronších, ovariu i jinde. Karcinoid poměrně pozdě metastazuje, většinou do jater, kostí, endokardu. K diagnóze u nádorů některých lokalizací, kde je typická produkce serotoninu mimo jiné slouží laboratorní průkaz zvýšeného vylučování 5-HIOK (5-hydroxyindoloctová kyselina) močí za 24 hod. Dalším z neuroendokrinních nádorů je feochromocytom, který produkuje katecholaminy. Ty a jejich metabolity (metanefrin, normetanefrin) lze v nadměrné míře prokázat v séru i moči. Diagnostika je dále založena na symptomech a na průkazu nadměrného vylučování vanilmandlové kyseliny do moči. Druhou skupinu neuroendokrinních tumorů neznámého origa tvoří špatně diferencované (high-grade) neuroendokrinní karcinomy. Jedná se často o velmi agresivní nádory, které v době diagnózy postihují již několik orgánových skupin a lymfatických oblastí.

Léčba

Je-li možné na základě histologického nálezu, charakteru diseminace a z klinických projevů stanovit pravděpodobné origo tumoru, řídíme se jím ve výběru protinádorové léčby. Ta je založena na platných terapeutických standardech pro jednotlivá známá nádorová onemocnění. Pokud místo vzniku nádoru jednoznačně stanovit nedokážeme, odvíjí se léčba od histologické jednotky tumoru (viz tab. 1).

Podobně jako u ostatních solidních tumorů i u NNO zvažujeme před zahájením systémové léčby možnost lokální terapie (chirurgické řešení, radioterapie, embolizace, radiofrekvenční ablace), jedná-li se o lokalizované onemocnění a zejména nelze-li předpokládat potenciální chemosenzitivitu nádoru. Na adekvátní možnosti lokální léčby je důležité myslet především při řešení solitárních ložisek, a to včetně postižení mozku. Dle situace pak na lokální léčbu může posléze navazovat radioterapie nebo systémová léčba. U pacientů s NNO s nepříznivou prognózou (viz kapitola prognóza) má smysl zahajovat protinádorovou léčbu

jen v případě jejich dobrého fyzického stavu ($PS \leq 1$), v ostatních případech je indikována komplexní paliativní péče.

Tab. 1 Doporučená protinádorová léčba u specifických skupin nádorů nezn. origa

Histologický typ	Klinická charakteristika	Doporučená léčba
Adenokarcinom	Žena (případně i muž) s jednostrannou axillární lymfadenopatií	Léčba jako u II. nebo III. klinického stádia karcinomu prsu
Adenokarcinom	Postižení tříselných uzlin (jedno- i oboustranné)	Disekce inguiny, radioterapie při postižení ≥ 2 uzlin nebo při extrakapsulárním šíření, případně i chemoterapie.
Adenokarcinom	Muž s vysokou sérovou koncentrací PSA a/nebo metastatickým postižením skeletu osteoblastického charakteru	Léčba jako u metastatického karcinomu prostaty
Adenokarcinom	Žena s karcinomatózou peritonea, bez prokázaného orgánového postižení. Může být přítomný ascites, elevace CA-125	Léčba jako u III./IV. klinického stádia ovariálního karcinomu
Adenokarcinom s buňkami tvaru pečetního prstence (signet-ring cells)	Metastatické postižení dutiny břišní	Léčba jako v případě karcinomu žaludku
Karcinom	Solitární ložisko	Lokální léčba (viz text)
Spinocelulární karcinom	Krční lymfadenopatie	Léčba jako u karcinomů hlavy a krku (lokální léčba založená na chirurgickém řešení a radioterapii, případně i konkomitantní chemoterapii).

Spinocelulární karcinom	Inguinální lymfadenopatie	Inguinální disekce, u žen lze zvážit konkomitantní chemoradioterapii jako v případě léčby pokročilého karcinomu cervixu. Zajišťovací radioterapie při postižení 2 a více uzlin.
Špatně diferencovaný karcinom	Muž < 50 let, metastázy lokalizovány ve střední čáře (mediastinum, retroperitoneum) a/nebo metastatické postižení plic a/nebo prokázána zvýšená sérová koncentrace AFP a/nebo hCG a/nebo vysoká hodnota LDH	Léčba jako v případě extragonadálního zárodečného tumoru
Špatně diferencovaný karcinom	Muž > 50 let, metastatické postižení mediastinálních a/nebo retroperitoneálních uzlin	Léčba jako v případě nemalobuněčného plicního karcinomu
Špatně diferencovaný karcinom	Ostatní případy	Léčba založená na kombinaci platinového cytostatika s taxany (nejčastěji s paklitaxelem)
Neuroendokrinní karcinom - dobře diferencovaný	Všechny případy	Léčba jako v případě karcinoidu. U jaterních metastáz zvážit chemoembolizaci
Neuroendokrinní karcinom - malobuněčný/špatně diferencovaný	Všechny případy	Léčba jako v případě malobuněčného plicního karcinomu - kombinace platinového cytostatika s etoposidem, případně i s paklitaxelem. V indikovaných případech analoga somatostatinu

Prognóza

Nejlepší prognózu mají nádory neznámého origa u kterých bylo možné určit alespoň histogenetický původ a/nebo je zařadit do některé z výše uvedených specifických skupin NNO a na základě toho vést léčbu. U nádorů vycházejících z lymfocytů nebo ze zárodečných buněk lze dosáhnout odpovídajícími chemoterapeutickými režimy dlouhodobých kompletních remisí u více než 40 % pacientů. Dobrou léčebnou odpověď s 5letým přežitím 10-20 % pacientů lze rovněž očekávat od nádorů vycházejících pravděpodobně z prsní žlázy, ovárií, prostaty a u spinocelulárních karcinomů v oblasti hlavy a krku. Ostatní NNO, u kterých nelze stanovit pravděpodobné origo a tomu přizpůsobit léčbu, mají obecně špatnou prognózu. Obecně k pozitivním prognostickým faktorům patří, jedná-li se o onemocnění lokalizované a řešitelné chirurgicky, případně radioterapií s následnou systémovou léčbou. Od použití nových molekulárních testů predikujících pravděpodobné origo nádoru lze předpokládat zlepšení léčebných výsledků.

Sekundární nádory – metastázy

J. Halámková

Úvod

V klinické praxi se setkáváme s metastatickým onemocněním již při stanovení primární diagnózy nádorového onemocnění (**synchronní** metastázy) nebo s časovým odstupem v podobě recidivy, kdy byl původní nádor již předchozí léčbou odstraněn (**metachronní** metastázy). Vzácně se pak můžeme setkat s metastázami bez jasného průkazu primárního ložiska (viz kapitola Nádory neznámé primární lokalizace).

Základem diagnostiky metastatického postižení je pečlivá anamnéza, fyzikální vyšetření (nezapomínáme na periferní lymfatické uzliny, prsa, vyšetření per rectum, varlata), základní hematologická (krevní obraz včetně diferenciálního krevního obrazu) a biochemická vyšetření, včetně vyšetření moči a nádorové markery se zaměřením na jisté či předpokládané primum. Pátrání po synchronních metastázách je součástí iniciálního stagingu. Jejich výskyt automaticky znamená, že je nádorové onemocnění v nejzávažnějším, tedy IV. klinickém stádiu. Metachronní metastázy jsou nejčastěji zjištěny v rámci dispenzarizace po předchozí léčbě, popř. v rámci přešetření v průběhu protinádorové léčby. Na přítomnost metastatického onemocnění mohou upozornit specifické příznaky (např. lokalizovaná bolest z místa metastáz) nebo nespecifické celkové příznaky např. nechutenství, úbytek na váze, slabost, únava a některé tzv. paraneoplastické syndromy (např. febrilie nejasné etiologie, hluboké žilní trombózy při hyperkoagulačních stavech, migrující tromboflebitidy, hyperkalcémie, polyglobulie nebo trombocytóza).

Klinický management nádorových metastáz probíhá vždy v kontextu komplexní onkologické léčby primárního nádoru. Následující text uvádí specifické klinické symptomy a syndromy spojené s metastázami do jednotlivých lokalizací a možnosti jejich léčby.

Metastázy do jater

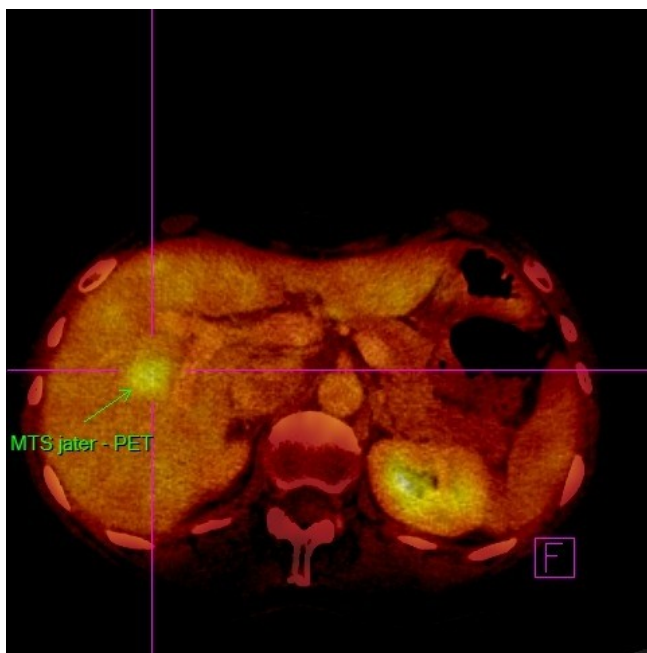
Játra představují jednu z nejčastějších lokalit metastatického rozsevu. Do jater metastazují primárně nádory gastrointestinálního traktu, prsu, plic, maligní melanom, nádory ledvin.

(Obr. 1, obr. 2).

Obr. 1. Vícečetné jaterní metastázy (MR břicha)



Obr. 2. Jaterní metastáza (vyšetření PET)



Klinicky se mohou projevovat bolestmi v pravém podžebří či bolestmi břicha, malá ložiska v játrech však bývají asymptomatická a mohou být často pouze náhodným nálezem. Hepatomegalie je známkou velmi pokročilého onemocnění, jež bývá provázeno jaterním selháváním, ikterem, ascitem a portální hypertenzí. V případě ikteru je nutno diferenciatně diagnosticky stanovit o jaký typ ikteru se jedná.

- **Prehepatální ikterus** - důsledek nerovnováhy mezi zvýšenou hladinou a odbouráváním nekonjugovaného bilirubinu (např. hemolýza, neefektivní hematopoeza). U onkologických pacientů je méně častý.
- **Hepatální ikterus** - vzniká na podkladě poruchy funkce hepatocytu, nejčastěji právě z důvodů nádorové infiltrace. Laboratorně nacházíme zvýšení jak konjugovaného, tak nekonjugovaného bilirubinu, elevovány jsou transaminázy, obstrukční enzymy pak méně. Na CT či UZ prokazujeme mnohočetné jaterní postižení bez dilatace žlučových cest. Terapie spočívá v léčbě vlastního nádorového onemocnění. Léčba tohoto typu postižení je však obtížná, protože řada léčiv je metabolizována játry a v případě jaterního selhávání je jejich podání kontraindikováno. Vždy je nutno zvážit rozsah postižení, klinický stav pacienta a předpokládanou odpověď na terapii.
- **Obstrukční ikterus** - častá forma ikteru u onkologicky nemocných, doprovázená pruritem, tmavou močí a acholickou stolicí. V diagnostice využíváme UZ a CT vyšetření břicha, kdy je zjištěna dilatace žlučových cest (obr. 3, obr. 4), v biochemickém vyšetření pak převažuje elevace obstrukčních enzymů. V případě obstrukčního ikteru je indikována drenáž buď chirurgická (bilio-digestivní bypass), endoskopická (cestou ERCP) nebo perkutánní (PTD). Následně po zavedení drenáže může být implantován biliární stent, v indikovaných případech lze zvážit i brachyterapii cestou biliárního stentu. Tam, kde nelze invazivně řešit obstrukční ikterus, léčíme pacienta symptomaticky terapií bolesti, pruritu (péče o pokožku, lehký oděv, antihistaminika, kortikoidy) a jaterní encefalopatie.

Obr. 3. Dilatace žlučových cest při obstrukci jaterními metastázami (UZ jater)



Obr. 4. Dilatace žlučových cest při obstrukci jaterními metastázami (CT jater)



V souvislosti s jaterním postižením a portální hypertenzí může docházet ke vzniku **ascitu**, který se projevuje zvětšujícím se obvodem břicha, tlakem a bolestí v dutině břišní, zažívacími obtížemi, flatulencí či meteorismem. V případě maligního ascitu existuje tzv. centrální forma – vzniká z důvodu jaterního selhání, ascites má charakter transsudátu, v terapii užíváme diuretika. Tzv. periferní forma je nejčastější, jejím podkladem je nádorové postižení parietálního či viscerálního peritonea, ascites má charakter exsudátu s vysokým obsahem proteinů a diuretika jsou obvykle neúčinná. Při tzv. smíšené formě dochází ke kombinaci obou typů ascitu (podrobněji k management ascitu viz kapitola Paliativní péče v onkologii).

Management jaterních metastáz

V případě lokalizovaného postižení u chemosenzitivních nádorů lze solitární metastázu či malý počet ložisek v játrech řešit chirurgicky, případně některou z lokálních ablačních technik – radiofrekvenční ablace, chemoembolizace, stereotaktická radioterapie, kryochirurgie, radioembolizace atd. Chirurgické řešení je indikováno pouze v případě, že výkon bude radikální (kurativní). U některých typů nádorů (jako např. kolorektální karcinom) lze využít předoperační chemoterapie společně s cílenou léčbou k dosažení operability. Radiofrekvenční ablace spočívá v zavedení sondy do nádoru a destrukci nádorových buněk pomocí tepla, které vzniká při průchodu střídavého proudu tkáněmi. Sonda bývá zaváděna peroperačně či perkutánně pod CT či UZ kontrolou. K destrukci nádorové tkáně lze využít i laser případně kryoterapii, kdy se tkáň nádoru mrazí sondou, v níž cirkuluje kryogen, nejčastěji tekutý dusík. Při chemoembolizaci dochází k blokování průtoku arteriálním řečištěm metastázy pomocí embolizačního materiálu společně s podáním cytostatika.

K lokálnímu ošetření lze využít i některou z radioterapeutických metod (např. Cyberknife, Leksellův gama nůž nebo stereotaktickou radioterapii). V případě vícečetného postižení je indikována systémová léčba. Řada pacientů s jaterními metastázami má šanci na významné prodloužení života a část z nich i na vyléčení. V každém případě je však s ohledem na množství možných diagnostických a terapeutických postupů nutný multidisciplinární přístup, nejlépe formou multioborové onkologické indikační komise (se zastoupením odborníků všech oborů, kteří se na péči o pacienta podílejí).

Karcinomatóza peritonea

Jako karcinomatózu peritonea označujeme rozsev četných nádorových ložisek na peritoneálním povrchu. Setkáváme se s ní rámci pokročilého nádorového onemocnění, kdy může být pouze jedním z mnoha oblastí infiltrovaných nádorem (např. nádor prsu, kolorektální karcinom) nebo je karcinomatóza jediným místem diseminace maligního onemocnění (např. nádor ovárií), případně je karcinomatóza jediným projevem maligního onemocnění vycházejícího přímo z peritonea (např. mezoteliom peritonea). Základem léčby je v indikovaných případech **resekce** (tzv. cytoredukce), součástí chirurgického výkonu je i aplikace intraperitoneální chemoterapie, podávaná peroperačně případně v časném pooperačním období. Někdy je chemoterapie kombinována s hypertermií (**HIPEC** - hypertermic intraoperative chemotherapy), z cytostatik se v těchto případech používá mitomycin, oxaliplatin, cisplatin, doxorubicin, docetaxel či paklitaxel. Další léčebnou možností je **intraperitoneální aplikace cytostatik** - nejčastěji u nádorů vaječnicků (např. cisplatin či paklitaxel). Karcinomatóza peritonea je často doprovázena ascitem, diuretika jsou obvykle neefektivní, symptomatickou léčbou pak bývá odlehčovací punkce nebo drenáž tenzního ascitu. Vzhledem k preexistenci peritoneálních nádorových mas je někdy nutné zaměření místa punkce pod UZ. Symptomatická léčba spočívá v podávání analgetik (většinou opioidů a spasmolytik), antiemetik a kortikoidů. V některých případech vede karcinomatóza peritonea k rozvoji syndromu multifokální **maligní střevní obstrukce**. Důležitou součástí paliativního přístupu je **zajištění výživy** (často je nutný přechod na tekutou a kašovitou (krémovitou) stravu, v indikovaných případech na dlouhodobou parenterální výživu).

Metastázy plicní a pleurální

Nejčastěji do plic metastazuje bronchogenní karcinom, karcinom prsu, ledviny, maligní melanom a nádory zažívacího traktu (obr. 5, obr. 6).

Obr. 5. Masivní metastatické postižení plic (RTG hrudníku)



Obr. 6. Plicní metastázy (CT hrudníku)



Metastatická diseminace do plic se může projevit dušností, kašlem, bolestmi na hrudi nebo hemoptýzou. Plicní metastázy se snažíme ovlivnit **systemovou terapií**, pouze v přísně indikovaných případech solitární metastázy či malého počtu ložisek, lze využít **chirurgického řešení** či **stereotaktické radioterapie**. Pokud jsou plicní metastázy doprovázeny dušností, je nutný kromě řešení kauzálně příčiny, i symptomatický přístup. U nemocných s metastatickým postižením laryngu a dolních cest dýchacích je v terapii možno využít zevní radioterapii případně v kombinaci s brachyterapií. Součástí této endobronchiální léčby může být i zavedení bronchiálního stentu či ošetření lumen bronchu laserem či elektrokoagulačním s cílem obnovit průchodnost dýchacích cest a zmírnit dušnost. U pacientů

s infiltrací laryngu je vždy nutné včas indikovat tracheostomii. Častou komplikací metastatického rozsevu do plic je i **karcinomatózní lymfangoitida** s typickým CT či RTG obrazem. V terapii jsou často efektivní kortikoidy. Tvorbu výpotku v pohrudniční dutině se snažíme ovlivnit kauzální léčbou základního onemocnění a současně i symptomatickou terapií, ta je indikována při současných symptomech jako je dušnost, kašel či bolesti na hrudi. Symptomatická terapie spočívá v **pleurální punkci** (thorakocentéza). Tam, kde je plánována opakovaná evakuace hrudního výpotku, lze zvážit **hrudní drenáž**. Snížení až zastavení tvorbu výpotku lze dosáhnout navozením **pleurodézy**, tj. podáním látky, která vede ke spojení viscerálního listu pohrudnice s listem parietálním. K intrapleurální terapii jsou užívány látky se sklerotizujícím účinkem např. talek, doxycyklin nebo chemoterapeutika jako např. bleomycin. U nemocných s nedostatečnou expanzí plíce, kde je malá pravděpodobnost úspěšné pleurodézy, lze využít pleuroperitoneálního shuntu.

Metastázy do CNS

Metastázy do mozku se vyskytují asi 10krát častěji než primární nádory mozku (obr. 7). Jejich původcem bývá často bronchogenní karcinom, karcinom prsu, ledviny či maligní melanom. Dle lokality postižení mozku se objevují **neurologické příznaky**, jako jsou bolesti hlavy, vertigo, kognitivní poruchy, parézy končetin, epilepsie, častá je **nevolnost a zvracení** v důsledku rozvoje **intrakraniální hypertenze**. Asi u třetiny nemocných jsou mozkové metastázy asymptomatické. V klinickém vyšetření nacházíme poruchy motoriky, vizu, fatické poruchy či senzorycké výpadky. V diagnostice užíváme CT či MR, která je senzitivnější a dokáže potvrdit případné meningeální postižení. Léčba v případě solitárního postižení spočívá v **neurochirurgickém řešení** či využití některé z metod **stereotaktické radioterapie**. U pacientů s mnohočetným postižením je pak indikována **zevní radioterapie**. Dle klinického stavu pacienta je nutno léčit i primární nádorové onemocnění. V případě průkazu edému mozku podáváme **antiedematózní terapii kortikoidy** a dále osmotické diuretikum **manitol**, který vede k rychlé redukci intrakraniální hypertenze, ale po 7-10 dnech přestává být efektivní. Po dobu jeho podávání je nutno zajistit dostatečnou hydrataci vzhledem k jeho diuretickému účinku. Zpočátku vysokou dávku kortikoidů (např. dexametazon 24 mg/den) postupně v průběhu několik týdnů snižujeme k minimální dávce nutné pro účinnou kontrolu symptomatologie. Metastázy do mozku často provází **sekundární epilepsie**. K akutnímu zvládnutí záchvatů obvykle využíváme benzodiazepiny (nejčastěji diazepam nebo klonazepam). Při opakovaných záchvatech je neurologem indikované pravidelné podávání antikonvulziv (např. valproát, levetiracetam).

Pokud dojde k difuznímu postižení měkkých mozkových plen nádorovými buňkami, mluvíme o **leptomeningeální karcinomatóze**. Nacházíme ji nejčastěji u nádorů plic, prsu, maligního melanomu či leukémií. Základním vyšetřením je MR, diagnóza je pak potvrzena vyšetřením

mozkomíšního moku. Zevní radioterapie může zlepšit neurologickou symptomatologii, lze aplikovat i intrathekální chemoterapii (např. methotrexat, cytarabin, thiotepa), a to formou lumbálních punkcí nebo Omayo katetrem zavedeným do intraventrikulárního prostoru.

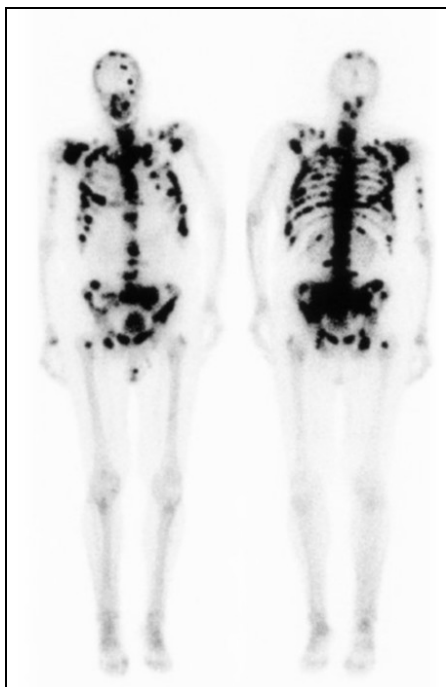
Obr. 7. Mozková metastáza s perifokálním edémem (MR mozku)



Kostní metastázy

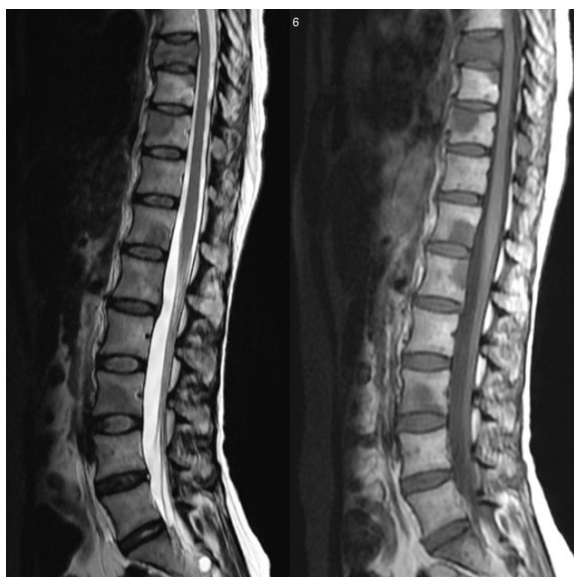
Skelet patří k nejčastějším místům metastazování solidních nádorů. Do skeletu metastazují převážně karcinomy prsu, prostaty a plic. Přítomnost kostních metastáz je projevem pokročilého inkurabilního onemocnění. První klinickou manifestací jsou nejčastěji bolesti zad či patologická fraktura. Metastázy do skeletu rozlišujeme na **osteolytické, osteoplastické a smíšené**, které jsou nejčastější. **Osteolytická ložiska**, kdy převažuje kostní resorpce nad novotvorbou a dochází k úbytku kostní hmoty, nacházíme u karcinomů štítné žlázy, ledvin, nadledvinek a trávicí trubice. **Osteoplastické** metastázy, kdy dochází k nárůstu kostní hmoty, která má však defektní strukturu, jsou časté u karcinomu prostaty (obr. 8), méně často u karcinoidu, vzácně u karcinomu močového měchýře a žaludku. **Smíšené metastázy** mívají často původ v karcinomech plic, prsu, melanomu a u gynekologických nádorů (obr. 9). Nejčastější kostní postižení je u mnohočetného myelomu.

Obr. 8. Mnohočetné metastatické postížení skeletu při nádoru prostaty (scintigrafie skeletu)



Základem terapie je **kauzální ovlivnění primárního nádoru**, kdy cílená léčba, chemoterapie či hormonoterapie mohou nejen snížit bolestivost, ale prodloužit i délku přežití. Kromě nezbytné analgetické léčby využíváme **paliativní radioterapii** v podobě zevního ozáření či podání **radionuklidů** (radium-223, stroncium-153, samarium-89). Kostní hmotu se snažíme ovlivnit aplikací **bisfosfonátů** či **inhibitorů RANKL** (*denosumab*), které jsou efektivní i v terapii hyperkalcémie působené nadměrnou resorcí kostní hmoty metastatickým rozsevem. Kostní metastázy vedou ke snížení mechanické pevnosti kosti s následným rizikem fraktury, v takovém případě je indikováno preventivní využití rehabilitačních **protetických pomůcek** (např. fixační límce, Jewettova ortéza, bederní pásy). Při hrozbě patologické fraktury, zvláště pokud se ložisko nachází v nosných kostech, můžeme volit radioterapii nebo operační zákrok po konzultaci s ortopedem. Patologická fraktura se pak ohlásí náhle vzniklou prudkou bolestí, v takovém případě je vždy nutné konzultovat ortopeda. První pomocí je zevní fixace s následnou operační vnitřní fixací, která je indikována dle charakteru a rozsahu základního onemocnění, klinického stavu pacienta a předpokládané délky přežití. V případě fraktur páteře je namísto fyzické šetření a dle lokality postižení zevní fixace ortézou. Indikace vnitřní fixace pak závisí na lokalizaci, rozsahu, prognóze pacienta a přítomnosti neurologického postižení.

Obr. 9. Metastázy v obratlech (MR páteře)



Vážnou komplikací patologické fraktury páteře bývá **syndrom míšní komprese**. Je způsoben vlastním tlakem nádorové tkáně či dislokací úlomků kostí. Nejčastěji je postižena hrudní páteř, následně lumbosakrální a krční páteř. Jedná se o akutní stav, jehož léčba musí být zahájena do 24 hodin od nástupu symptomů (viz kapitoly Akutní stavy v onkologii).

Metastázy do kůže

Metastázy do kůže bývají vzácné a doprovázejí již pokročilé onemocnění. Můžeme je vidět v případě **maligního melanomu, karcinomu prsu, nádorů ledviny či nádorů ORL oblasti**. V terapii je kromě léčby primárního nádoru možno zvážit paliativní chirurgické odstranění, jako prevence maligní rány, zevní radioterapii případně aplikaci chemoterapie v lokálních přípravcích např. 5-fluorouracil. Pokud dojde k exulceraci kožní leze, pak je nutná správná ošetrovatelská péče na specializovaných pracovištích se zkušeností v léčbě chronických maligních ran.

Metastázy do retroperitonea

Metastázy do retroperitonea často doprovází zhoubné nádory **gastrointestinálního traktu, varlat či ledvin**. V klinické symptomatologii se setkáváme převážně s bolestí zad, která může být prvním příznakem nádorového onemocnění. Proto je třeba, v případech progredujících bolestí zad myslet i na retroperitoneální lymfadenopatii. Kromě bolestí zad se u metastáz retroperitonea či pánve setkáváme s příznaky **hydronefrózy** při útlaku močových cest. V takovém případě je nutné provést vyšetření renálních parametrů a UZ břicha

k posouzení stupně hydronefrózy. Dle indikace urologa je pak volena buď zevní drenáž v podobě nefrostomie či vnitřní drenáž zavedením JJ stentů do ureterů.

Diagnostický postup u metastatického onemocnění je třeba plánovat rozvážně na základě histologie a lokalizace metastáz a jeho cílem by měla být identifikace léčitelných pacientů. Je třeba přihlídnout k celkovému klinickému stavu pacienta. Mělo by být vždy dopředu zřejmé, zda určité vyšetření přinese pacientovi nějaký prospěch. Při rozhodování, zda zahájíme protinádorovou léčbu nebo budeme volit jen symptomatickou terapii, se řídíme histologií, rozsahem onemocnění, celkovým stavem (performance status nebo Karnofsky index) a věkem pacienta. Ve většině případů se jedná o léčbu paliativní. Jsou však primární nádory, u kterých lze správným ošetřením solitárního či méně početného metastatického nálezu pacienta zcela vyléčit, či významně prodloužit život. Diagnostikující lékař by vždy měl konzultovat metastatický nález s odborníkem (onkologem) - jedině ten je totiž schopen se fundovaně vyjádřit k indikaci případné onkologické terapie.

Hereditární nádorová onemocnění

L. Foretová

Epidemiologie

Asi 5-10 % nádorových onemocnění je způsobenou vrozenou dispozicí. Většinou se jedná o monogenní příčinu dispozice, způsobenou zděděnou patogenní mutací v tumor supresorovém genu, DNA reparačním genu, méně často v onkogenu. Tato mutace je přítomna ve všech buňkách organismu, u autozomálně dominantní dědičnosti je přenosná na 50 % potomků bez rozdílu pohlaví. Penetrance, klinický projev mutace, je variabilní, ovlivněná jak pohlavím, tak dalšími genetickými i negenetickými faktory. U některých vzácných syndromů je dědičnost autozomálně recesivní, nádory se vyskytují především u sourozenců, nikoliv v předchozích generacích. Nejčastějšími testovanými syndromy jsou dědičné formy nádorů prsu a ovarií a dědičné formy nádorů kolorekta a dělohy. Každý typ nádorového onemocnění se může vyskytovat dědičně i sporadicky. U některých typů nádorů ještě nejsou geny vysokého rizika známy. Dosud je známo více jak 200 různých dědičných nádorových syndromů.

Diagnostika

Genetické testování má v současné době význam pouze u vysoce rizikových genů. Testování středně a nízké rizikových genů má prozatím jen limitované klinické uplatnění.

V případě rizikové osobní a rodinné anamnézy odesílá lékař pacienta ke genetické konzultaci. Genetik určí, zda je možné testování, jakých genů a u koho v rodině začít. Vysvětluje výsledky testování a navrhuje další testování v rodině i preventivní péči. Vyšetření vysoce rizikových genů je nutné provádět s genetickou poradnou před i po testování. Ke genetickému testování musí pacient vždy podepsat informovaný souhlas. Navržené genetické testování se provádí z genomické DNA v akreditovaných laboratořích molekulární genetiky, pomocí nejmodernějších vyšetřovacích metod. Jedná se o metody k vyhledávání mutací nebo metody přímého Sangerova sekvenování nebo sekvenování nové generace (NGS). Pozitivní výsledek musí být vždy potvrzen na dalším nezávisle izolovaném vzorku genomické DNA.

Tabulka 1. Některé vybrané syndromy s rizikem maligních onemocnění

Název syndromu	Mutovaný gen	Hlavní malignity
Cowdenův syndrom	<i>PTEN</i>	mnohočetné hamartomy, nádory prsu, kolorekta, folikulární nádory štítnice
familiární adenomatózní polypóza	<i>APC</i>	Ca kolorekta / papil. štítnice, CNS, sarkomy, slinivka, žaludek, tenké střevo
Juvenilní polypóza	<i>SMAD4/BMPR1A</i>	hamartomy tlustého střeva, tenkého střeva, žaludku, ca GIT, pancreas
familiární melanom	<i>CDKN2A/p16/p14</i>	Melanom, slinivka, prs
Hereditární difuzní ca žaludku	<i>CDH1</i>	Dif. ca žaludku, nádory prsu
Gorlinův syndrom	<i>PTCH</i>	Basaliomy, skelet. deformity, malformace,
familiární papilární karcinom ledvin	<i>MET</i>	Typ1. papilární ca ledvin
hereditární nádory prsu/ovaria	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Nádory prsu, ovaria/ kolorekta, žaludku, prostaty, slinivky, melanomy, žlučové cesty
hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Nádory kolorekta, endometria, ovaria aj./ tenkého střeva, žaludku, moč. cest, hepatobiliární, melanomy, lymfomy, CNS, prsu
Li-Fraumeni syndrom	<i>TP53</i>	sarkomy, adrenokortikální ca, prsu, leukémie, mozku aj.
MEN1	<i>MEN1</i>	pituitární, paratyreoidey, pankreatu
MEN2	<i>RET</i>	štítnice-medulární, feochromocytom
neurofibromatóza 1 a 2	<i>NF1, NF2</i>	neurofibromy, schwannomy,

		meningeomy
Peutzův-Jeghersův syndrom	<i>STK11</i>	Polypy, ca tenkého střeva, žaludku i tlustého střeva/ ovaria, čípku, testes, pigmentace sliznic
retinoblastom	<i>RB1</i>	retinoblastom
tuberózní skleróza	<i>TSC1, TSC2</i>	hamartomy
Von Hippel-Lindau syndrom	<i>VHL</i>	ledvin, hemangioblastomy, feochromocytom
Wilmsův tumor	<i>WT1, WT2, WT3</i>	Wilmsův tumor

BAP1 syndrom	<i>BAP1</i>	Mal. mesotheliom, melanom uveální, kožní (Spitzoidní typ), ledvin, prsu, ovarí aj.
Hereditární feochromocytomy a paragangliomy	<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2</i>	Feochromocytom, paragangliom
Mnohočetná leiomyomatóza a renální karcinom HLRCC	<i>FH</i>	Leiomyomy kožní, uteru, nádory ledvin, papilární II typu, oncocytické, tubulopapilární aj.
Birtův-Hoggův-Dubého syndrom BHDS	<i>FLCN</i>	nádory ledvin, onkocytické, chromofobní aj., fibrofolikulomy kůže a sliznic, spontánní pneumothoraxy

Základní doporučení k indikaci genetického poradenství:

Jakékoliv podezření na dědičnou příčinu nádorů, především:

- Karcinomy ovarí v jakémkoliv věku nebo opakované karcinomy prsu v rodině, bilaterální karcinomy prsu, vícečetné nádory nebo nádory prsu v mladém věku pod 45 let, nádory prsu u muže.

- Opakovaně nádory kolorekta/dělohy v rodině, vícečetné nádory, metachronní nádory, nádory kolorekta nebo dělohy pod 40 let.
- Opakovaný výskyt jakýchkoliv nádorů v rodině, kdy je podezření na možnou dědičnou příčinu (melanomy, mnohočetné basaliomy, difusní nádory žaludku, nádory ledvin, syndromy), vzácné typy nádorů, vícečetné malignity, časný výskyt.
- Premaligní rizikové stavy jako polypóza kolorekta, žaludku i v dětském věku.

Pokud jsou splněna kritéria k testování, je vhodné začít v rodině testování u pacienta, u kterého by mohla být dědičná příčina nádorového onemocnění nejpravděpodobnější. V rodinách, kde již pacient nežije, je možné postupně testovat nejbližší příbuzné. Pokud je dědičný syndrom prokázán genetickým testováním, je možné nabídnout prediktivní testování zjištěné rodinné mutace všem příbuzným v riziku.

Prevence a dispenzarizace nádorových syndromů

Každý nádorový syndrom má známé spektrum klinických projevů, předpokládaná rizika výskytu nádorů a je možné podle obecných doporučení a dle specifik osobní a rodinné anamnézy vytvořit preventivní program pro danou rizikovou osobu, která by měla být sledována v rámci onkologických center nebo jiných specializovaných center s přístupem ke špičkovým diagnostickým metodám. U většiny nádorových syndromů existují doporučení pro specializovanou preventivní péči.

V případě plánování rodičovství je možné se rozhodnout pro umělé oplodnění s preimplantační genetickou diagnostikou embryí k zamezení přenosu mutace do další generace.

Nejčastější nádorové syndromy

Hereditární syndrom nádorů prsu a ovarií

Hlavními rizikovými geny, jejichž zárodečná mutace může způsobit tento autozomálně dominantně dědičný syndrom, jsou geny **BRCA1** (lokus 17q21-q24, 24 exonů) a gen **BRCA2** (lokus 13q12-q13, 27 exonů). Jejich frekvence v západních populacích se odhaduje na 1:300 až 1:800.

Jedná se o **tumor supresorové geny**, které zvyšují riziko vzniku nádorů nosičkám a nosičům mutace velmi významně. Účastní se řízení regulace buněčného cyklu a apoptózy, homologní rekombinace (HR) a DNA reparačních mechanismů spojených s HR. Gen BRCA2 je nezbytný pro transport RAD51 proteinu do jádra. Je součástí FA komplexu (Fanconiho anemie) jako FANCD1 a podílí se na lokálních změnách struktury chromatinu.

Existují i další geny, jejichž zárodečné mutace mohou zvýšit riziko nádorů prsu (CHEK2, ATM, PALB2, NBN, BRIP1). Vyšší riziko nádorů prsu je spojeno i se syndromem Li-Fraumeni, neurofibromatóza typ 1., u Peutzova-Jeghersova syndromu, u syndromu difuzního karcinomu žaludku.

Základní kritéria k testování syndromu jsou:

Sporadický výskyt:

- Bilaterální karcinom prsu, první do 50 let, nebo oba do 60 let věku.
- Unilaterální karcinom prsu do 45 let (do 50 let pokud není známá vůbec rodinná anamnéza).
- Testování všech epitelových karcinomů ovarií, karcinomů vejcovodů a peritoneálních karcinomů bez věkové limitace.
- Duplicita nádoru prsu a ovaria bez věkové limitace.
- Nádor prsu u muže bez věkové limitace.
- Medulární karcinom (do 60 let u sporadického výskytu).
- ER-, PR-, ErbB2- tzv. triple negativní karcinom prsu (do 60 let u sporadického nádoru).
- Duplicita karcinomu prsu a slinivky v jakémkoliv věku.

Familiární výskyt:

- Alespoň 3 příbuzní s nádorem prsu, bez věkové limitace.
- 2 příbuzní s nádorem prsu, alespoň jeden dg. pod 50 let; nebo oba pod 60 let.
- Probandka s karcinomem prsu do 50 let a s přímým příbuzným s nádorem spojeným s HBOC (prostata, slinivka).

Hlavní celoživotní rizika onemocnění u nosiček a nosičů mutace v genech BRCA1 nebo BRCA2:

Nosič/ka mutace genu <i>BRCA1</i>		Nosič/ka mutace genu <i>BRCA2</i>	
Karcinom prsu do 70 let	RR = 10	Karcinom prsu	RR = 10
Metachronní karcinom prsu	až 60 %	Metachronní karcinom prsu	až 55 %
Karcinom vaječníků	RR = 30	Karcinom vaječníků	RR = 10
Kolorektální karcinom	RR = 4,11	Karcinom pankreatu	RR = 3,51

Karcinom prostaty	RR = 3,33	Karcinom žlučníku a žl. cest	RR = 4,97
Karcinom prsu u muže	RR = 50	Karcinom prostaty	RR = 4,65
		Karcinom žaludku	RR = 2,59
		Karcinom prsu u muže	RR = 100
		Maligní melanom	RR = 2,58

Prevence a dispenzarizace

U nosiček BRCA1/2 mutace (začátek od 20-25 let, důležité jsou i údaje o nejčasnějším výskytu onemocnění v rodinné anamnéze):

- půlroční kontroly onkologem, celkové fyzikální vyšetření,
- kontroly prsou 2x ročně včetně střídavě ultrasonografie, magnetické resonance po roce (do 60 let), mamografie ve 25 letech k vyloučení kalcifikací, pravidelně od 35 let 1x ročně – harmonogram střídavě UZ/MG + MR po půl roce,
- gynekologické kontroly včetně vaginálního ultrazvuku a markeru CA125 2x ročně,
- od 40 let každoročně vyšetření krve ve stolici - hemokult test,
- od 45 let kolonoskopie, vyšetření tlustého střeva, po 3-5 letech (u BRCA2 i gastrokopie),
- ultrazvukové vyšetření břišních orgánů ročně,
- vhodné kožní a oční kontroly ročně (především u BRCA2).

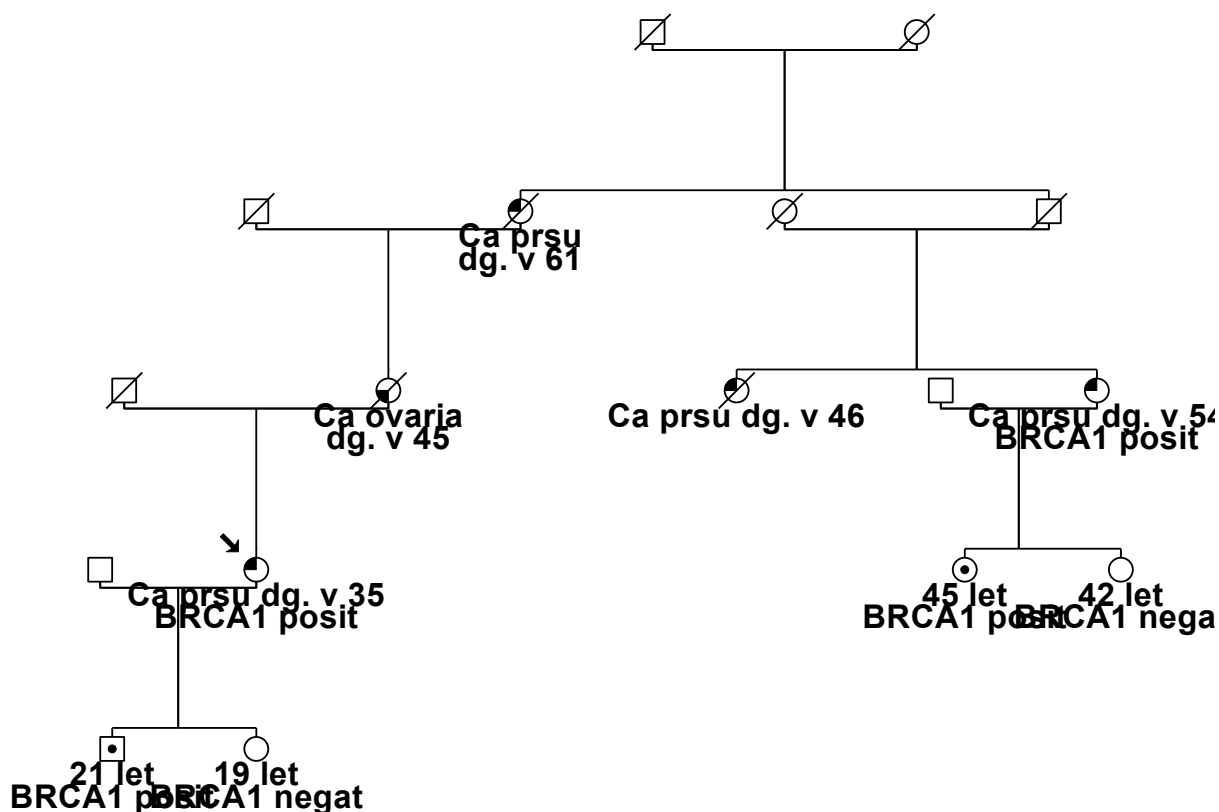
Sledování žen v těhotenství a laktaci je důležité. Případy rychle rostoucích nádorů prsu právě v tomto období nejsou výjimečné. Ženy jsou kontrolovány pomocí ultrazvuku prsů.

U mužů nosičů BRCA1/2 mutace (začátek od 30 let):

- půlroční kontroly onkologem, celkové fyzikální vyšetření,
- kontroly prsou onkologem, UZ prsou ročně od 30 let,
- ultrazvukové vyšetření břišních orgánů ročně od 30 let,
- od 40 let každoročně vyšetření krve ve stolici - hemokult test,
- od 45 let kolonoskopie, vyšetření tlustého střeva, po 3-5 letech (u BRCA2 i gastrokopie),
- od 45 let urologické kontroly včetně PSA ročně,
- vhodné kožní a oční kontroly ročně (především u BRCA2).

Kromě sekundární prevence jsou ženy informovány i o vhodnosti **profylaktické operace prsou a profylaktické adnexektomie** (vhodná i hysterektomie) ke snížení extrémně vysokého rizika onemocnění (u prsou z 85 % celoživotního rizika, u ovarií z 20-60 % rizika na 1-5 %).

Obr. 1. Rodina s hereditárním syndromem nádorů prsu a ovarií



Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)

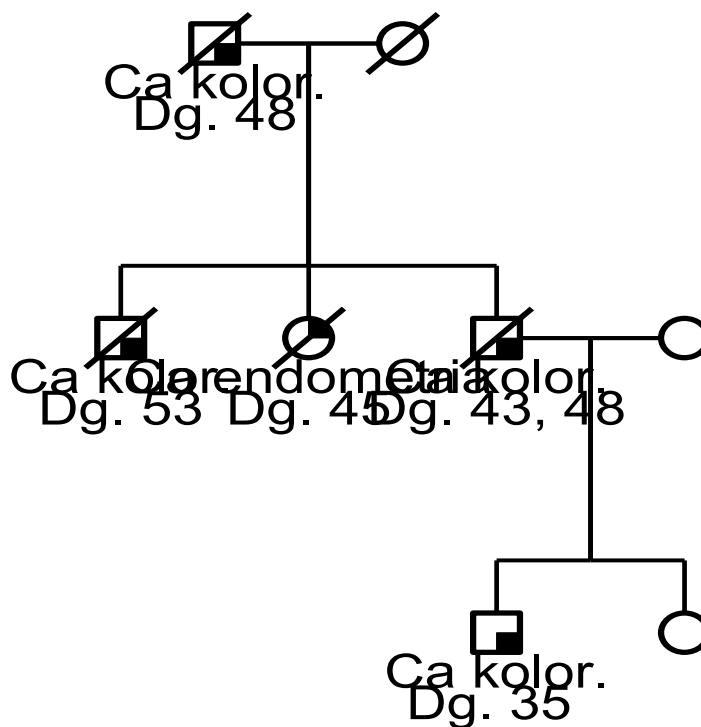
U **5-10 % nádorů kolorekta** je možné odhalit dědičnou dispozici. Screening časných nádorů kolorekta může být velice úspěšný, proto je důležité včasné odhalení vysokého rizika a dědičného syndromu. Kromě až desetinásobného rizika nádorů kolorekta je u žen zvýšené riziko nádorů dělohy a ovarií, dále jsou zvýšená rizika nádorů žaludku, tenkého střeva, žlučových cest, močového systému, slinivky, melanomů aj. nádorů. Frekvence v populaci je kolem 1:2000. Hlavními příčinami jsou zárodečné mutace v genech **MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2**, ale vzácně i mutace v genech MLH3, EXO1, EPCAM. Jedná se o DNA reparační geny (tzv. mismatch-repair systému, MMR). Genetické testování se nabízí pacientům se sporadickým výskytem nádorů kolorekta nebo dělohy do 40 let věku, s duplicitou nádorů

kolorekta a dělohy (nebo ovaria a dalšími nádory typickými pro Lynchův syndrom), vždy, pokud se nádor kolorekta/dělohy vyskytl ve více generacích, alespoň jednou pod 50 let věku. Imunohistochemické stanovení absence proteinů MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 v nádoru může být použito jako jedna ze screeningových metod k selekci testování zárodečných mutací pro Lynchův syndrom.

Preventivní opatření

U Lynchova syndromu je nutné provádět kolonoskopie od 20 let ročně, a u žen také navrhnout profylaktickou adnexektomii a hysterektomii. Důležité jsou i kontroly žaludku, močového systému, kožní, oční kontroly, u mužů kontroly prostaty.

Obr. 2. Rodina s hereditárním nepolypózním kolorektálním karcinomem



Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

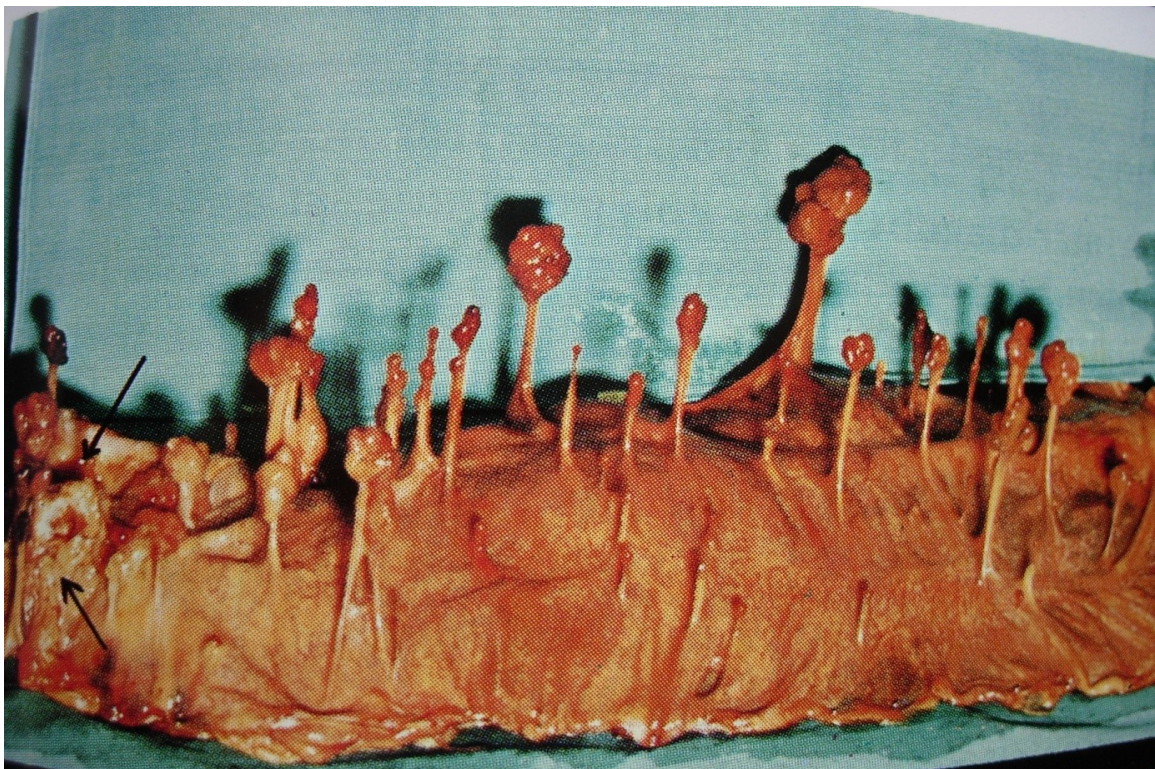
Toto autozomálně dominantně dědičné onemocnění má incidenci asi 1:8000 a penetranci až 100 %. Jedná se o častou příčinu vysokého rizika karcinomu kolorekta, který se objevuje ve velmi mladém věku. Díky zárodečné mutaci v **APC genu** (lokus 5q21-22) se začínají objevovat **mnohočetné adenomatózní polypy (stovky až tisíce)** především v rektu a sigmoideu mnohdy již v dětském věku a hrozí časně maligní zvrnutí. Velká část

onemocnění vzniká „de novo“, kdy zárodečná mutace vznikla buď ve vajíčku, nebo ve spermii rodičů a onemocnění se v předchozích generacích nevyskytlo.

Podle uložení mutace je možné odhadnout i předpokládanou závažnost nemoci a možné komplikace. Atenuovaná forma s méně než 100 polypy se vyskytuje u mutací mezi kodony 1-163 a 1860-1987, nebo v exonu 9. Velmi těžká forma bývá způsobena mutacemi v kodonech 486-499 a 1249-1464, v kodonu 233. Nejtěžší příznaky jsou u kodonů 1249-1330. Vrozená hypertrofie pigmentového epitelu retiny bývá u mutací v kodonech 463-1387 a vysoké riziko desmoidů u mutací v kodonech 1445-1578. Hepatoblastom se objevuje u malých dětí, nejčastěji do 5 let věku, u mutací v kodonech 457-1307. Hereditární hepatoblastom může být způsoben i mutacemi v genech CTNNB1 a AXIN1. Součástí FAP mohou být i osteomy, zubní anomálie, polypy a nádory horního zažívacího traktu, nádor slinivky, štítnice, nádory mozku.

Prediktivní testování příbuzných je vhodné již v dětském věku, vzhledem k možnému hepatoblastomu co nejdříve. Prevence je zaměřena na kolonoskopie, u dětí sigmoideoskopie, odstraňování polypů, UZ břišních orgánů, gastroduodenoskopie, urologické kontroly od 40 let, oční kontroly, neurologické a stomatologické

Obr. FAP, mnohočetná polypóza střeva, po kolektomii. Šípkami označen karcinom.



Variantou FAP je syndrom GAPPS („gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of stomach“). Příčinou této masivní kobercovité **polypózy fundu a těla žaludku**, bez postižení antra a duodena s vysokým rizikem adenokarcinomu žaludku, je mutace v promotoru 1B APC genu, tj. v regulační oblasti APC genu. Věk prvních příznaků je velice variabilní, ale většinou je nutná gastrektomie v časném věku.

Obr. Masivní polypóza žaludku u mladého pacienta při GAPPS syndromu, před preventivní gastrektomií



Syndromy s endokrinními nádory

Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 1 (MEN1)

Incidence tohoto syndromu je asi 1:50 000 s penetrancí 95 %. Hlavním příznakem bývá **hyperkalcémie**, mnohdy s ledvinovými kameny, další příznaky se vyvíjejí dle typu nádoru a hormonální sekrece. Tento autozomálně dominantně dědičný syndrom je způsoben mutacemi v genu **MEN1** (lokus 11q13). Kromě **adenomů příštítných tělísek s hyperparathyreózou** jsou dalšími projevy **entero-pankreatické endokrinní nádory** (např. inzulinomy, gastrinomy, glukagonomy, vipomy), **adenomy hypofýzy** (např. prolaktinomy, somatotrofinomy), nádory kůry nadledvin, karcinoidy (thymu, bronchu, žaludku). Může dojít i k malignímu zvrhnutí nádorů.

Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2 (MEN2)

Příčinou tohoto autozomálně dominantně dědičného syndromu je mutace v **RET** proto-onkogenu (lokus 10q11). Různé mutace se liší fenotypovým projevem. Incidence je uváděna 1:25 000 až 1:50 000, penetrance asi 80 %.

- **MEN2A** je nejčastější, hlavními příznaky jsou **primární hyperparathyreóza, feochromocytomy a medulární karcinom štítnice**.
- MEN2B syndrom se projevuje marfanoidním habitem, očními anomáliemi, feochromocytomy, neurinomy, ganglioneuromatózou zažívacího traktu a medulárním karcinomem štítnice.
- Familiární medulární karcinom štítnice je dalším typem, kde se jiná onemocnění nevyskytují.

Aktivační mutace RET proto-onkogenu způsobují konstitutivní stimulaci signálních drah bez přítomnosti růstových faktorů. Prediktivní testování je nutné již v dětství. Pro vysoké riziko agresivního medulárního karcinomu štítnice je doporučována profylaktická thyreoidektomie.

Li-Fraumeniho syndrom

Charakteristickými nádory tohoto autosomálně dominantně dědičného syndromu jsou **sarkomy, nádory prsu, mozku, leukémie a lymfomy a adrenokortikální karcinomy**. Mohou se však objevit i jiné nádory jako Wilmsův tumor, nádory tlustého střeva, žaludku, plic, slinivky, melanomy, germinální tumory, často se objevují i **vícečetné malignity**. Zvýšené může být **riziko jakékoliv malignity**. Zárodečné **mutace v genu TP53** (17p13.1) jsou hlavní příčinou tohoto syndromu a u velké části pacientů mohou vznikat „de novo“. Asi u 50 % nosičů mutace se malignita projeví do 50 let věku. Mutace může být zodpovědná až za 1 % časných nádorů prsu a testování TP53 genu se provádí u všech pacientek s karcinomem prsu do 35 let věku. Prediktivní testování je v dnešní době možné již od dětského věku, neboť se zásadně zlepšily možnosti preventivní péče. Provádí se fyzikální kontroly onkologem, kontroly výšky, váhy, krevního tlaku, krevního obrazu, LDH, hormonů nadledvinek, moč a sed., UZ břicha, prsů, MR mozku, prsů i celotělová magnetická rezonance, kolonoskopie i gastrokopie.

Vzácně mohou být příčinou podobných klinických příznaků jako u LFS mutace v genu CHEK2 (lokus 22q12.1). Tento gen je považován za středně rizikový gen pro nádory prsu (2-5 násobné riziko) i některé jiné typy nádorů.

Molekulárně genetická diagnostika nádorových syndromů

Genetické vyšetření by mělo být provedeno v algoritmu:

- genetické poradenství a indikace testování genů lékařským genetikem,
- molekulárně genetické testování ve specializované akreditované laboratoři,

- biologická interpretace výsledků testování molekulárním genetikem a laboratorní zpráva,
- genetická konzultace a předání klinické zprávy s výsledky testování lékařským genetikem.

Tímto způsobem je možné správně indikovat testování a především správně interpretovat výsledky testování a doporučit další postup u probanda a v rodinách.

Genetické poradenství a testování je dnes rutinní součástí onkologie jako obor umožňující personalizovanou preventivní onkologickou péči u vysoce rizikové populace a dále i k plánování nejlepšího způsobu chirurgické i onkologické léčby.

Hereditárních nádorových onemocnění, u kterých je možné genetické testování, je samozřejmě celá řada a jejich kompletní výčet přesahuje rozsah této publikace. Pro podrobnější informace odkazujeme na následující literaturu:

1. Supplementum časopisu Klinická onkologie 2006 - Hereditární nádorová onemocnění
<http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2006-04-30-supplement/>
2. Supplementum časopisu Klinické onkologie 2009 (ročník 22) - Dispenzarizace dědičných nádorových syndromů
<http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2009-06-10-supplement-1/>
3. Supplementum časopisu Klinické onkologie 2012 (ročník 25) - Hereditární nádorová onemocnění III
<http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2012-08-15-supplement-1/>
4. Supplementum časopisu Klinické onkologie 2016 (ročník 29) - Hereditární nádorová onemocnění IV
<http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2016-01-15-supplementum-1/>
5. Onkologie - minimum pro praxi. Tomášek J. a kolektiv. Asclepius 2015. ISBN 978-80-88046-01-1. Foretová L. Dědičná nádorová onemocnění s. 44-63
6. Molekulární genetika v onkologii. Foretová L. a kol. Nakladatelství Mladá fronta a.s. 2014. ISBN:978-80-204-3236-0

Nejčastější nádory dětského věku

V. Bajčiová, J. Štěrba

Dětská onkologie se zabývá diagnostikou a léčbou solidních nádorů a hematologických zhoubných onemocnění u dětí od 0 do 15 let věku a u mladistvých ve věku od 15 do 19 let věku. Vznik dětské onkologie byl podmíněn poznáním zásadních rozdílů mezi nádory dospělého a dětského věku. Nádory dětského věku (tzv. dětské typy nádorů) se od nádorů dospělého věku liší ve dvou hlavních oblastech:

- vlastnosti pacienta – nemocného dítěte
- vlastnosti nádoru

Nemocné dítě

Dítě není „zmenšený dospělý“. V průběhu dětství tělo roste a pokračuje funkční vývoj jednotlivých orgánů. Vyrávající orgány (např. mozek) často limitují výběr léčebných možností rizikem rozvoje závažných pozdních následků a komplikací protinádorové léčby. Dětský věk všeobecně je charakterizován rychlejším hojením, vyšší mírou adaptace, dobrou orgánovou funkcí a vyššími kompenzačními mechanismy. Děti obvykle nemají žádné komorbidity a tolerují protinádorovou léčbu lépe ve srovnání s dospělým pacientem.

Věk hraje v onkologii významnou roli. Výskyt nádorů je věkově specifický, biologie nádorů a jejich klinické chování je rovněž věkově specifické. U mnoha dětských typů nádorů je samotný věk prognostickým a prediktivním faktorem. Navíc biologie hostitele se věkem mění, v průběhu života nastávají metabolické změny, přibývají komorbidity a vlivem faktorů životního stylu se kumulují epigenetické změny a mutace, které vedou ke vzniku kardiovaskulárních nemocí, metabolických a neurodegenerativních onemocnění a nádorů. Na buněčné úrovni tyto procesy vedou k poškození DNA, dysfunkci mitochondrií a proteazomu, reaktivaci telomeráz a poruchám regulace procesu buněčné smrti.

Vlastnosti nádoru

Nádory typické pro dětský věk, tzv. dětské typy nádorů, jsou nádory:

1. vyrůstající z nediferencovaných tkání, tzv. **embryonální typy nádorů** (neuroblastom, nefroblastom, retinoblastom, hepatoblastom, medulloblastom atd.),
2. vyrůstající z pojivové tkáně, **mesenchymální typy nádorů** (sarkomy).

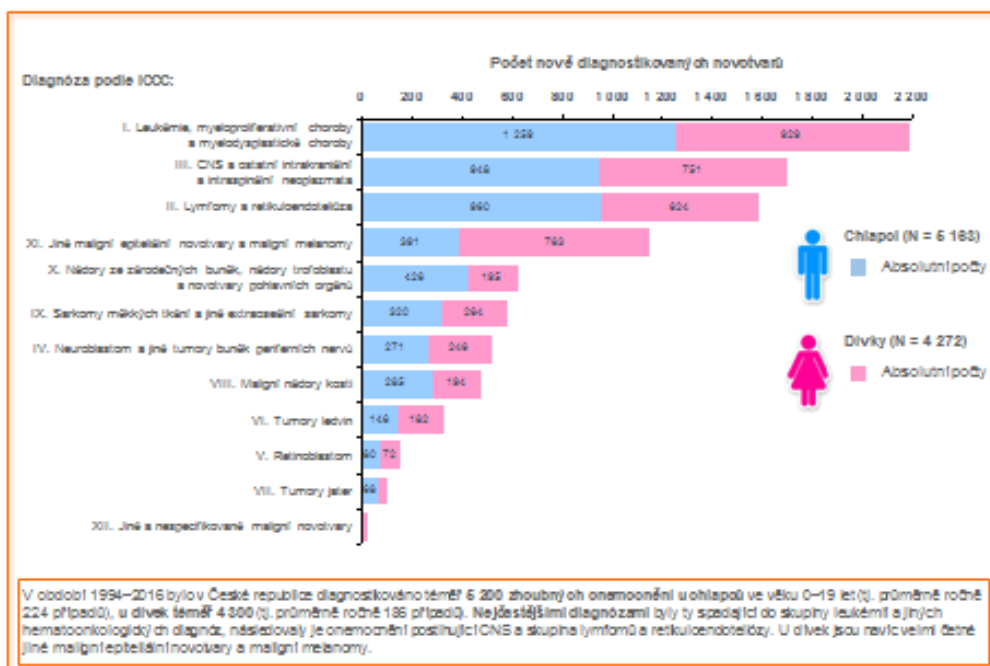
Epiteliální nádory (karcinomy) typické pro dospělý věk jsou u dětí raritní, tvoří méně než 2 % a u dospívajících kolem 12 % ze všech nádorů.

Zásadní rozdíly dětských typů nádorů od nádorů dospělého věku:

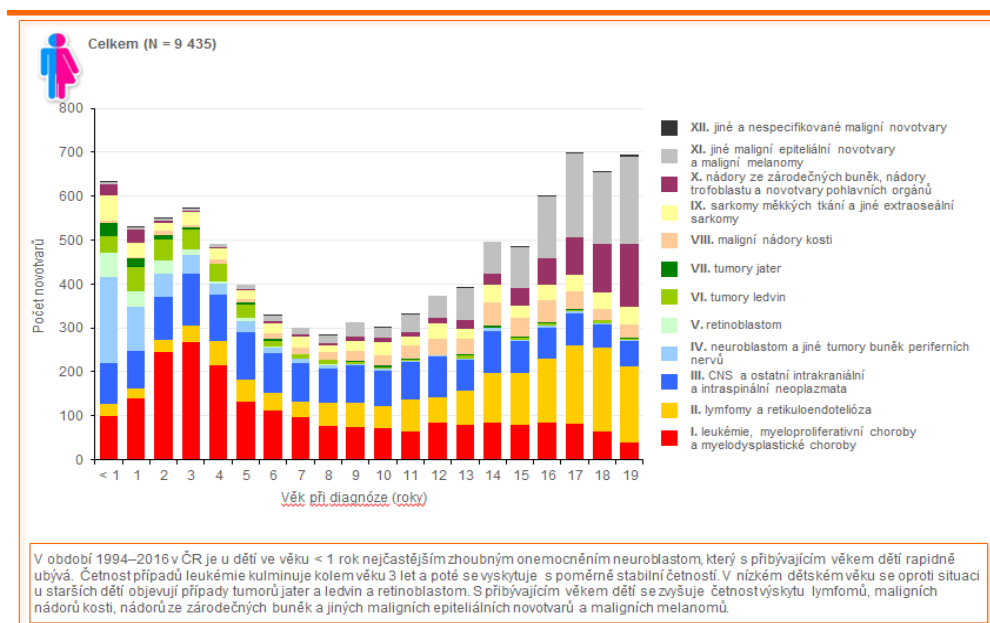
- a) **Epidemiologie:** nádory u dětí patří mezi vzácné choroby, tvoří **méně než 1 %** ze všech zhoubných nemocí v populaci. Nádorem onemocní 1 z 600 dětí do 15 let věku. **Chlapci** onemocní všeobecně častěji než dívky. Nejvyšší incidence je ve věkové skupině pod 5 let věku u obou pohlaví. Druhý vrchol výskytu je v období puberty a dospívání.

Trend incidence zhoubných onemocnění u dětí ve věku 0–19 let v České republice vykazuje statisticky významný dlouhodobý nárůst nových případů průměrně o 0,5 % ročně. Dle ASR-W bylo v roce 2016 zaznamenáno 184 onemocnění na 1 000 000 dětí.

Obr. č. 1: Počet případů u dětí a dospívajících dle diagnóz ICCC v ČR, 1994 - 2016



Obr. č. 2: Věková distribuce nádorů v České republice v období 1994 – 2016

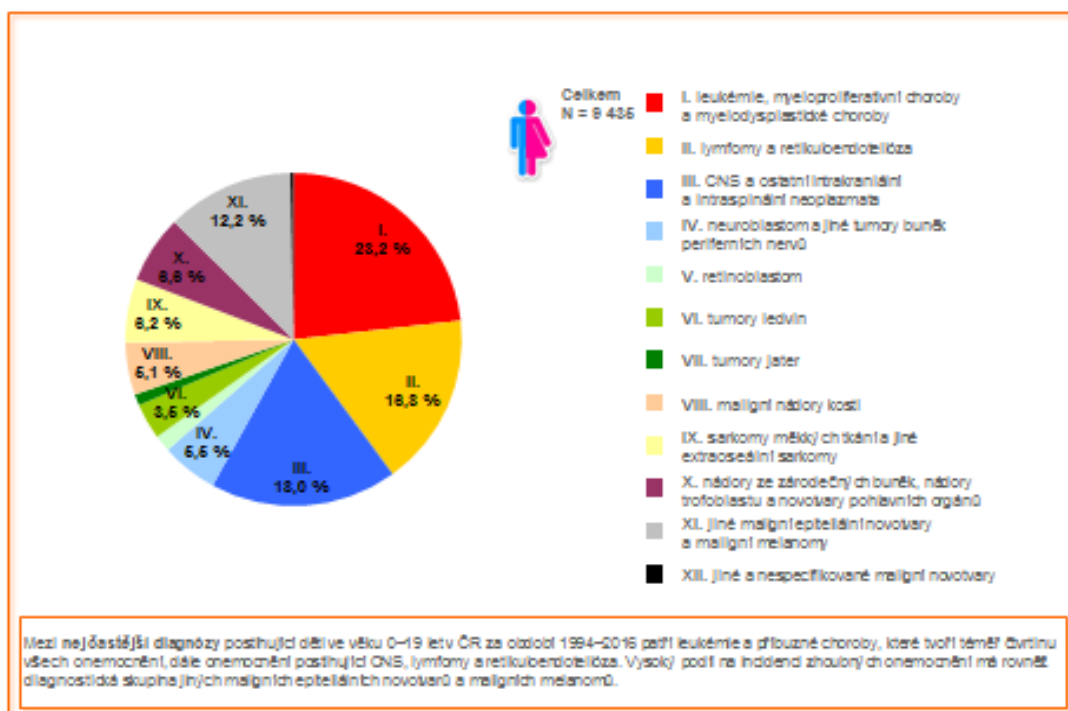


b) **Etiologie a patogeneze:** příčiny vzniku většiny dětských nádorů (80 – 90 %) nejsou známé, výskyt je sporadický. Faktory zevního prostředí mají u dětských typů nádorů jenom okrajový a nepřímý význam. U 5 – 10 % pacientů je nádor podmíněn genetickými faktory, nádorovými predispozičními syndromy (např. Wiedemann-Beckwithův syndrom, WAGR syndrome, neurofibromatosa typu I atd.). Poruchy imunity mohou rovněž hrát roli při vzniku nádoru. V procesu tumorigeneze hrají důležitou roli epigenetické změny, které lze charakterizovat jako interakci mezi genomem a faktory zevního prostředí. Vliv zevních faktorů a životního stylu na vznik nádorů dospělého věku cestou epigenetických změn je dobře znám (kouření, obezita, alkohol, stres, toxiny zevního prostředí atd.). Epigenetické modulace mají v etiopatogenezi a klinickém chování u dětských typů nádorů menší význam než u dospělých. Nicméně zevním prostředím / životním stylem navozené epigenetické změny mohou být přeneseny na následnou generaci. Obojí (maternální i paternální) genomy jsou demetylovány po fertilizaci. Proces buněčné diferenciace v období časně embryogeneze obsahuje v sobě specifické epigenetické modifikace. Tento proces je ukončen ještě před narozením dítěte, obvykle **v prvním trimestru gravidity**. Tato perioda vývoje je velmi senzitivní na expozici specifickými faktory prostředí, včetně diety a životního stylu matky, způsobu otěhotnění (přirozenou cestou nebo formou umělého oplodnění). Několik studií potvrdilo vliv kouření u matek na epigenetické změny u jejich dětí. Prenatální expozice kouření ovlivňuje u dětí DNA metylaci v hematologických buňkách. Podobně požívání alkoholu u těhotných žen vedlo k alteraci DNA metylace u novorozenců. Význam kojení a mateřského mléka pro imunitu dítěte je dobře znám. Nezanedbatelný je i paternální vliv na epigenom dítěte (kouření, alkohol, drogy, léky, stres, vysoký věk otce atd.). Všeobecně lze říct, že ovlivnit genetickou predispozici a genom nelze, ale zdravý životní styl rodičů a rodiny může výrazně omezit a redukovat epigenetické změny a tím i riziko nádorů u jejich dětí.

Při neznámé příčině vzniku dětských nádorů nelze definovat rizikovou skupinu, a proto je skríníng v dětské onkologii neprovádí.

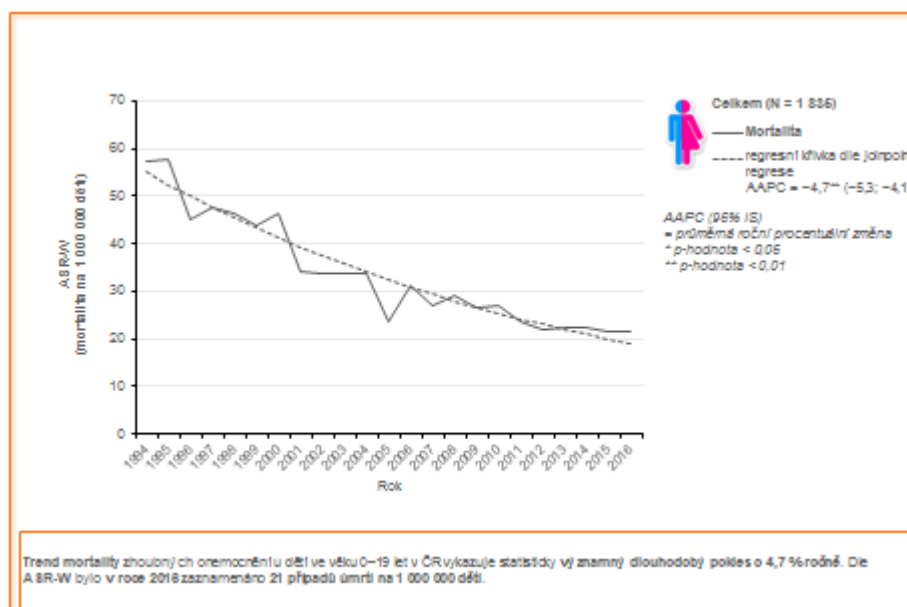
- c) **Spektrum histologických typů** je věkově specifické a liší se od zastoupení různých typů nádorů v jiných věkových skupinách (viz obr. č. 3)
- d) **Biologické chování nádoru:** nádory v dětském věku jsou vysoce agresivní, rychle rostou a časně diseminují hematogenní nebo lymfogenní cestou. Proliferační aktivita je vysoká, doubling time (čas zdvojení) se pohybuje řádově v hodinách a dnech. Premaligní stav (nádor in situ) se u dětských typů nádorů nevyskytuje.

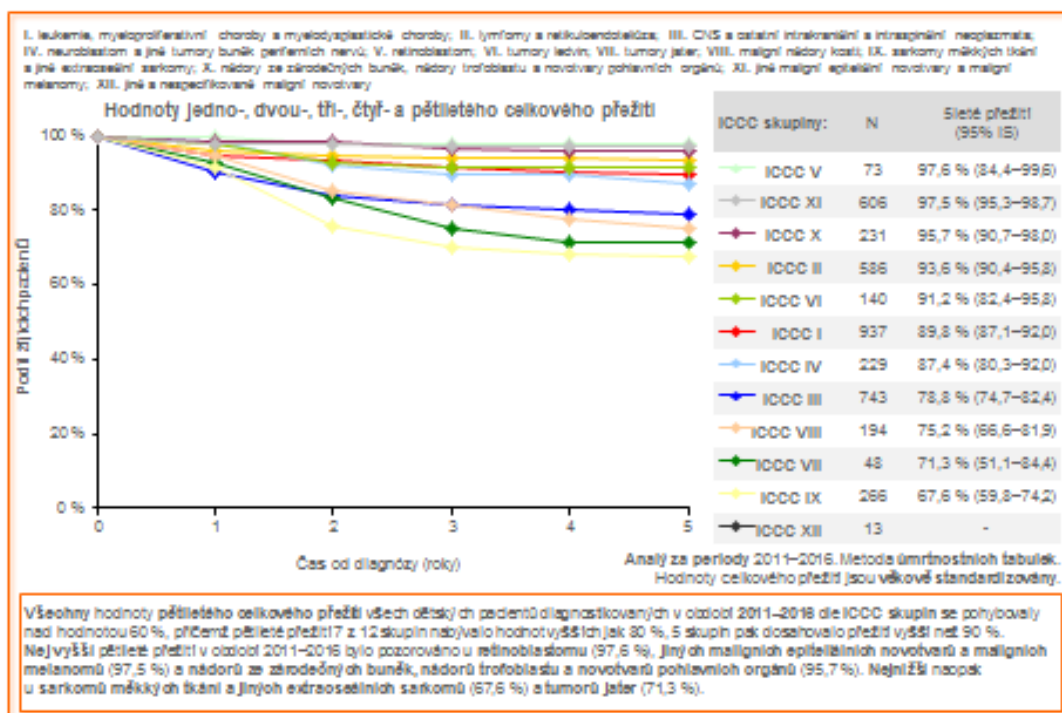
Obr. č 3 : Nejčastější typy nádorů u dětí v ČR, 1994 – 2016



- e) **Klinická prezentace:** příznaky dětských typů nádorů jsou nespecifické, ovlivněny jsou věkem dítěte, typem nádoru, jeho lokalizací a rozsahem nemoci. Příznaky mohou být lokální nebo systémové (hubnutí, teploty, pocení, slabost...). Paraneoplastické příznaky jsou v dětské onkologii výrazně méně časté než v dospělé onkologii.
- f) **Výsledky léčby:** jsou v dětské onkologii výrazně lepší než v onkologii dospělého věku. Je to dané většinou vysokou chemosenzitivitou a radiosenzitivitou dětských nádorů. V současnosti dlouhodobě přežívá více než 85 % onkologicky nemocných dětí.

Obr. č. 4: Trend mortality a celkové přežití dětských onkologických pacientů v ČR dle diagnózy v období 2011 – 2016





- g) **Klasifikace** dětských nádorů se liší od klasifikace nádorů dospělého věku. Nádory dospělého typu jsou klasifikovány dle ICD-O (International classification of Disease – Oncology), založené na lokalizaci nádoru. Dětské typy nádorů jsou klasifikovány dle ICCC (International Classification of Childhood Cancer), založené na morfologii nádoru.
- h) **Organizace péče v dětské onkologii:** diagnostika a léčba je soustředěna v centrech dětské onkologie. Ideální je jedno centrum na 5 – 7 milionů obyvatel.

Leukémie v dětském věku

Leukémie jsou nejčastější zhoubná onemocnění v dětském věku, tvoří přibližně 30 % ze všech malignit. Ze všech typů leukémií je u dětí nejčastější **akutní lymfoblastická leukémie (ALL)**, tvoří až **75 – 80 % leukémií**, 10 – 15 % tvoří akutní myeloidní leukémie (AML). Chronická myeloidní leukémie (CML) je vzácná, představuje maximálně 5 - 10 % ze všech leukémií.

Epidemiologie

V České republice onemocní každoročně ALL 80 – 100 dětí a AML 20-30 dětí. Častější je výskyt u chlapců. Vrchol výskytu je v předškolním věku.

Rizikové faktory

ALL vzniká opakovaným poškozením genetické výbavy lymfoidního prekursoru, které vede k zastavení diferenciaci a apoptózy a k nekontrolované proliferaci. Mezi rizikové vnitřní faktory patří genetické predispoziční syndromy se zvýšenou fragilitou chromozomů a poruchami reparačních mechanismů nukleových kyselin (Fanconioho syndrom, Bloomův syndrom, Downův syndrom, Kostmannův syndrom a další). Z faktorů zevního prostředí mohou vést ke vzniku leukémie opakované expozice radiačního záření, především v graviditě, a některé chemické kancerogeny (pesticidy, cytostatika).

Klinický obraz

Klinické příznaky jsou vesměs nespecifické. Jako tzv. **leukemická trias** jsou označeny **krvácivé projevy, zvětšení lymfatických uzlin a organomegalie** (hepatosplenomegalie). K dalším projevům patří zvýšená teplota, zvýšená únava, dyspnea, bolesti dlouhých kostí a změna pohybového stereotypu, nechutenství. Mohou se objevit příznaky způsobené mediastinální masou a symptomy způsobené hyperleukocytosou a leukostázou. Trvání obtíží je většinou 2 – 6 týdnů. Někdy se může ALL projevit jako náhlá příhoda (multiorgánové selhání, syndrom akutní lýzy nádoru, syndrom horní duté žíly nebo hyperviskozní syndrom).

Diagnostika a staging

Zásadní pro diagnostiku je vyšetření periferního krevního obrazu a kostní dřeně. Diagnostika leukémie a podtypu leukémie zahrnuje morfologické, imunofenotypické, cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření kostní dřeně. Průkaz **více než 25 % blastů (ALL) a 20 % blastů (AML)** v kostní dřeni je průkazem diagnózy leukémie.

Morfologická klasifikace leukemických blastů na základě vyšetření světelným mikroskopem a imunofenotypická detekce jejich povrchových antigenů pomocí průtokové cytometrie určuje fenotyp leukémie. Cytogenetické vyšetření, resp. přítomnost fúzních genů má nejen diagnostický, ale především prediktivní a prognostický význam (např. t (9; 22), resp. gen BCR-ABL u Ph1 pozitivní leukémie). Ze zobrazovacích vyšetření je standardním postupem rentgenový snímek plic, ultrazvuk břicha a uzlinových oblastí. U chlapců je součástí vyšetření i palpační a ultrazvukové vyšetření varlat pro riziko leukemické infiltrace. Leukemickou infiltraci CNS vyšetříme MRI mozku a vyšetřením mozkomíšního moku z lumbální punkce.

Základní principy léčby

Akutní leukémie považujeme za chemosenzitivní onemocnění. U většiny ALL vede systémová chemoterapie k dosažení hematologické remise. Poznatky dosažené v genetice a molekulární regulaci leukémií vedly k vytvoření současných léčebných protokolů, ve kterých jsou pacienti s ALL na základě klinických, biologických a genetických alterací rozděleni do skupiny nízkého, středního a vysokého rizika.

Léčba ALL trvá 2 roky a je rozdělena do několika fází – **indukční** fáze léčby (cílem je dosažení klinické a hematologické remise), fáze **konsolidace, reindukce** a fáze **udržovací** chemoterapie. V léčbě ALL jsou používány kortikoidy, vinkristin, antracykliny, L-asparagináza, metotrexát, analoga nukleotidů. V prevenci CNS infiltrace, případně k její léčbě, se podává chemoterapie intrathekálně. U přesně definovaných pacientů vysokého rizika a některých pacientů s relapsem leukémie může být efektivní myeloablativní chemoterapie s následnou allogenní transplantací kostní dřeně.

Radioterapie se používá pouze v přípravě před allogenní transplantací kostní dřeně (celotělové ozáření). Ozáření mozku v rámci profylaxe CNS infiltrace je indikováno především u T-ALL. Nevýhodou je negativní ovlivnění kognitivních funkcí.

Léčba AML je vedena poněkud odlišně, trvá méně než rok a je podávána ve formě několika intenzivních bloků chemoterapie.

Prognóza

Akutní leukémie patří mezi chemosenzitivní a kurativní nemoci. V současnosti 5 let přežívá více než 90 % dětí s ALL a více než 85 % dětí s AML. Prognózu u leukémií ovlivňují faktory klinické a molekulárně biologické. Mezi klinické prognosticky negativní faktory patří věk (<1 rok anebo >10 let), počet leukocytů v čase diagnózy ($> 50 \times 10^9/l$), mužské pohlaví a T buněčný imunofenotyp. Chemosenzitivita a odpověď na léčbu je důležitý prediktivní faktor. Vyšetření kostní dřeně den 15 a den 33 indukční fáze léčby je ukazatelem a mezníkem pro následnou léčebnou strategii a event. přesun pacienta do vyšší rizikové skupiny.

Nejdůležitějším prognostickým indikátorem u dětí, které mají přítomen fuzní gen, je sledování úrovně tzv. minimální reziduální nemoci (MRD) metodou flowcytometrickou nebo PCR, tedy pod úrovní detekce morfologické.

Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom je maligní lymfom charakterizovaný přítomností Reed-Sternbergových buněk nebo Hodgkinových buněk, které jsou obklopeny reaktivním infiltrátem z lymfocytů, histiocytů a dalších buněk. Pocházejí z B lymfocytů germinálního centra lymfatické uzliny, nepodléhají apoptóze.

Epidemiologie

Hodgkinův lymfom představuje 5 – 6 % ze všech malignit u dětí mladších 15 let. Vrchol výskytu je v období dospívání (2. nejčastější nádor v tomto věku a vůbec nejčastější nádor u dospívajících dívek). Pod 5 let je vzácný, a častější u malých chlapců.

Rizikové faktory

Příčiny vzniku Hodgkinova lymfomu většinou nejsou známy, výskyt je sporadický. Vyšší riziko bylo popsáno u rodin s malým počtem dětí, s narůstajícím počtem sourozenců riziko Hodgkinova lymfomu klesá. Rovněž rodiny s vyšším socio-ekonomickým postavením mají vyšší riziko vzniku lymfomu. Není potvrzeno definitivní spojení mezi Hodgkinovým lymfomem a virovou/bakteriální infekcí. Pacienti s imunodeficiencí a pacienti na dlouhodobé imunosupresivní léčbě (např. po orgánové transplantaci) jsou v riziku rozvoje Hodgkinova lymfomu. Zvýšené riziko vzniku Hodgkinova lymfomu je rovněž u dlouhodobě přežívajících dětských onkologických pacientů jako sekundární malignita.

Klinický obraz

Klinické příznaky Hodgkinova lymfomu jsou nespecifické – především nebolestivé, v čase progredující, zvětšení lymfatických uzlin, u dětí většinou lokalizované v oblasti krku a nadklíčků, ale samozřejmě mohou být i kdekoli jinde.

Asi 25 % dětí rozvine tzv. **B symptomy** (undulující teploty $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ s afebrilními periodami, noční pocení, ztráta $> 10\%$ hmotnosti v průběhu posledních 6 měsíců + svědění), celková slabost, zvýšená únava. Někdy může být přítomen kožní exantém.

Mediastinální lymfom může vést k suchému kašli, později k dušnosti. Syndrom horní duté žíly je u Hodgkinova lymfomu zřídka vyjádřen. Infradiafragmatické postižení je málokdy symptomatické.

Diagnostika a staging

Při fyzikálním vyšetření je nutno palpačně vyšetřit všechny palpačně dostupné nodální oblasti, játra, slezinu, při postižení Waldayerova okruhu může být asymetrické zvětšení tonzily. Postižené uzliny tvoří pakety, obvykle jsou nepohyblivé vůči spodině. Jsou na pohmat nebolestivé, ale tzv. gumovité konzistence.

Zobrazovací vyšetření (ultrazvuk, **CT** vyšetření plic i břicha) prokážou rozsah postižení lymfatického systému a případně extranodální nemoc. **PET** sken je dnes standardem a má nejen diagnostickou roli, ale rovněž je zásadní při hodnocení časné odpovědi na chemoterapii (již po 1. bloku chemoterapie). Výsledek je klíčový pro další léčebnou strategii.

Zobrazovací vyšetření a přítomnost B příznaků či jejich nepřítomnost (A) určí klinické stadium, které se u Hodgkinova lymfomu určuje dle **Ann Arbor klasifikace** stejně jako v dospělé onkologii.

Jediným potvrzením diagnózy je histopatologické vyšetření biologického materiálu. Od roku 2008 platná klasifikace dělí Hodgkinův lymfom do 2 skupin:

1. **Klasický Hodgkinův lymfom**, který má 4 podtypy:

- a) lymfocytární dominance (převaha lymfocytů),
- b) nodulární skleróza (u dětí a adolescentů nejčastější),
- c) smíšená buněčnost (typický pro prepubertální věk),
- d) lymfocytární deplece (vzácný u dětí).

2. **Nodulární lymfocyty predominantní Hodgkinův lymfom**

Základní principy léčby

Chirurgická léčba má pouze diagnostickou roli (odběr biologického materiálu na histologii). Výjimkou je nodulární lymfom s lymfocytární predomancí klinického stadia I, u kterého je chirurgická resekce kurativní.

Zásadní léčebnou modalitou u Hodgkinova lymfomu u dětí a dospívajících je **systémová chemoterapie**. Léčebná strategie závisí od klinického stadia, zařazení do rizikové skupiny a časné odpovědi měřené po 1. bloku chemoterapie.

Klasickou kombinací u Hodgkinova lymfomu v dětské onkologii je DBVE (doxorubicin, bleomycin, vinblastin and etoposide), pro pokročilou nemoc navíc cyklofosamid a prednison (DBVE-PC). V dětské onkologii je snaha minimalizovat indikace k radioterapii, u Hodgkinova lymfomu se používá nižší dávka (standardní dávka je 21 Gy) a redukovaný ozařovaný objem pouze na postižené uzliny (involved field radioterapie). Indikaci podání radioterapie ovlivňuje klinické stadium a časná odpověď na chemoterapii.

Hlavním cílem a důležitým aspektem léčby Hodgkinova lymfomu je předejít a minimalizovat riziko pozdních následků u dlouhodobě přežívajících pacientů, především sekundárních malignit (karcinom štítnice, karcinom prsu atd.).

Prognóza

Prognózu ovlivňuje rozsah nemoci (klinické stadium), přítomnost B symptomů, pozitivní bulky choroba a extranodální postižení, subtyp Hodgkinova lymfomu a časná odpověď na chemoterapii měřitelná na 18 FDG PET skenu. Vyšší riziko nepříznivého průběhu mají adolescentní chlapci. Pětileté přežití u Hodgkinova lymfomu dnes přesahuje 90 – 95 %.

Non-Hodgkinův lymfom (NHL)

Non-Hodgkinův lymfom (NHL) reprezentuje heterogenní skupinu systémových onemocnění lymfatického systému (lymfatických uzlin, thymu, sleziny, kostní dřeně, apendixu, Peyerových plaků ve stěně střevní). Nejčastější typy NHL u dětí a dospívajících jsou **lymfoblastický lymfom** (obvykle T buněčný), **Burkittův lymfom** a **velkobuněčný lymfom**. Pediatrický NHL se liší od NHL v dospělém věku epidemiologickými daty, zastoupením

histologických podtypů, biologickým a klinickým chováním, léčbou a léčebnými výsledky. Prakticky všechny typy NHL u dětí jsou **vysokého stupně malignity (tzv. high grade)**. Lymfomy nízkého stupně malignity (folikulární lymfom, MALT lymfom, primární CNS nebo kožní lymfom) jsou u dětí extrémně vzácné.

Epidemiologie

NHL je pátou nejčastější malignitou a představuje kolem 7 % ze všech zhoubných onemocnění u dětí do 15 let věku. Vrchol výskytu je u dospívajících. Častěji jsou postiženi chlapci.

Rizikové faktory

U většiny pacientů s NHL příčina vzniku není jasná. Vyšší riziko vzniku NHL mají pacienti s primárním imunodeficitem (např. Wiskott-Aldrich syndrom) a pacienti imunosuprimovaní sekundárně (po orgánových transplantacích, AIDS) nebo pacienti s genetickou predispozicí (ataxia teleangiectatica, Nijmegen breakage syndrom, konstituční mismatch repair deficiency).

Z faktorů zevního prostředí mohou hrát roli při vzniku NHL infekční faktory (Epstein-Barrové virus v koincidenci s malárií u endemického Burkittova lymfomu, HTLV-1 virus, hepatitis C virus). Chemická agens (pesticidy, herbicidy) nehrají u dětské NHL významnější roli, vyjma předchozí léčby chemoterapií.

Klinický obraz

Děti s NHL mohou mít různé klinické potíže v závislosti na lokalizaci NHL. Příznaky jsou vesměs nespecifické, progredují velmi rychle v průběhu několika málo dnů. Lokální příznaky závisí od lokalizace NHL – obvykle rychle se zvětšující nebolestivá lymfadenopatie. Při lokalizaci v mediastinu (typické pro T-NHL, DLBCL) je prvním příznakem suchý neproduktivní kašel, dyspnea a často syndrom horní duté žíly. U břišní lokalizace NHL (charakteristická pro B-NHL) je pocit plného břicha nebo nespecifické bolesti břicha. Často může být prvním příznakem hmatná nádorová masa nebo náhlá příhoda břišní (invaginace, obstrukční ileus). 20 – 30 % dětí s NHL má přítomny systémové příznaky (teploty >38°C, noční pocení, ztráta hmotnosti). Při rychle proliferující nemoci hrozí iniciálně velké riziko syndromu akutní lýzy tumoru s příznaky renálního selhání.

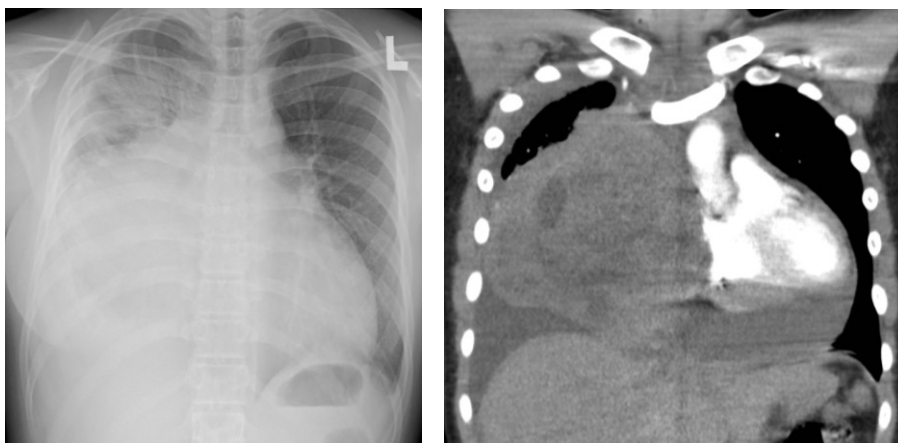
Diagnostika a staging

Při fyzikálním vyšetření je nezbytné věnovat pozornost vyšetření lymfatického systému (periferní nodální oblasti, oropharynx, játra, slezina) a jakékoli hmatné patologické mase. U chlapců je nutné vždy vyšetřit palpačně a ultrazvukem varlata pro vysoké riziko infiltrace testes lymfomem. Nejsou žádné specifické laboratorní testy svědčící pro NHL. Sérová

hladina LDH může sloužit jako nespecifický marker odrážející velikost nádorové masy v organismu. Cytogenetické a molekulárně genetické studie jsou nevyhnutné pro přesnou klasifikaci NHL. Každý podtyp NHL je charakterizován jednou nebo více molekulárními mutacemi a chromosomálními translokacemi. Toto vyšetření je důležité pro sledování tzv. minimální reziduální nemoci.

Zobrazovací metody (ultrazvuk, CT/MRI) jsou nezbytné pro určení klinického stadia a další management. 18 FDG PET sken je důležitý pro diagnostiku aktivity nemoci, potvrzení aktivního nádoru ve srovnání s CT vyšetřením a měření odpovědi nádoru na chemoterapii.

Obr. č. 5: Rtg a CT obraz mediastinálního T NHL s pleurálním a perikardiálním výpotkem



Pro definitivní potvrzení diagnózy je nutné histopatologické vyšetření (morfologické a imunohistochemické), průtoková cytometrie na určení imunofenotypu a cytogenetická analýza (fluorescenční in situ hybridizace, FISH a PCR). Tyto testy jsou nutné nejen z odebrané vzorky nádorové tkáně, ale i z kostní dřeně a mozkomíšního moku nebo jakéhokoliv výpotku, pokud je přítomen.

Pediatrické NHL se v současnosti pro potřeby klinické praxe dělí do 4 skupin:

- **Burkittův lymfom:** reprezentuje 40 – 50 % všech dětských NHL, nádorové buňky jsou zralé B lymfocyty, je to jeden z nejrychleji rostoucích nádorů, je výrazně chemosenzitivní, typická je abdominální lokalizace.
- **Lymfoblastický NHL:** představuje 30 – 35 % všech NHL u dětí, 50 – 70 % lymfoblastických NHL je lokalizováno v mediastinu, na krku.
- **Velkobuněčný lymfom:** reprezentuje 15 – 20 % dětských NHL, je to heterogenní skupina s typickým výskytem u adolescentů.
- **Low grade lymfom:** typický pro dospělý věk, je u dětí raritní.

Bilaterální aspirace a trepanobiopsie kostní dřeně je součástí vstupního vyšetření u NHL v rámci určení infiltrace kostní dřeně a určení % blastů. Nález **více jak 25 % blastů** v kostní dřeni je arbitrární hladina pro diagnózu **akutní lymfoblastické leukémie**. Hladina **pod 25 %**

je hodnocena jako **infiltrace lymfomem a klinické stadium IV**. Rovněž přítomnost blastů v likvoru je kriteriem pro zařazení do klinického stadia IV.

Základní principy léčby

Pro výraznou klinickou a biologickou agresivitu pediatrického NHL a riziku akutních život ohrožujících komplikací (tumor lysis syndrom, syndrom horní duté žíly, akutní renální selhání, náhlá příhoda břšní) každé dítě s podezřením na NHL má být neprodleně odesláno do specializovaného pediatrického onkologického centra a má být k němu přistupováno jako k akutnímu život ohrožujícímu stavu.

Role chirurgie v léčbě NHL je limitována na diagnostický odběr biologického materiálu. Chirurgická intervence je indikována u abdominálního NHL v případě náhlé příhody břšní (střevní obstrukce, invaginace). Radikální resekce lymfomu není požadována. Pouze v případě přetrvávající reziduální masy po ukončení systémové léčby je indikována oddálená operace.

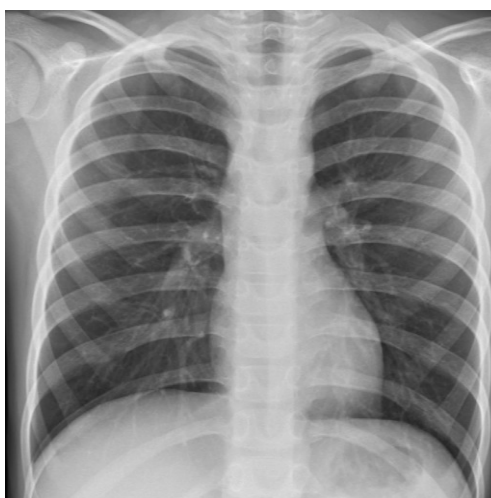
Hlavní léčebnou modalitou u NHL je **systémová chemoterapie**. Vzhledem k vysoké biologické aktivitě a proliferační aktivitě (čas zdvojení pouze 24 – 48 hodin) je odpověď na chemoterapii obvykle velmi dobrá a velmi rychlá. Intenzita chemoterapie závisí od typu NHL, klinického stadia a rizikové skupiny. V současnosti se v léčbě NHL u dětí a dospívajících používají 2 monoklonální protilátky – **rituximab** (anti CD20) pro děti s CD20 pozitivním B-NHL a **brentuximab vedotin** (anti CD30) pro ALCL. Radioterapie má v léčbě NHL limitovanou roli. Má svou indikaci při T-NHL s infiltrací CNS anebo v paliaci v rámci symptomatické léčby a kontroly bolesti.

Obr. č. 6: Rychlá odpověď mediastinálního T-NHL na chemoterapii

6.5.2015



14.5.2015



Prognóza

Prognóza pediatrického NHL se v posledních desetiletích výrazně zlepšila, většina NHL je vyléčitelných. Prognózu ovlivňuje klinické stadium, velký objem nádorové masy, přítomnost rezidua po ukončení léčby, podtyp NHL a věk pacienta >10 let. Celkově 5 let přežívá více než 85 % dětí.

Nádory CNS v dětském věku

Nádory centrální nervové soustavy (CNS) jsou nejčastějšími solidními nádory u dětí a druhou nejčastější malignitou hned po leukémiích. Dle patologické klasifikace jde o velmi široké spektrum diagnóz se širokou škálou biologického a klinického chování, od benigních nádorů po vysoce maligní agresivní novotvary. Nejčastějšími nádory CNS u dětí jsou **gliomy (astrocytomy) a tzv. embryonální nádory CNS (medulloblastomy)**. Ve srovnání s nádory dospělého věku převažuje infratentoriální lokalizace (75 %) v zadní jámě lební a lokalizace ve střední čáře. Mícha je primární lokalizací asi u 10 % nádorů CNS u dětí.

Epidemiologie

Incidence nádorů CNS se pohybuje kolem 2.5 – 3.5/100 000 dětí do 15 let s mírnou převahou u chlapců. Vrchol výskytu je u předškolních dětí pod 5 let věku.

Rizikové faktory

Nádory CNS u dětí jsou převážně sporadické, bez známé detekovatelné příčiny. Ze zevních faktorů je jediným potvrzeným faktorem expozice ionizujícímu záření (sekundární nádory CNS po předchozí radioterapii). Z vnitřních faktorů jsou to především hereditární predispoziční syndromy (např. neurofibromatosa typ I a II, von Hippel –Lindau syndrom, tuberosní skleróza, Gorlinův syndrom, kongenitální deficit mismatch repair genů atd.).

Skríning a prevence

Skríning se u nádorů CNS u dětí neprovádí. U predispozičních genetických syndromů je doporučena dispenzarizace na onkologii s pravidelnými klinickými, neurologickými a zobrazovacími vyšetřeními.

Klinický obraz

Klinické příznaky jsou závislé především od věku dítěte, lokalizace nádoru, jeho velikosti a rychlosti jeho růstu. Všeobecně jsou klinické projevy nádorů způsobeny přímým poškozením mozkových struktur růstem nádoru a nepřímo útlakem okolních struktur. Mozek na jakékoliv změny či poškození reaguje **otokem**. Délka trvání příznaků závisí od typu nádoru a jeho lokalizace. U kojenců a batolat převažují nespecifické příznaky (neprospívání, letargie, apatie

nebo naopak zvýšená podrážděnost, psychomotorická retardace). Při pozdní diagnóze zvětšení obvodu hlavičky (makrocefalie), rozestup švů a vyklenutí velké fontanely.

K celkovým příznakům nádorů CNS u všech pacientů patří **syndrom intrakraniální hypertenze (bolesti hlavy, ranní zvracení)**, u starších dětí jsou zaznamenány změny chování, zvýšená únavnost, ztráta zájmů, zhoršení školního prospěchu, poruchy růstu.

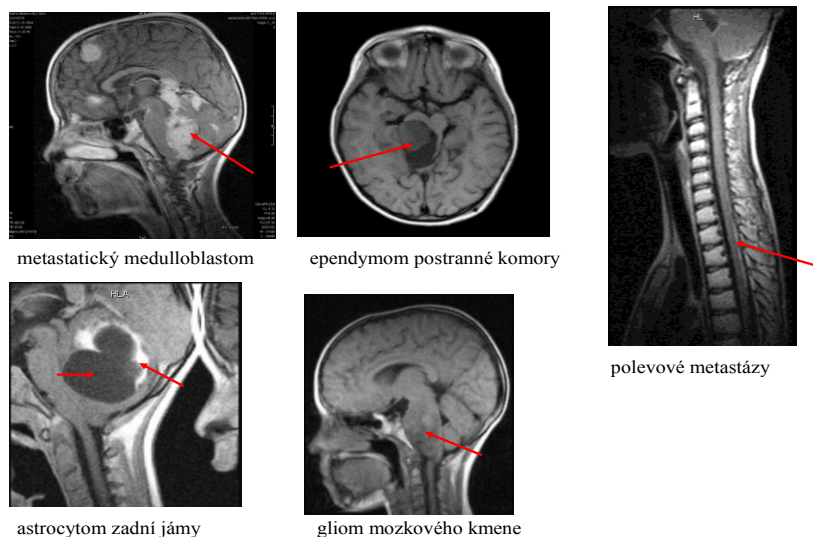
Lokální příznaky závisí od lokalizace nádoru - poruchy kortikospinálních drah (hemiparézy), poruchy mozečkových funkcí (poruchy koordinace, ataxie), poruchy hlavových nervů (poruchy vizu u gliomů optických nervů). U nádorů lokalizovaných ve střední čáře se mohou objevit endokrinologické poruchy (panhypopituitarismus, pubertas praecox, diabetes insipidus). Nádory lokalizované supratentoriálně v oblasti mozkových hemisfér se mohou projevit křečemi, poruchami chování a kognitivních funkcí.

Diagnostika a staging

Při vyjádřeném podezření na mozkový nádor je indikováno detailní neurologické vyšetření a oční vyšetření (oční pozadí). Zásadní pro diagnostiku jsou zobrazovací vyšetření – CT a MRI mozku a míchy.

CT vyšetření s kontrastem je diagnostické ve většině případů, ale v případě nádorů např. v mozkovém kmene může být CT falešně negativní. MRI vyšetření je metodou přesnější, která zobrazí v detailu všechny struktury mozku, mozkového kmene i prodloužené míchy. V diagnostice nádorů CNS u dětí a dospívajících je kvalitní MRI zásadní a má standardní postavení v diagnostice a sledování efektu léčby. Součástí vstupního vyšetření není pouze MRI mozku, ale rovněž MRI míšního kanálu pro riziko diseminace cestou mozkomíšního moku a vyšetření mozkomíšního moku cestou lumbální punkce.

Obr. č. 7: Typické obrazy nádorů mozku na zobrazovacích vyšetřeních.



U všech typů mozkového nádoru je nutná histopatologická verifikace a přesné určení typu dle aktuální WHO klasifikace z roku 2016. V moderní dětské neuroonkologii je nutná i molekulárně genetická analýza čerstvě nefixované nádorové tkáně. Na základě výsledků molekulární genetiky se např. u medulloblastomu dle WHO rozeznávají 4 základní podskupiny s rozličným genetickým podpisem, rozdílným klinickým a biologickým chováním, rozdílnou strategií léčby a rozdílnou prognózou.

Základní principy léčby

Léčba nádorů CNS u dětí a dospívajících musí být centralizována v centrech s dostatečnou zkušeností, znalostmi a možnostmi moderního přístupu k tak vulnerabilnímu pacientovi, jako je onkologicky nemocné dítě. Léčebnou strategii určuje typ nádoru, jeho lokalizace, možnosti a rozsah resekce, věk dítěte a biologické znaky nádoru.

Zásadní je **chirurgická léčba** – možnost resekce a její radikalita je významným prediktivním faktorem určujícím prognózu i intenzitu následné léčby.

Radioterapie je u některých typů nádorů CNS (medulloblastom, maligní gliální nádory, ependymomy) nezastupitelná, ovšem u malých dětí pod 1 rok prakticky nepoužitelná pro velmi závažné pozdní následky a poruchy vývoje dítěte (těžká psychomotorická retardace, poruchy neurokognitivních funkcí, zástava růstu, endokrinopatie). Z tohoto důvodu se u dětí mladších 3 let přistupuje iniciálně k **chemoterapii** s cílem oddálit nutnou radioterapii. U pacientů s vysoce rizikovými nádory CNS (medulloblastom) se přistupuje k vysoce dávkované submyeloablativní chemoterapii s následnou autologní transplantací periferních krvetvorných buněk.

Efekt chemoterapie u nádorů CNS je negativně ovlivněn přítomností hematoencefalické bariéry, která je omezeně prostupná pro celou řadu cytostatik. Proto jsou u nádorů CNS používány především liposolubilní chemoterapeutika (cisplatina, karboplatina, karmustin, lomustin atd.), další možností je tuto bariéru obejít a dát cytostatika přímo do likvoru formou intratekální aplikace (lumbální punkcí) nebo cestou Omayy reservoiru.

V posledních letech se především u gliomů mozkového kmene začíná používat biologická léčba. U mozkových nádorů s vysokou mutační náloží (hypermutovaných) je možností podání imunoterapie (**anti PD-L1** monoklonální protilátky).

Prognóza

Prognóza nádorů CNS závisí od více faktorů – histologického typu nádoru, molekulárně biologického podpisu nádoru, jeho lokalizace a možnosti radikální resekce, rozsahu nádoru (klinické stadium), přítomnosti metastáz a v neposlední řadě věku dítěte.

U medulloblastomu standardního rizika je pětileté přežití 70 – 85 %, ale u vysokého rizika menší než 40 %. U ependymomu grade 3 se pětileté přežití pohybuje v rozmezí 50 – 64 %.

Astrocytomy nízkého stupně malignity (grade 1 a 2) mají excelentní prognózu, pět let přežívá 95 – 100 % dětí. U anaplastických astrocytomů je už prognóza výrazně horší. Gliomy mozkového kmene patří mezi nádory s nejhorší prognózou vůbec v dětské onkologii, jsou často zcela inoperabilní. Medián do progresu je pouze několik měsíců (6 – 8 měsíců), méně než 10 % dětí přežívá 2 roky od diagnózy.

Nefroblastom (Wilmsův nádor)

Nádory ledvin tvoří 4 – 8 % ze všech maligních onemocnění u dětí do 15 let věku. Nefroblastom (Wilmsův nádor) je typický embryonální typ nádoru a nejčastější nádor ledvin u dětí, vychází z primitivního metanefrogenního blastému. Většina nádorů ledvin v dětském věku jsou maligní, pouze 4 % nádorů ledvin jsou benigní povahy.

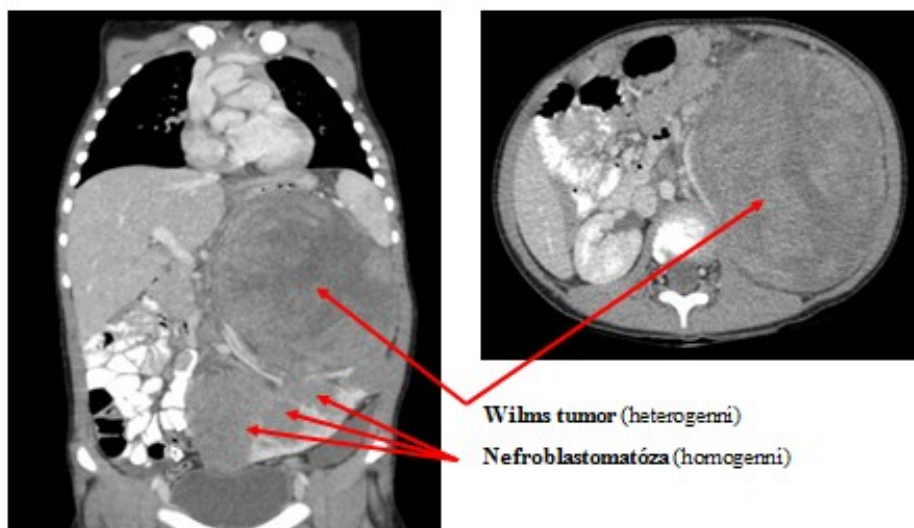
Epidemiologie

Wilmsův nádor tvoří až 87 % všech nádorů ledvin u dětí, incidence je 1:10 000. Vrchol výskytu je do 5 let věku (medián 3.5 roku), nad 10 let je vzácný. Většinou je unilaterální, pouze v 5 – 10 % je výskyt bilaterální.

Rizikové faktory

Příčiny vzniku nefroblastomu většinou nejsou známy a výskyt je sporadický. Zvýšený výskyt a predispozice ke vzniku Wilmsova nádoru je popsána u hereditárních anomálií a syndromů (Wiedemannův-Beckwithův syndrom, WAGR syndrom, Frasierův syndrom, Denis-Drashův syndrom, hemihypertrofie) a týká se asi 1 % nefroblastomů. Specifickým rizikem vzniku Wilmsova nádoru, často i bilaterálně, je nefroblastomatóza (tj. přetrvání nefrogenních zbytků). 30 – 40 % Wilmsových nádorů vyrůstá na podkladě nefroblastomatosy.

Obr. č. 8: Wilmsův nádor vyrůstající z perilobární nefroblastomatosy



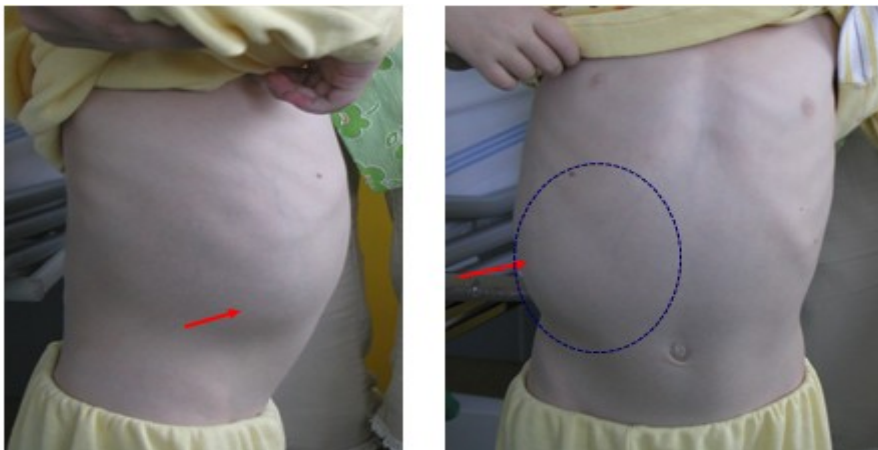
Skríning a prevence

Skríning nádorů ledvin se v dětském věku neprovádí, u dětí s hereditární zátěží je doporučena dispenzarizace na dětské onkologii a ultrazvukové vyšetření břicha á 6 měsíců do 7 let věku.

Klinický obraz

Wilmsův nádor je většinou klinicky němý, často se jedná o náhodný nález. Prvním příznakem je nejčastěji hmatná (často i viditelná) nádorová masa. Celkový stav dítěte je velmi dobrý, bez alterace. Méně než 1/3 pacientů má nespecifické příznaky (subfebrility, únava, bledost) nebo lokální příznaky (obstipace, bolesti břicha). U 10 – 30 % pacientů může být přítomna mikro/makroskopická hematurie (značí prorůstání nádoru do dutého systému ledviny). U 25 % dětí se může objevit hypertenze renovaskulárního původu.

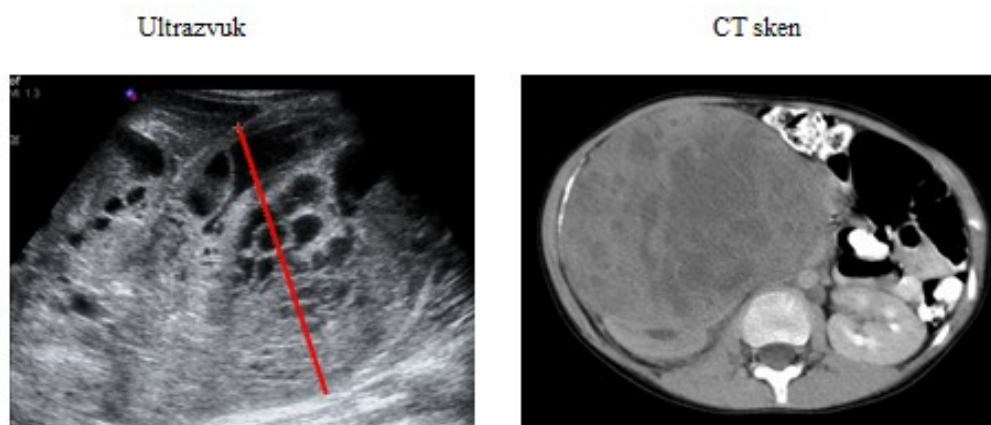
Obr. č. 9: Viditelný Wilmsův nádor pravé ledviny u 3 letého dítěte



Diagnostika a staging

V anamnéze pátráme po vrozených vývojových vadách nebo genetickém syndromu. Při klinickém vyšetření je nutná velmi jemná povrchová palpace pro vysoké riziko ruptury pouzdra tumoru. V diagnostice dominují zobrazovací metody (ultrazvuk břicha, CT/MRI břicha, CT plic), fakultativně CT mozku a scintigrafie skeletu (dle histologického podtypu Wilmsova nádoru). Vždy je nutné vyšetřit funkce obou ledvin a vyloučit nádorový trombus v dolní duté žíle. 18 FDG PET sken není rutinně doporučován. Wilmsův nádor neprodukuje žádný specifický nádorový marker, nespecifickým markerem může být LDH. Rozhodující je histopatologické vyšetření nádoru doplněno cytogenetickým a molekulárně genetickým vyšetřením.

Obr. č. 9: Typický obraz Wilmsova nádoru na zobrazovacích vyšetřeních



Základní principy léčby

V léčbě dominuje kombinace chirurgické léčby, chemoterapie a radioterapie dle zařazení do rizikových skupin (nízké, střední a vysoké riziko).

Chirurgická léčba (nephrektomie abdominálním přístupem) se v Evropě provádí po předchozí neoadjuvantní chemoterapii (tzv. oddálená operace). Heminephrektomie (nephron sparing operace) je dovolena pouze v přísně indikovaných případech. Lumbotomický přístup je z onkologického hlediska postup non lege artis.

Načasování a zahájení systémové chemoterapie se liší v Evropě a v USA. V Evropě je iniciální neoadjuvantní chemoterapie následována operací a adjuvantní chemoterapií dle rizikové skupiny. V USA je primární operace následována adjuvantní chemoterapií dle rizikové skupiny. Indikace radioterapie v léčbě Wilmsova nádoru se výrazně redukovaly, ozáření je indikováno pouze v případě perforace (ruptury) pouzdra nádoru, postižení abdominálních lymfatických uzlin a reziduálních plicních metastáz po chemoterapii.

U bilaterálního nádoru ledvin je snaha o zachování co největšího objemu funkčního renálního parenchymu.

Prognóza

Wilmsův nádor patří mezi **kurabilní** typy nádorů. Prognózu ovlivňuje přesný histologický typ nádoru, odpověď na neoadjuvantní chemoterapii a rozsah onemocnění.

5 let přežívá více než 90 % dětí s lokalizovanou nemocí a více než 80 % dětí s metastatickým nádorem.

Hepatoblastom a nádory jater u dětí

Epidemiologie

Nádory jater patří u dětí a dospívajících mezi vzácné nádory, představují pouze 1 % ze všech nádorů u dětí. Až 2/3 nádorů jater u dětí jsou maligní. Typ jaterních nádorů je věkově specifický. Nejčastějším zhoubným nádorem jater je **hepatoblastom**, typický embryonální nádor s vrcholem výskytu v prvních 5 letech života, a **hepatocelulární karcinom**, typický pro starší děti a dospívající. Mezi nejčastější benigní nádory jater patří hemangiom nebo hemangioendoteliom. Nejčastěji jsou játra v dětské onkologii postižena metastatickým rozsevem jiných typů nádorů (sarkomy, neuroblastom, terminální nádory).

Rizikové faktory

U hepatoblastomu etiologie většinou není známá, výskyt je sporadický. Zvýšené riziko vzniku je u dětí s nízkou porodní hmotností (< 1000gr), vrozenými růstovými poruchami (hemihypertrofiie), genetickými syndromy (Gardnerův syndrom, Wiedemannův – Beckwithův syndrom nebo familiární adenomatosní polyposa).

Hepatocelulární karcinom vyrůstá u mladé generace obvykle ze zdravých jater, často bez přítomnosti cirhózy. Mezi rizikové stavy patří vrozené metabolické vady (tyrosinemia, glykogenózy, deficit alfa 1 antitrypsinu), chronická hepatitida C a B, dlouhodobé používání anabolických steroidů nebo aflatoxiny. Ve většině případů ale příčina není známá.

Skríning a prevence

U dětských nádorů jater se neprovádí, pouze děti s vrozenou genetickou predispozicí je doporučena dispenzarizace a kontrola ultrazvukem v časovém intervalu 6 měsíců.

Klinický obraz

Klinické příznaky nádorů jater u dětí závisí od velikosti nádoru, rychlosti růstu nádoru, věku pacienta a přítomnosti metastáz. Hepatoblastom je obvykle asymptomatický, prvním příznakem bývá zvětšený objem břicha, hmatná nebo i viditelná nádorová masa. Celkový stav dítěte obvykle není alterován. Funkce jater je i při velkém rozsahu nádoru zachována, tedy žloutenka, ascites nebo koagulopatie jsou velmi vzácné. Asi 20 % pacientů má iniciální příznaky z metastáz.

Hepatocelulární karcinom u mladé generace je rovněž dlouho klinicky němý, prvním příznakem je obvykle viditelná/hmatná nádorová masa. Nechutenství, hubnutí, celková slabost, zvýšená únava jsou vzácné, žloutenka, ascites či bolesti rovněž nejsou často přítomny.

Diagnostika a staging

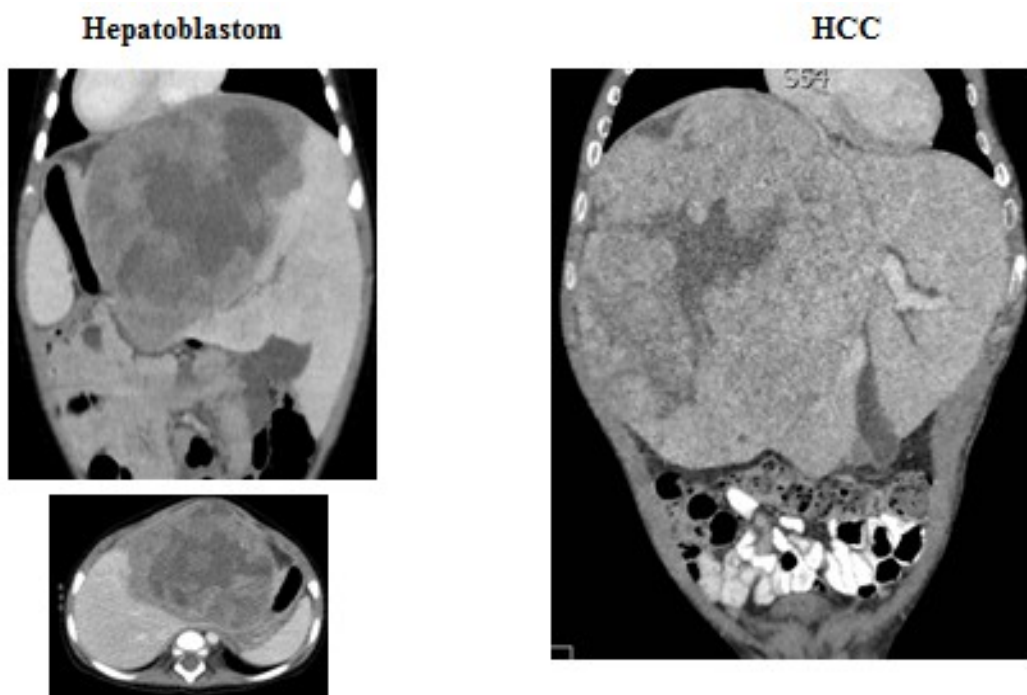
Diagnostický algoritmus je stejný pro oba nejčastější typy nádorů jater u dětí a zásadně se neliší od postupů platných v dospělé onkologii.

V anamnéze je důležité pátrat po porodní hmotnosti, vrozených anomáliích či syndromech a metabolických vadách, očkování či pobytu v rizikových oblastech.

Laboratorní diagnostika zahrnuje hematologické a biochemické vyšetření, sérologie hepatitid a nádorové markery (především AFP).

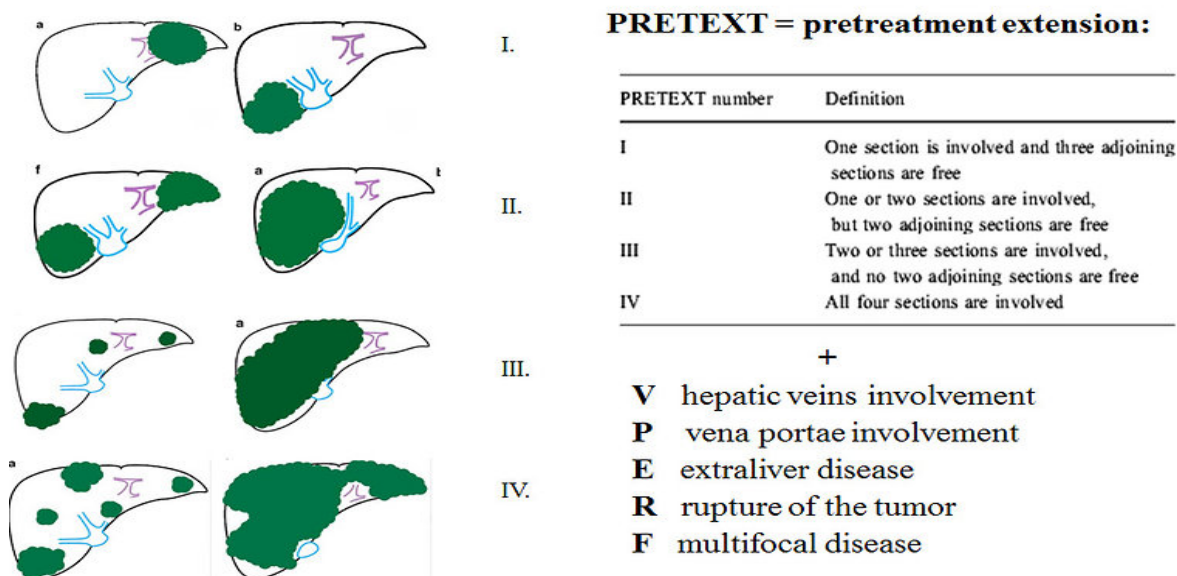
Zobrazovací vyšetření (ultrazvuk, CT/MRI) jsou důležité pro určení přesné lokalizace a rozsahu nádoru, vztahu k hilovým strukturám, žlučovým cestám a cévnímu zásobení jater.

Obr. č. 10: Nádory jater na zobrazovacích vyšetřeních



Výsledky zobrazovacích vyšetření umožní zařadit a klasifikovat nádor jater dle rozsahu postižení jater a extrajaterních struktur (tzv. PRETEXT klasifikace), která je stěžejní pro určení léčebného postupu.

Obr. č. 11: PRETEXT systém klasifikace dětských nádorů jater



Základní principy léčby

Radikální chirurgické odstranění nádoru zůstává u obou typů nádorů klíčovým bodem. Jedině radikální resekce dává reálnou šanci na vyléčení. U inoperabilního nádoru jater lze použít lokoregionální léčbu (termoablace, chemoembolizace), při lokalizované intrajaterní nemoci transplantaci jater.

Systémová chemoterapie výrazně zlepšila přežívání pacientů s hepatoblastomem a zařadila jej ke kurabilním typům nádorů. Hepatocelulární karcinom je obvykle rezistentní ke konvenční chemoterapii, při nemožnosti radikální resekce patří mezi inkurabilní typy nádorů. U pokročilého hepatocelulárního karcinomu lze použít biologickou léčbu (sorafenib, regorafenib, cabozantinib) a nově i imunoterapii (anti PD-L1 monoklonální protilátky).

Prognóza

Hepatoblastom patří mezi kurativní typy nádorů, 5 let přežívá > 75 % dětí. U hepatocelulárního karcinomu je prognóza výrazně horší, 5 let přežívá pouze kolem 25 % pacientů.

Neuroblastom

Neuroblastom je embryonální typ nádoru, který vyrůstá z periferního nervového systému (neuronů autonomních ganglií sympatiku, prekursorovou buňkou je neuroblastom neurální lišty). Neuroblastom je výrazně heterogenní nemoc co se týče lokalizace, histopatologického

obrazu a především biologického chování (od spontánní regrese přes maturaci do obrazu benigního ganglioneuromu až po vysoce agresivní a často smrtící neuroblastom).

Epidemiologie

Neuroblastom je nejčastějším solidním extrakraniálním nádorem u dětí. Až 90 % případů je diagnostikováno do 5 let věku. Medián věku při diagnóze je 2 roky. V České republice je ročně diagnostikováno 25 – 30 dětí s neuroblastomem. Podíl neuroblastomu na úmrtnosti v dětské onkologii je vysoký, protože neuroblastomy vysokého rizika jsou i přes veškeré pokroky moderní onkologie obtížně léčitelné.

Rizikové faktory

Výskyt neuroblastomu je většinou sporadický, bez známé vyvolávající příčiny. Asi 1 - 2 % neuroblastomů se vyskytují familiárně, většinou s autozomálně dominantním přenosem s inkompletní penetrancí. Familiární neuroblastomy se většinou vyskytují v mladším věku (medián 17 měsíců) a často jsou multifokální.

Skríning a prevence

Skríning se neuroblastomu neprovádí.

Klinický obraz

Neuroblastom může vyrůstat kdekoli v těle, kde jsou přítomny složky sympatického nervového systému (nadledviny, retroperitoneum, zadní mediastinum, krk, ganglia sympatiku v malé pánvi). Více než polovina neuroblastomů (65 %) vyrůstá v oblasti **retroperitonea**. Asi u 1 % neuroblastomů nelze určit primární lokalizaci. Příznaky z metastáz mohou být iniciálním příznakem (neuroblastom se nejčastěji šíří do regionálních lymfatických uzlin, skeletu, kostní dřeně, orbit, jater a kůže). Plicní metastázy jsou méně časté. Klinické příznaky reflektují primární lokalizaci a event. přítomnost metastáz. Iniciálně je dítě asymptomatické, pacient s pokročilou nemocí je již na první pohled unavené a velmi nemocné dítě. Klinické příznaky mohou zahrnovat palpovatelnou/viditelnou nádorovou masu, bolesti břicha, zácpu, proptózu, periorbitální zakrvácení (tzv. mývalí oči) způsobené retroorbitálními metastázami, Hornerův syndrom, celkovou slabost, hypertenzi, bolesti kostí, změny v pohybovém stereotypu. U neuroblastomů vyrůstajících v retroperitoneu z paravertebrálních sympatických ganglií může tumor prorůstat přes neurální foramina do spinálního kanálu a způsobit míšní kompresi (tzv. tumor tvaru přesýpacích hodin).

Obr. č. 12: Klinické projevy neuroblastomu



„raccoon eye“, mývalí oči

„blueberry muffin baby“ – kožní metastázy NBL

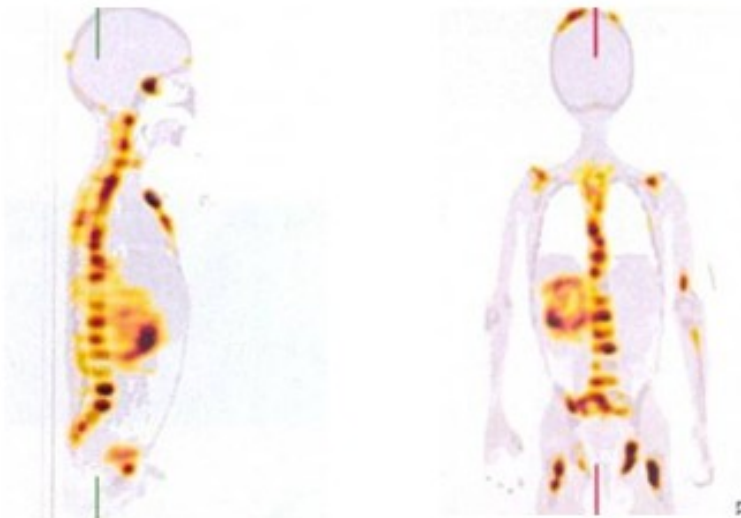
Neuroblastom se jako jeden z mála dětských typů nádorů může prezentovat přítomností paraneoplastických syndromů (hypertenze, kožní flush, opsoklonus-myoklonus-ataxia syndrom, autonomní nádorová sekrece vasoaktivního intestinálního peptidu, která působí vodnatý průjem).

Diagnostika a staging

Všichni pacienti s podezřením na neuroblastom kromě kompletní anamnézy podstoupí i celkové fyzikální vyšetření. Z laboratorních vyšetření jsou rutinní hematologické testy a biochemické vyšetření vnitřního prostředí, renální a jaterní testy. Nádorové markery jsou výrazně nápomocné při stanovení diagnózy, především 24 hodinový sběr moče na určení katecholaminů a jejich metabolitů (vanilmandlová kyselina a homovanilová kyselina, VMA a HVA). Je obvykle indikován v čase diagnózy a v průběhu léčby. Hladiny katecholaminů jsou zvýšené u více než 90 % pacientů s neuroblastomem. Mezi další markery patří NSE (neuron specifická enoláza), ferritin a laktát dehydrogenáza (LDH). Biologické studie (genetické a chromozomální abnormality – NMYC amplifikace, delece 1p, 11q LOH; 17q gain, ploidie) jsou dnes rutinním a jedním z nejdůležitějších vyšetření, predikují klinické chování, odpověď na terapii a prognózu. Nejdůležitějším genetickým prognostickým markerem je přítomnost amplifikace NMYC.

Součástí vstupního stagingu je i vyšetření kostní dřeně a celotělový radionuklidový MIBG sken značený jodem 123. Senzitivita vyšetření je kolem 90 %. Z dalších zobrazovacích vyšetření je to CT/MRI břicha a malé pánve, CT plic se dělá obvykle v případě pozitivního nebo suspektního rentgenu plic a mediastina. MRI mozku je indikováno v případě klinických neurologických potíží nebo proptózy.

Obr. č. 13: Obraz MJBG vyšetření u generalizovaného neuroblastomu s mnohočetnými kostními metastázami



Rozsah nádoru na základě zobrazovacích vyšetření je hodnocen dle stáginu INSS (International Neuroblastoma Staging System). Definitivní diagnózu a míru rizika určí až histopatologické a molekulárně genetické vyšetření.

Základní principy léčby

Moderní léčba neuroblastomu je na základě mezinárodního konsensu založena na míře rizika. Pacienti jsou na základě věku, rozsahu nemoci (klinického stadia), histologie a molekulárně genetických znaků zařazeni do 3 skupin nízkého, středního a vysokého rizika.

Pacienti nízkého rizika s biologicky příznivou histologií, nízkým věkem po iniciální operaci, která je metodou volby pro tuto skupinu, nevyžadují žádnou další onkologickou léčbu a jsou pouze sledováni. Prognóza u této skupiny je excelentní. U novorozenců s tzv. perinatálním neuroblastomem lze vyčkat, jestli nedojde ke spontánní regresi nádoru.

Pacienti s neuroblastomem středního rizika vyžadují po radikální resekci, pokud je možná, standardní chemoterapii. Radioterapie je indikována méně často, především u nepříznivé lokalizace neuroblastomu.

Pacienti s neuroblastomem vysokého rizika starší 18 měsíců s pokročilou nemocí a nepříznivými biologickými faktory vyžadují intenzivní multimodální léčbu (operaci, intenzivní chemoterapii, vysoce dávkovanou chemoterapii s podporou autologních krvetvorných buněk, radioterapii, terapeutickou aplikací I122 MJBG a biologickou léčbou 13-cis-retinovou kyselinou). Jednou z možností léčby neuroblastomů velmi vysokého rizika nebo rezistentní nemoci je i použití monoklonální protilátky proti disialogangliosidu 2 (anti GD2). Prognóza skupiny velmi vysokého rizika je stále velmi vážná.

Prognóza

Pacienti s neuroblastomem nízkého rizika mají excelentní prognózu, 5 let přežívá téměř 100 % pacientů. Skupina neuroblastomů středního rizika má pětileté přežití 75 – 85 %. U vysoce rizikových neuroblastomů se 5 let dožívá méně než 40 % dětí.

Retinoblastom

Retinoblastom je vzácný maligní kongenitální nádor vyrůstající z embryonální retiny. Začíná maligní transformací primitivních buněk retiny před jejich finální diferenciací. Retinoblastom je nejčastější primární maligní intraokulární nádor u dětí. Jedná se o chemosenzitivní a radiosenzitivní nádor. V celosvětovém měřítku je odpovědný za 5 % dětské slepoty a 1 % dětské mortality. Retinoblastom se může vyskytovat sporadicky nebo může být kongenitální. Pacienti s kongenitálním retinoblastomem mají vysoké riziko vzniku sekundární malignity.

Epidemiologie

Retinoblastom je vzácný nádor, představuje cca 2- 4 % ze všech dětských maligních nádorů. Má mírnou převahu u chlapců, průměrný věk v čase diagnózy je kolem 18 měsíců. 90 % retinoblastomů je diagnostikovaných do 5 let věku.

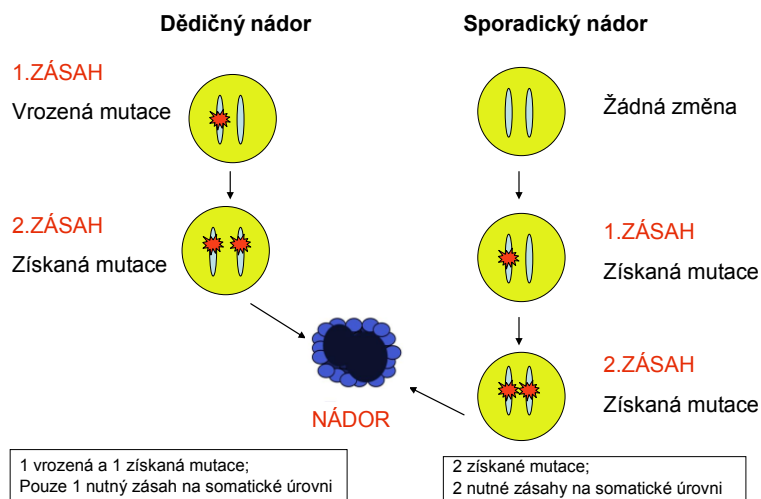
Rizikové faktory

Retinoblastom může být ve 2 formách – hereditární a nehereditární. Patogenetickou příčinou vzniku retinoblastomu je ztráta nebo mutace RB1 tumor supresorického genu.

Nonhereditární (sporadický) retinoblastom (tvoří 2/3 všech retinoblastomů). Obvykle je unilaterální a unifokální, medián věku je kolem 24 měsíců. RB1 mutace je přítomna pouze v buňkách retiny.

Hereditární retinoblastom (tvoří 1/3 of retinoblastomů) je způsoben germinální mutací s následnou druhou získanou mutací somatických buněk. Hereditární forma retinoblastomu se dědí autozomálně dominantně (Knudsonova teorie dvojího zásahu).

Obr. č. 14: Knudsonova teorie dvojího zásahu



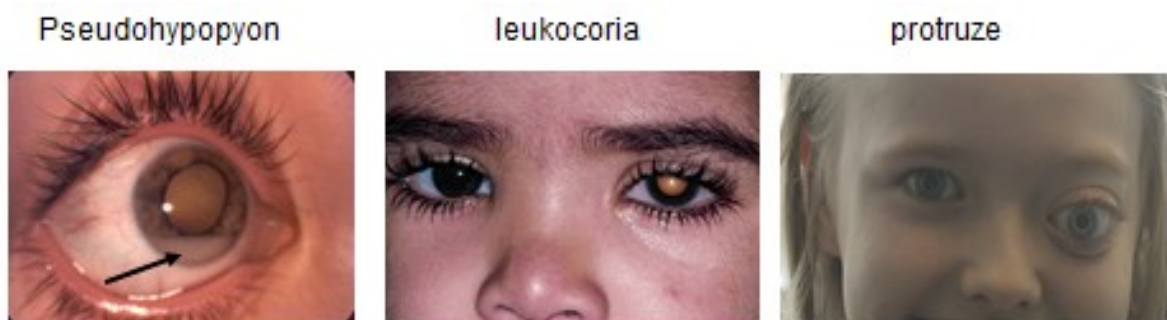
Skríning a prevence

Skríning se neprovádí. Pro rodiny s hereditární formou retinoblastomu je doporučeno genetické vyšetření a prenatální skríning RB1 mutace.

Klinický obraz

Mezi nejčastější klinické příznaky retinoblastomu patří leukokoria (tzv. Beerovo amaurotické kočičí oko), strabismus (většinou konvergentní), glaukom, katarakta, proptóza, ztráta vizu nebo rozdílná barva duhovek, otok, bolest).

Obr. č. 15: Klinická prezentace retinoblastomu



Diagnostika a staging

Cílem diagnostiky je zjistit rozsah intraokulárního postižení, lokoregionální extrabulbární šíření (šíření do orbity, optického nervu) a přítomnost vzdálených metastáz (CNS, plíce, regionální uzliny, játra, kosti, kostní dřeň). Zásadní součástí vyšetření u všech pacientů s retinoblastomem je genetické vyšetření.

Základní principy léčby

Základním cílem léčby je nejen záchrana života postiženého dítěte, ale i záchrana postiženého oka a vizu („eye-free survival“) a minimalizace pozdních následků a komplikací, včetně sekundárních malignit (především u hereditární formy retinoblastomu).

Mezi léčebné metody patří chirurgická resekce – radikální resekce znamená enukleaci, případně až exenterace orbity.

Obr. č. 16: Enukeace pro rozsáhlý intraokulární retinoblastom



Dle stupně postižení lze použít lokální intraokulární léčbu (kryoterapii, laser, fotokoagulaci nebo použití radioaktivních plaků). Je snaha vyhnout se externí radioterapii kvůli riziku sekundárních osteosarkomů. Chemoterapii lze podat systémově nitrožilně (chemoredukce nádoru ruku v ruce s lokální léčbou), nebo lokálně (intraarteriální chemoterapie do arteria optalmica nebo subtenonská aplikace).

Prognóza

Většina retinoblastomů patří mezi kurativní typy nádorů. Pětileté přežití se pohybuje v rozmezí 86 - 95 %. Přežití závisí od genetické zátěže (hereditární nebo sporadický retinoblastom), postižení jednoho nebo obou očí, rozsahu nádoru a přítomnosti metastáz.

Při postižení optického nervu 5 let přežívá 6 % dětí. U trilaterálního retinoblastomu a CNS pozitivní nemoci je prognóza infaustní s mediánem přežití kolem 8 měsíců.

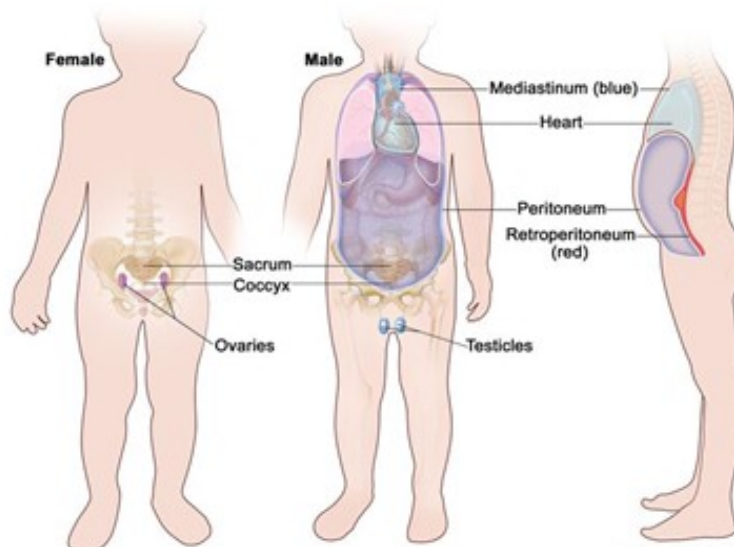
Extrakraniální germinální nádory

Germinální nádory (GCT) představují heterogenní skupinu nádorů, co se týče jejich lokalizace, širokého spektra histologických typů a biologického chování.

GCT vyrůstají z primordiální pluripotentní germinální buňky a často obsahují tkáně, které jsou cizí lokalizaci, kde nádor vyrůstá.

GCT mohou být lokalizovány v gonádách (ovaria, varlata) nebo extragonadálně v průběhu střední čáry (krk, mediastinum, retroperitoneum, sakrokokcygeální oblast). Jak lokalizace, tak i převažující histologický typ GCT jsou věkově specifické. Klinické a biologické chování ovlivňuje věk dítěte v čase diagnózy, lokalizace a typ nádoru.

Obr. č. 17: Lokalizace extrakraniálních germinálních nádorů



Dle produkce nádorových markerů (AFP, β -HCG) se GCT dělí na sekretorické a nonsekretorické.

Epidemiologie

GCT jsou vzácné nádory u dětí do 15 let věku, tvoří 3 – 5 % ze všech nádorů v této věkové skupině. Incidence u dospívajících výrazně stoupá a GCT u nich tvoří až 14 % všech nádorů. Testikulární nádory jsou vůbec nejčastějším nádorem u dospívajících chlapců. Incidence má bimodální věkovou křivku – první vrchol výskytu je u dětí pod 3 roky věku s převahou extragonadální lokalizace, druhý vrchol je u adolescentů s gonadální lokalizací. Sakrokokcygeální teratomy jsou nejčastějším nádorem u novorozenců.

Rizikové faktory

Příčiny vzniku u většiny GCT nejsou známy a výskyt je sporadický. Vyšší výskyt GCT je popsán v asociaci s vrozenými vývojovými vadami urogenitálního systému (kryptorchismus, hydrokéla, hypospadiie) nebo genetickými syndromy s poruchami sexuální diferenciací (Klinefelterův syndrom, syndrom gonadální dysgeneze, Turnerův syndrom). Faktory zevního prostředí nemají na vznik GCT žádný vliv.

Skríning a prevence

U germinálních nádorů se neprovádí

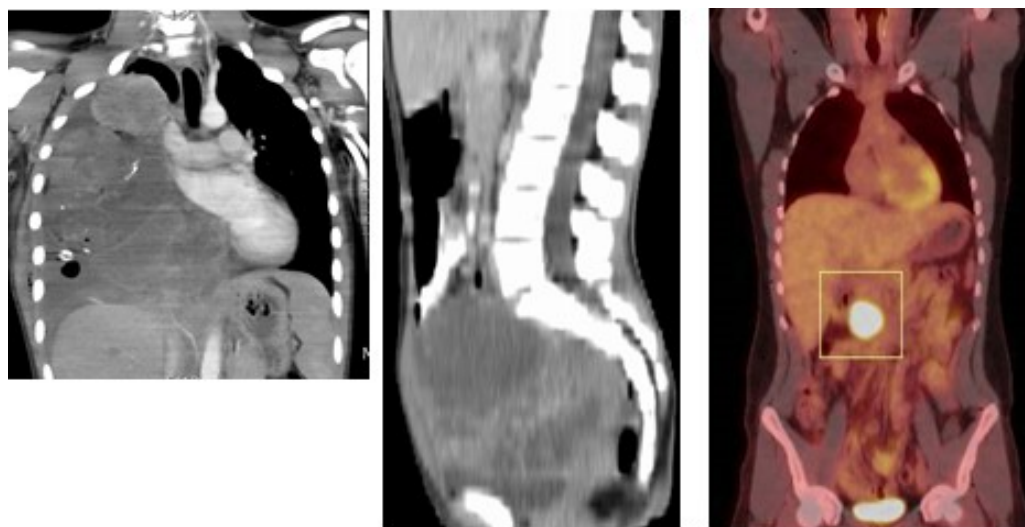
Klinický obraz

Klinický obraz záleží na lokalizaci nádoru, věku dítěte a histologickém typu nádoru. Často je nádor asymptomatický a prvním příznakem je hmatná/viditelná nádorová masa. Lokální příznaky jsou obvykle z útlaku okolních struktur a zásadní je lokalizace nádoru (obstrukce močových cest, obštipace, nebo kašel, dyspnea, lokální bolest). Systémové příznaky (teploty, hubnutí, únava, pocení atd.) jsou u GCT vzácné. Někdy se mohou GCT projevit paraneoplastickými příznaky (např. gynekomastie u testikulárních GCT).

Diagnostika a staging

Důležitá je osobní anamnéza, především u adolescentních pacientů – průběh puberty, u dívek menarche a nepravidelnosti menstruačního cyklu. Zobrazování vyšetření (ultrazvuk, CT/MRI) slouží k zobrazení primární lokalizace nádoru, jeho velikosti, charakteru (cystický, solidní, přítomnost kalcifikací atd.) a vztahu k okolním strukturám. Jsou zásadní při plánování léčebného postupu. 18 FDGPET sken je důležitým vyšetřením při diseminaci nemoci. Zásadní roli má při reziduální nemoci po systémové chemoterapii k detekci vitální nádorové tkáně a jejím odlišení od fibrotického tkaniva a vyzrálých složek.

Obr. č. 18: GCT různých lokalizací na zobrazovacích vyšetřeních



mediastinální GCT

ovariální GCT

metastáza do retroperiton LU

Část germinálních nádorů produkuje nádorové markery – α -fetoprotein (AFP) a β -podjednotku choriového gonadotropínu (HCG). Jejich iniciační hladiny a monitoring v průběhu léčby má prognostický význam. Mezi další (nespecifické) markery patří sérová hladina LDH (laktátdehydrogenázy), která koreluje s objemem nádorové masy.

V případě podezření na poruchy sexuální diference a různé formy gonadální dysgeneze je indikováno genetické vyšetření, karyotyp a SRY.

Základní principy léčby

Chirurgická resekce nádoru je u zralých teratomů a kompletní resekci kurativní. U ostatních typů GCT je kompletní resekce zásadní. U gonadální lokalizace je konzervativní přístup šetřící fertilitu (unilaterální salpingo-oophorektomie nebo unilaterální orchiektomie inguinální cestou) standardem.

V případě iniciálně inoperabilního nádoru je indikována oddálená operace po předchozí neoadjuvantní chemoterapii. U sakrokokcygeální lokalizace je vždy součástí operace resekce kostrče. U testikulárních nádorů není indikována disekce retroperitoneálních uzlin ani v případě jejich postižení. Systémová chemoterapie má v léčbě GCT zásadní roli. Délka a intenzita chemoterapie závisí od individuální míry rizika.

Radioterapie není součástí standardní léčby první a druhé linie, může být použita v paliativní indikaci.

Prognóza

Germinální nádory patří mezi kurabilní typy nádorů, prognóza se dramaticky zlepšila po zavedení režimu s cisplatinou. Lokalizovaný GCT má pětileté přežití více než 95 %, u pokročilé a metastatické nemoci pět let přežívá 85 – 90 % pacientů.

Sarkomy měkkých tkání

Sarkomy měkkých tkání (STS – soft tissue sarcomas) tvoří heterogenní skupina nádorů vyrůstajících z primitivní mesenchymální tkáně. Představují 7 % ze všech dětských maligních nádorů. STS se dělí do dvou velkých skupin dle histologického typu:

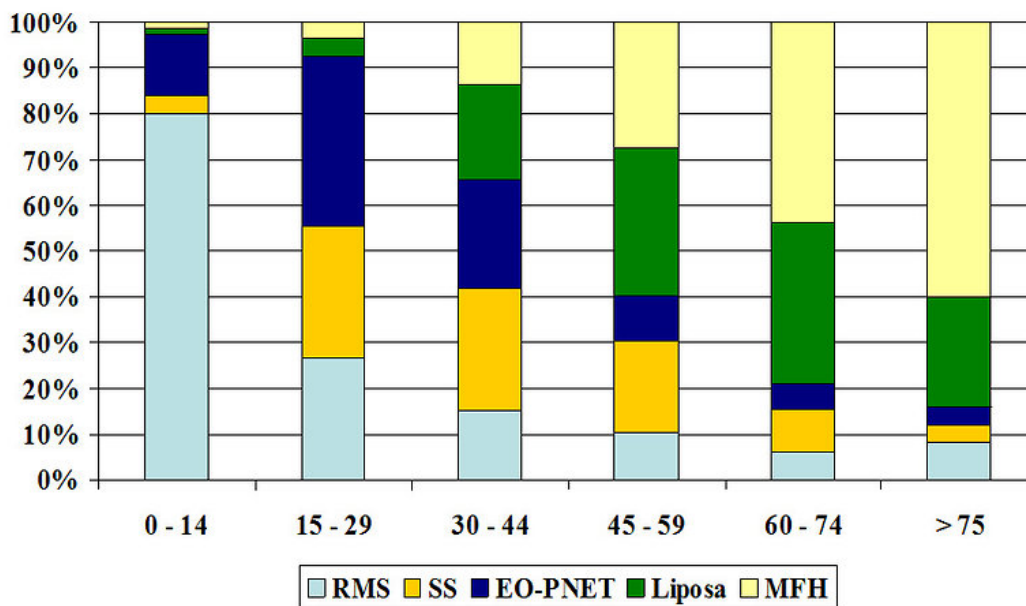
1. rhabdomyosarkomy
2. non – rhabdomyosarkomové STS (NRSTS)

Morfologicky je definováno více než 40 různých typů STS. Mohou vyrůstat kdekoli v těle a v kterémkoli věku.

Epidemiologie

Meziroční incidence sarkomů měkkých tkání u dětí je kolem 0.8 na 100 000 s mírnou převahou u chlapců. Nejčastějším a typickým pediatrickým STS je **rhabdomyosarkom**, představuje 50 – 60 % všech sarkomů u dětí 0 – 15 let s vrcholem výskytu mezi 2 – 6 rokem věku. NRSTS tvoří pouze kolem 3 % všech sarkomů, v dětském věku je z NRSTS nejčastější synoviální sarkom, fibrosarkom nebo maligní nádor z obalů periferních nervů (peripheral nerve sheath tumor). NRSTS se vyskytují převážně v adolescentním věku. Distribuce histologických typů STS je tedy věkově specifická.

Obr. č. 19: Věkově specifická distribuce sarkomů měkkých tkání



RMS: rhabdomyosarcoma, SS-synovial sarcoma, MFH-malignant fibrous histiocytoma
 EO-PNET:extraosseal PNET, liposa – liposarcoma

Stejně tak je věkově specifická i lokalizace STS. Kojenci a batolata mají STS lokalizovány převážně v oblasti hlavy a krku (cca 40 % STS) nebo genitálu (vagína, paratestikulární lokalizace, prostata, močový měchýř). U adolescentů jsou STS lokalizovány převážně na končetinách (cca 20 % STS) a trupu (hrudní stěna, retroperitoneum).

Rizikové faktory

Přesné příčiny vzniku STS nejsou známy, výskyt je nejčastěji sporadický. Některé genetické syndromy mají zvýšené riziko vzniku sarkomů měkkých tkání (Gorlinův syndrom, Li fraumeni syndrom, Beckwith – Wiedemannův syndrom, neurofibromatóza typu I, mutace RB1, tuberosní skleróza a další).

Mezi faktory zevního prostředí, které mohou být asociovány se zvýšeným rizikem vzniku sarkomu cestou epigenetických změn, se řadí expozice radiačnímu záření, virové infekce (HIV, EBV) nebo expozice chemickým agens (arzén, PVC).

Skríning a prevence

Skríning se u sarkomů měkkých tkání neprovádí.

Klinický obraz

STS mohou být dlouho klinicky němé, bez jakýchkoliv potíží. Klinická prezentace záleží především od lokalizace nádoru, velikosti nádoru a rychlosti jeho růstu. Důležitý je i věk dítěte v čase diagnózy. Prvním příznakem je obvykle až viditelná většinou nebolestivá nádorová masa. Lokální problémy (bolest, začervenání, poruchy funkce a pohyblivosti) se objeví později.

Obr. č. 20: Klinické obrazy sarkomů měkkých tkání dle lokalizace



Systémové příznaky (teploty, hubnutí, celková únava, pocení) jsou méně časté.

Až 20 % pacientů má iniciálně příznaky z metastáz (kosti, kostní dřeň, plíce, lymfatické uzliny).

Diagnostika a staging

Diagnostický postup je stejný bez ohledu na histologický typ STS. Pacient s podezřením na STS by měl být neprodleně odeslán do specializovaného centra pro diagnostiku a léčbu STS.

Klinicky se vyšetřuje vždy kompletně svlečený pacient, primární nádor změříme ve 2 diametrech, hmatáme regionální lymfatické uzliny.

STS nemají specifický nádorový marker. Z laboratoří je standardem základní hematologické vyšetření, jaterní a renální testy a jako nespecifický marker pro objem nádorové masy se používá **LDH**. Součástí vyšetření je i aspirace a trepanobiopsie kostní dřeně.

Zobrazovací vyšetření (rentgen, ultrazvuk, CT/MRI) slouží k určení rozsahu onemocnění a počtu/lokalizaci případných metastáz. **PET** sken má u rhabdomyosarkomů senzitivitu až 83 %, specificitu až 97 %. Kromě vstupních vyšetření se využívá k posouzení odpovědi na chemoterapii a detekci progresu nebo relapsu. Scintigrafie skeletu verifikuje metastatické postižení kostí.

Nádorová tkáň a kostní dřeň je vyšetřena histopatologicky (morfologie, imunohistochemie, proliferační aktivita), nově především u pokročilých stadií i nádorové mikroprostředí a exprese PD-L1. Cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření je dnes již standardem, mnoho typů sarkomů má specifické chromozomální translokace, které jsou důležité pro přesnou diagnózu a monitoring minimální reziduální nemoci.

Obr. č. 21: Specifické translokace u sarkomů měkkých tkání dle histologických typů

Typ sarkomu	Translokace	Chimer. produkt	Prevalence
Alveolární RMS	t(2;13) (q35;q14) t(1;13) (p36;q14) t(X;2) (q13;q35)	PAX3-FKHR PAX7-FKHR PAX3-AFX	60 – 80% 10 – 20% vzácně
Desmoplastický SRCT	t(11;22) (p13;q12)	EWS-WT1	>90%
PNET/ ES	t(11;22) (q24; q12) t(21;22) (q22; q12) t(7;22) (p22; q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1	85 -95% 5 – 10% vzácně
Synoviální sarkom	t(X;18) (p11;q11)	SYT-SSX1 SYT-SSX2	65% 35%
Alveolar softpart sarkom	t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TFE3	>90%
Clear cell sarkom	t(12;22)(q13;q12) t(2;22) (q32;q12)	EWS-ATF1 EWS-CREB1	> 90% vzácně
Infantilní fibrosarkom	t(12;15)	ETV6-NTRK3	80 -90%
Myxoidní liposarkom	t(12;16)(q13;q12) t(12;22)(q13;q12)	TLS-CHOP EWS-CHOP	95% vzácně

Základní principy léčby

Léčba sarkomů je multidisciplinární. Chirurgická resekce je metodou volby a je kurativní u lokalizovaných sarkomů nízkého stupně malignity. Pro sarkomy vysokého stupně malignity (což jsou prakticky všechny pediatrické typy sarkomů) je hlavním cílem chirurgie **radikální resekce** s volnými okraji (tj. bez nádorové tkáně) 1cm. R0 resekce je cílem, ovšem ne za cenu mutilace. Pokud je sarkom radikálně neresekovatelný, je indikována iniciální biopsie a oddálená operace po neoadjuvantní chemoterapii.

Systémová **chemoterapie** je indikována u všech typů rhabdomyosarkomů bez ohledu na klinické stadium, liší se pouze intenzita a délka podávání chemoterapie.

NRSTS jsou méně chemosenzitivní, ale chemoterapie zlepšila celkové přežívání, proto je doporučena pro všechny pediatrické NRSTS.

Radioterapie je důležitou součástí lokální léčby sarkomů, speciálně pro IRS skupinu II s makroskopickým reziduem po operaci a IRS skupinu IV (metastatický STS). Doporučená dávka je u rhabdomyosarkomu 50 Gy a neměla by být menší než 40 Gy.

Prognóza

Pět let u pacientů po kompletní resekci (IRS skupina I) přežívá více jak 85 % pacientů, při makroskopickém reziduálním nádoru pouze 50 % pacientů. U metastatické nemoci je to méně než 20 % dětí.

Mezi faktory ovlivňující prognózu patří věk dítěte (nad 10 let je to nepříznivý faktor), histologický typ sarkomu, jeho lokalizace a rozsah nemoci (klinické stadium), velikost nádoru nad 5 cm a možnost resekce.

Nádory kostí

Nádory kostí představují široké spektrum patologických lézí, které mohou být benigní nebo maligní. V této kapitole se nebudeme zabývat nenádorovými kostními procesy (vaskulárními, zánětlivými či pseudozánětlivými), i když je třeba brát je v potaz při diferenciálně diagnostické rozvaze.

Typy kostních nádorů, jejich lokalizace a charakter (osteolytické, osteosklerotické či smíšené) jsou věkově dependentní. Primární nádory kostí jsou šestým nejčastějším zhoubným onemocněním u dětí, představují kolem 5 % ze všech typů nádorů. U adolescentů jsou třetím nejčastějším nádorem. V dětské onkologii jsou nejčastější 2 typy kostních sarkomů – osteosarkom a Ewingův sarkom.

Kromě primárních nádorů kostí je skelet často místem metastatického šíření jiného typu nádoru (v dětském věku jsou kostní metastázy nejčastější u diseminovaného neuroblastomu, rhabdomyosarkomu nebo světlobuněčného sarkomu ledviny).

Osteosarkom

Osteosarkom je zhoubný sarkom kostí derivovaný z primitivního mesenchymu kosti, charakteristický je tvorbou kostní tkáně a osteoidu nádorovými buňkami. Osteosarkom představuje 5 % ze všech zhoubných nádorů u dětí pod 15 let.

80 % osteosarkomů je lokalizováno **na končetinách na dlouhých kostech**, často v blízkosti kloubu (cca **52 % distální femur**, 20 % proximální tibie, 10 % proximální humerus). Nicméně osteosarkom může vyrůst kdekoli včetně kostí pánve, ramene či mandibuly.

Epidemiologie

Osteosarkom se může vyskytnout v kterémkoliv věku, ale je vzácný u dětí pod 6 let. Nejvyšší incidence je v druhé dekádě života v období dospívání. V této věkové skupině (12 – 20 let) je čtvrtým nejčastějším nádorem a tvoří až 60 % kostních nádorů. O něco častější je u mužského pohlaví.

Rizikové faktory

Etiologie a patogeneze jsou obvykle neznámé a výskyt je sporadický. Pouze několik rizikových faktorů se dává do souvislosti se vznikem osteosarkomu – růstový spurt u adolescentů, benigní preexistující kostní nemoci (hereditární mnohočetné osteochondromy, fibrosní dysplasie, enchondromy...), u starších lidí Pagetova choroba. Z genetických faktorů je vysoké riziko vzniku osteosarkomu u Li Frameniho syndromu, Bloomova syndromu a především jako sekundární malignity u mutace RB1 genu. Z faktorů zevního prostředí je potvrzen vliv radiace (> 20 Gy), virová etiologie nebyla potvrzena. Asociace předchozího úrazu a vzniku osteosarkomu rovněž nebyla potvrzena.

Skríning a prevence

Skríning se u osteosarkomu neprovádí.

Klinický obraz

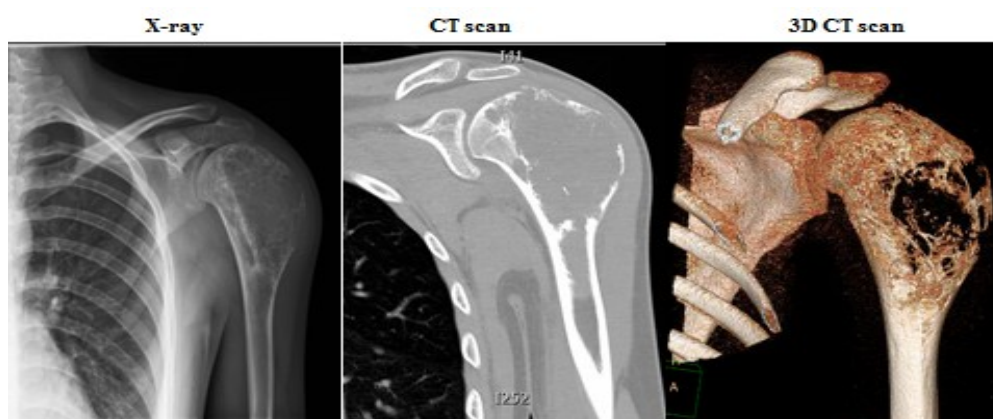
První příznaky osteosarkomu zůstávají obvykle nepoznány a nepozorovány. Mezi lokální příznaky patří nejčastěji popisovaná **bolest v místě nádoru**, iniciálně může být přerušovaná, výraznější je **v noci**, později se zvyrazňuje při pohybové aktivitě. Lokální zduření lze vypozorovat po několika týdnech bolestí. Později bolest a otok limitují pohyb a chůzi. Vzácně je prvním příznakem patologická zlomenina. Lymfadenopatie je přítomna jen vzácně. Dechové potíže (kašel, tachypnoe, dyspnoe) jsou příznakem metastatického postižení plic. Systémové příznaky jsou u osteosarkomu vzácné a většinou nejsou přítomny, pokud ano, jsou příznakem diseminace.

Diagnostika a staging

Při klinickém vyšetření a lokalizaci na končetinách musí být vždy vyšetřeny obě končetiny a porovnána funkce a obvod na obou končetinách.

Na prostém rentgenovém snímku musí být popsána přesná lokalizace, ohraničení léze, typ kostní destrukce (osteolytická, sklerotická), periostální reakce (tzv. Codmanův trojúhelník), měkkotkáňová složka nádoru a vztah k nejbližšímu kloubu. CT/MRI vyšetření prokáže detailní lokoregionální šíření nádoru a postižení měkkých tkání, což je zásadní při plánování operačního zákroku.

Obr. č. 22: Zobrazovací vyšetření osteosarkomu levého proximálního humeru



Scintigrafie skeletu má roli při určení stagingu – vyloučí vícečetné kostní léze a metastázy do skeletu. Histopatologické vyšetření vzorku nádoru by mělo proběhnout v onkologickém centru s dostatečnou zkušeností v diagnostice a léčbě muskuloskeletálních nádorů.

Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetření a výsledky laboratoří jsou zásadní pro klinický staging osteosarkomu. Všeobecně je osteosarkom dělen do dvou skupin – lokalizovaný a metastatický. Klasický TNM staging se u osteosarkomu nepoužívá.

Základní principy léčby

Na základě **chemosenzitivity** osteosarkomu a ve snaze předejít amputaci končetiny je doporučen standardní postup u osteosarkomu:

neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie – operace – adjuvantní chemoterapie

Hlavním cílem operace je bezpečné a kompletní odstranění nádoru. Radikální resekce nádoru (R0 resekce) je nevyhnutná pro dlouhodobé přežití. Typ a způsob operace závisí na lokalizaci a rozsahu nádoru. V zásadě jsou 2 chirurgické možnosti u nádorů lokalizovaných na končetinách – amputace nebo orgán záchovná operace (tzv. limb salvage). Limb salvage operace je standardním postupem u téměř 94 % pacientů s osteosarkomem. Nutný je zkušený a profesionální tým. Po radikální resekcí nádoru následuje rekonstrukční chirurgický proces.

Amputace je dnes nutná u asi 6 % pacientů. Je indikována v případě zavzatí nervo-cévního svazku do nádoru, přítomnosti patologické fraktury s poškozením cév a nervů a v paliativní indikaci při riziku masivního krvácení.

U pánevních osteosarkomů je radikální resekce obtížně proveditelná. Hemipelvektomie s rekonstrukcí může být indikována ve vybraných případech.

Systémová chemoterapie je založena na kombinaci několika léků (vysoce dávkovaný metotrexát, doxorubicin, cisplatina a ifosfamid). Všechny současné léčebné protokoly začínají neoadjuvantní chemoterapií a oddálená operace následuje po týdnu 10.

Histologická odpověď nádoru na chemoterapii (good responder >90 % nekróz, poor responder < 90 % nekróz) je jedním z nejdůležitějších prediktivních faktorů určujících prognózu pacienta.

Radioterapie nehraje hlavní roli v léčbě osteosarkomu. Je indikována v případech, kdy není možná radikální resekce nádoru nebo k zmírnění bolesti a redukci rizika těžkého krvácení.

Prognóza

Mezi klinické negativní prognostické faktory patří axiální lokalizace nádoru (pánev, lebka, páteř), velikost a objem nádoru, přítomnost patologické fraktury, věk nad 10 let a mužské pohlaví, prorůstání do měkkých tkání a přítomnost metastatické nemoci (plicní metastázy > kostní metastázy). Zásadní je odpověď nádoru na neoadjuvantní chemoterapii a počet nekróz.

Pětileté přežití u lokalizovaného osteosarkomu je 65 – 70 %, u resekovatelných plicních metastáz je 55 – 65 %. Diseminovaný osteosarkom má velmi špatnou prognózu s pětiletým přežitím u méně než 10 % pacientů.

Ewingův sarkom /PNET nádory

Rodina Ewingova sarkomu je skupina nádorů neuroektodermálního původu, které vyrůstají z kostí nebo okolních měkkých tkání a mají společné biologické rysy.

Mezi hlavní typy nádorů **PNET** (primitivní neuroektodermální tumory) patří:

1. Ewingův sarkom kosti (ES) – je nejčastějším představitelem PNET skupiny nádorů.
2. Extraoseální/extraskeletální Ewingův sarkom (EOS) vyrůstá z měkkých tkání kolem kostí.
3. Periferní primitivní neuroektodermální nádor (PPNET) může vyrůstat z kostí nebo měkkých tkání. Pokud je lokalizován na hrudní stěně, je znám jako Askinův nádor.

ES je nejčastěji lokalizován v oblasti **diafýzy** dlouhých kostí (ve srovnání s osteosarkomem, který bývá lokalizován v oblasti epifýzy), výrazně častěji než osteosarkom (až 25 %) je primární lokalizací **pánev** a 4 % sarkomů jsou v oblasti hlavy a krku.

Epidemiologie

Ewingův sarkom představuje 10 – 15 % primárních kostních nádorů a je druhým nejčastějším kostním sarkomem u dospívajících. Meziroční incidence je kolem 1.5 – 3/1 milion. Častěji jsou postiženi chlapci. Věková křivka incidence Ewingova sarkomu je bimodální – první vrchol je ve věku kolem 5 let a následně druhý vrchol v období dospívání.

Rizikové faktory

Prakticky všechny Ewingovy sarkomy jsou sporadické bez známých etiologických rizikových faktorů. Nebyl potvrzen kauzální vliv faktorů zevního prostředí (radiace, expozice chemickým prvkům, dieta atd.) na vznik Ewingova sarkomu. Rovněž nebyl prokázán vliv hereditárních a genetických faktorů v etiopatogeneze tohoto nádoru. Familiární výskyt je raritní.

Skríning a prevence

U Ewingova sarkomu se skríning neprovádí.

Klinický obraz

Lokální příznaky závisí na primární lokalizaci a velikosti nádoru. Typickým lokálním příznakem je **bolest**, tzv. „on - off“ charakteru, lokální zduření a hmatná/viditelná nádorová masa, změny pohybového stereotypu, kulhání a porucha funkce postižené končetiny. Méně častá je patologická fraktura, při pánevní lokalizaci útlak okolních orgánů (střevo, močové cesty). Délka příznaků je obvykle několik měsíců (medián 4 – 6 měsíců).

Systémové příznaky jsou na rozdíl od osteosarkomu časté – obvykle teploty nereagující na antibiotika, hubnutí, nechutenství, noční pocení a celková slabost. Paraneoplasticky mohou být zvýšeny parametry zánětu (FW, CRP) a LDH.

Až 25 % pacientů má přítomny metastázy v čase diagnózy (plíce, skelet, kostní dřeň) s příznaky z metastáz (kašel, tachypnoe, trombocytopenie, bolesti kostí).

Obr. č. 23: Klinické příznaky Ewingova sarkomu



Diagnostika a staging

V diagnostice je důležitá délka trvání příznaků (často několik měsíců).

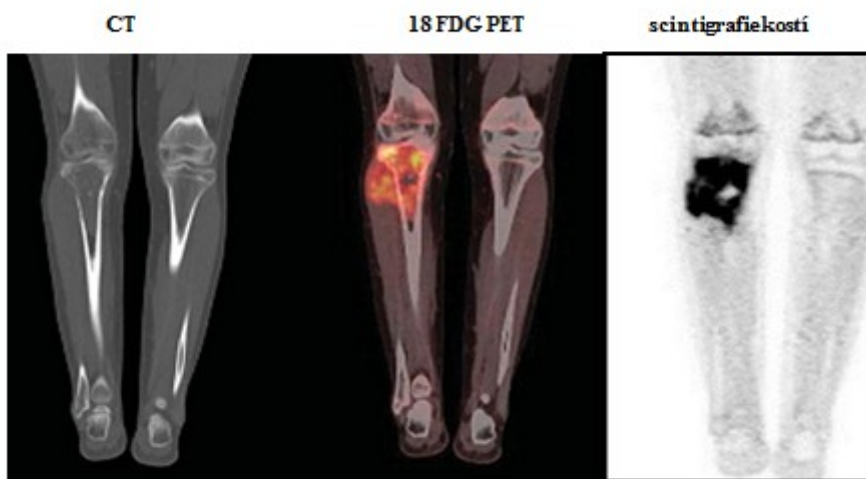
Laboratorní vyšetření obvykle prokáže až stovkové hodnoty sedimentace erytrocytů, v krevním obraze je často anemie a/nebo trombocytopenie jako projev infiltrace kostní dřeně. Zvýšené jsou parametry zánětu (CRP). Vstupní sérová hladina laktátdehydrogenázy (LDH)

má prognostický význam. Někdy může být zvýšena neuron-specifická enoláza (NSE). Součástí vstupního stagingu je i aspirace a trepanobiopsie kostní dřeně.

Ze zobrazovacích vyšetření je opět důležitý prostý rentgenový snímek, na kterém jsou typické smíšené lyticko-sklerotické změny v oblasti diafýzy dlouhých kostí, subperiostální reakce mající charakter cibulových slupek. Vždy je nutné, aby na snímku byl zobrazen i nejbližší kloub. CT/MRI vyšetření prokážou přesný rozsah léze, šíření ve dřeňové dutině kosti, měkkotkáňové postižení a vztah k cévně-nervovému svazku.

18 FDG PET sken je standardní součástí vstupního stagingu a aktivita na PET skenu může predikovat odpověď na chemoterapii a prognózu pacienta. Scintigrafie skeletu detekuje polyostotickou chorobu a kostní metastázy.

Obr. č. 24: Ewingův sarkom proximální tibie na zobrazovacích vyšetřeních



Diagnózu definitivně určí histopatologické vyšetření (morfologické, imunohistochemické).

Výsledek cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření potvrdí **translokace specifické pro Ewingův sarkom** (jsou pozitivní v 90 - 95 % případů), $t(11;22)(q24;q12)$ **EWS FLI1** a $t(21;22)(q22;q12)$ **EWS FLI2**. Tyto vyšetření se provádí nejenom z nádoru, ale pokud jsou translokace pozitivní, tak i z kostní dřeně a periferní krve na sledování efektu léčby a monitoring minimální reziduální nemoci.

Na základě vstupních vyšetření jsou pacienti s Ewingovým sarkomem rozděleni do 3 skupin: lokalizovaná nemoc, lokálně pokročilá nemoc a metastatická choroba.

Základní principy léčby

Léčba Ewingova sarkomu vyžaduje multidisciplinární přístup a pacienti by měli být neprodleně odesláni do specializovaného centra pro muskuloskeletální nádory. Hlavním cílem léčby je eliminovat nádorovou masu, zabránit rekurenci nemoci a dle možností zachránit funkci postižené končetiny. Léčebný plán ovlivňuje lokalizace a klinické stadium (rozsah) nemoci.

Role **chirurgické léčby** je jednak diagnostická (otevřená biopsie nádoru) a terapeutická – radikální resekce primárního nádoru (lokální kontrola). Lokální kontrola Ewingova sarkomu je pro prognózu klíčová. Preferuje se radikální resekce, pokud je možná, před lokální radioterapií. Při končetinové lokalizaci je preferována končetinu záchovná operace. Indikace k amputaci jsou stejné jako u osteosarkomu, s výjimkou patologické fraktury, která dnes již není indikací k okamžité amputaci. Načasování radikální resekce je obvykle po 6 blocích neoadjuvantní chemoterapie.

Prognózu Ewingova sarkomu zlepšilo zavedení systémové **chemoterapie**. Po iniciální biopsii a stanovení diagnózy je zahájena předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie. Její výhodou je zmenšení objemu nádorové masy, eradikace případných mikrometastáz a zmenšení rizika patologické fraktury. Histologická odpověď na neoadjuvantní chemoterapii je klíčovým prediktivním a prognostickým faktorem. Intenzitu postoperační chemoterapie ovlivňuje histologická odpověď, přítomnost metastatické choroby a radikalita operace. U pacientů s metastatickou nemocí a vysoce rizikových pacientů je indikována vysoce dávkovaná chemoterapie s autologní transplantací periferních buněk hematopoiesy.

Radioterapie hraje důležitou roli v lokální kontrole Ewingova sarkomu. Může být použita v kombinaci s chemoterapií s kurativním záměrem nebo v paliaci na kontrolu bolesti nebo ozáření metastáz.

Prognóza

5 let přežívá u lokalizované nemoci 70 % pacientů, při plicní metastatické chorobě 30 %. Pacienti s masivní diseminací (kosti, kostní dřeň) mají prognózu velmi špatnou, 5 let se dožívá < 10 %.

Doporučená literatura

Pro hlubší seznámení s problematikou klinické onkologie lze využít následující publikace:

Webové odkazy:

1. České léčebné doporučené postupy (Modrá kniha České onkologické společnosti):
<http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>
2. Americké doporučené léčebné postupy (NCCN Guidelines) www.nccn.org
3. Evropské doporučené léčebné postupy (ESMO Guidelines)
<http://www.esmo.org/Guidelines>
4. Epidemiologická data o nádorových onemocněních v ČR: www.svod.cz

Monografie:

1. Tomášek, J. a kol. Onkologie. Minimum pro praxi. Axonite, 2015, 445s.
2. Šlampa, P. a kol. c. Třetí aktualizované vydání. MOÚ Brno, 2011, 312s.
3. DeVita V., Lawrence, ST., Rossenberg SA. Principles and Practice of Oncology, 10. vydání, Wolters Kluwer, 2014, 2280s.