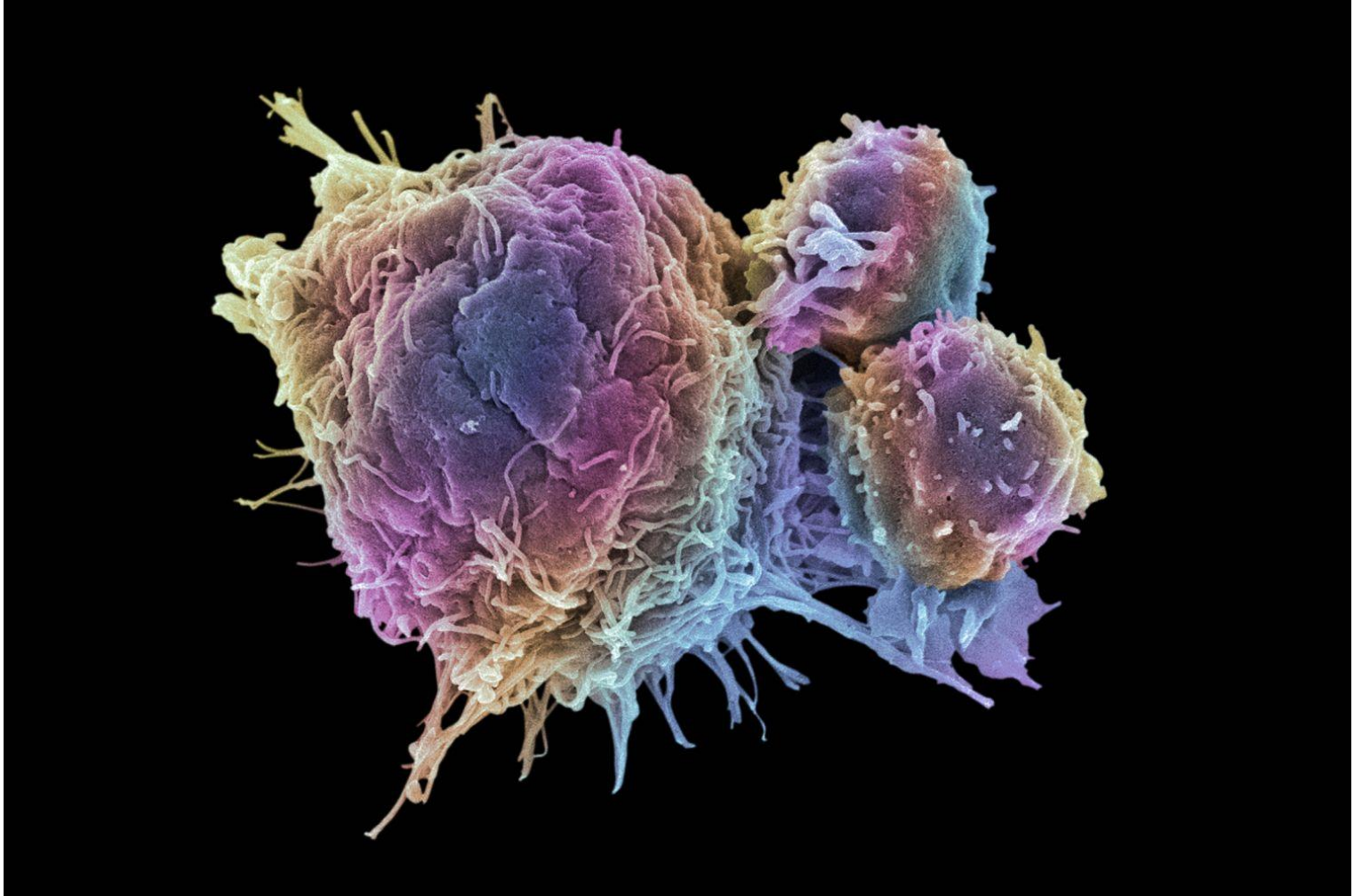


Nádorová onemocnění

Obecná část



Definice nádoru

Nádor je patologický útvar tvořený tkání, jejíž růst se vymkl kontrole organismu a roste na něm nezávisle.

Maligní (zhoubné) nádory

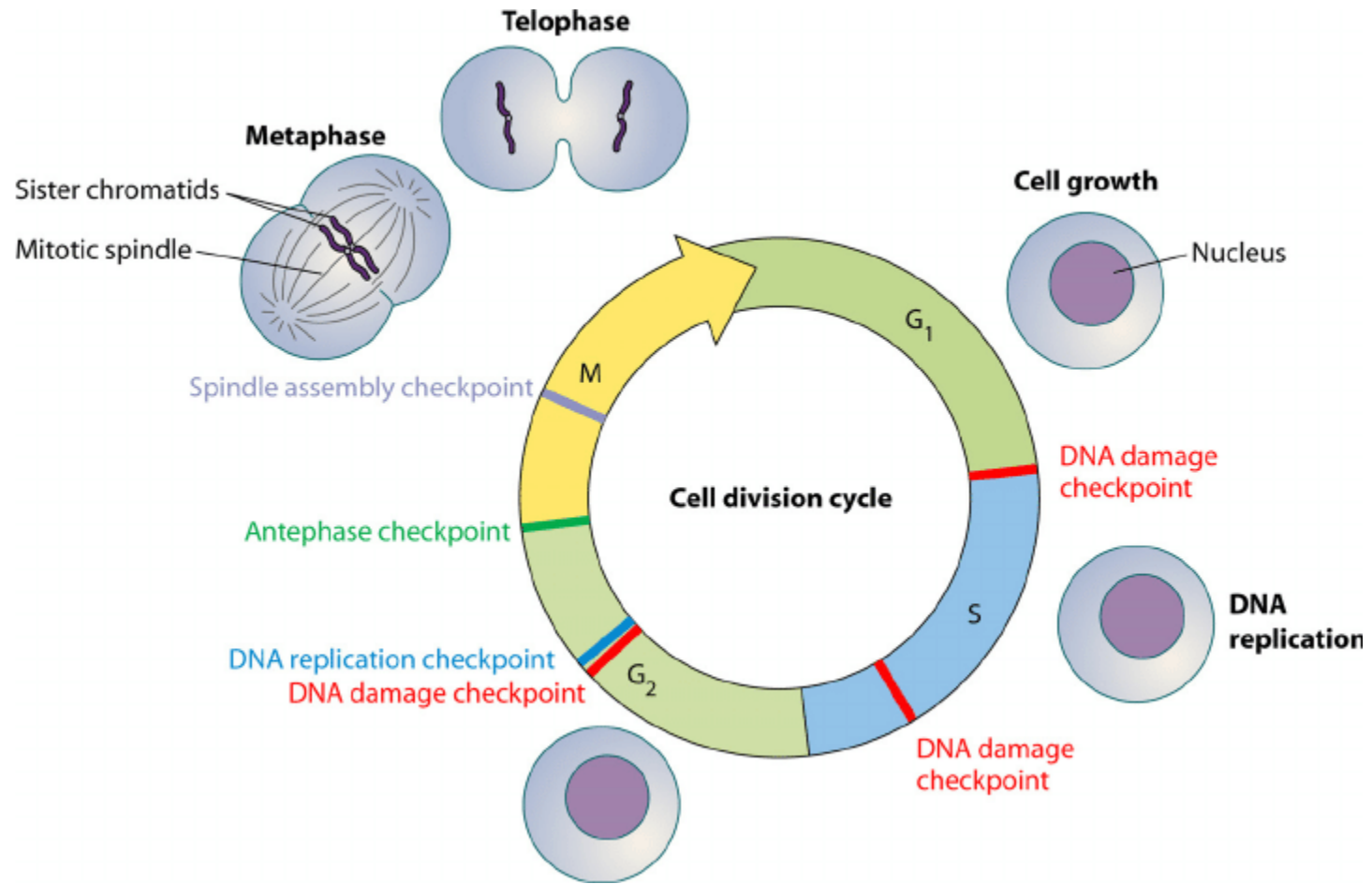
- svým růstem ničí okolní tkáň, rostou rychle
- zakládají dceřiná ložiska (metastázy)
- mají celkové účinky na organismus (kachexie, anemie, paraneoplastické syndromy)
- Invazivní růst, angiogeneze

Benigní (nezhoubné) nádory

- rostou ohraničeně a pomalu
- metastázy nezakládají
- mohou utlačovat okolní struktury (nebezpečné jsou především mozkové nádory)

Některé **benigní** nádory se mohou časem zvrhnout v **maligní**

Buněčný cyklus a jeho regulace



Předpokladem vzniku nádoru je...

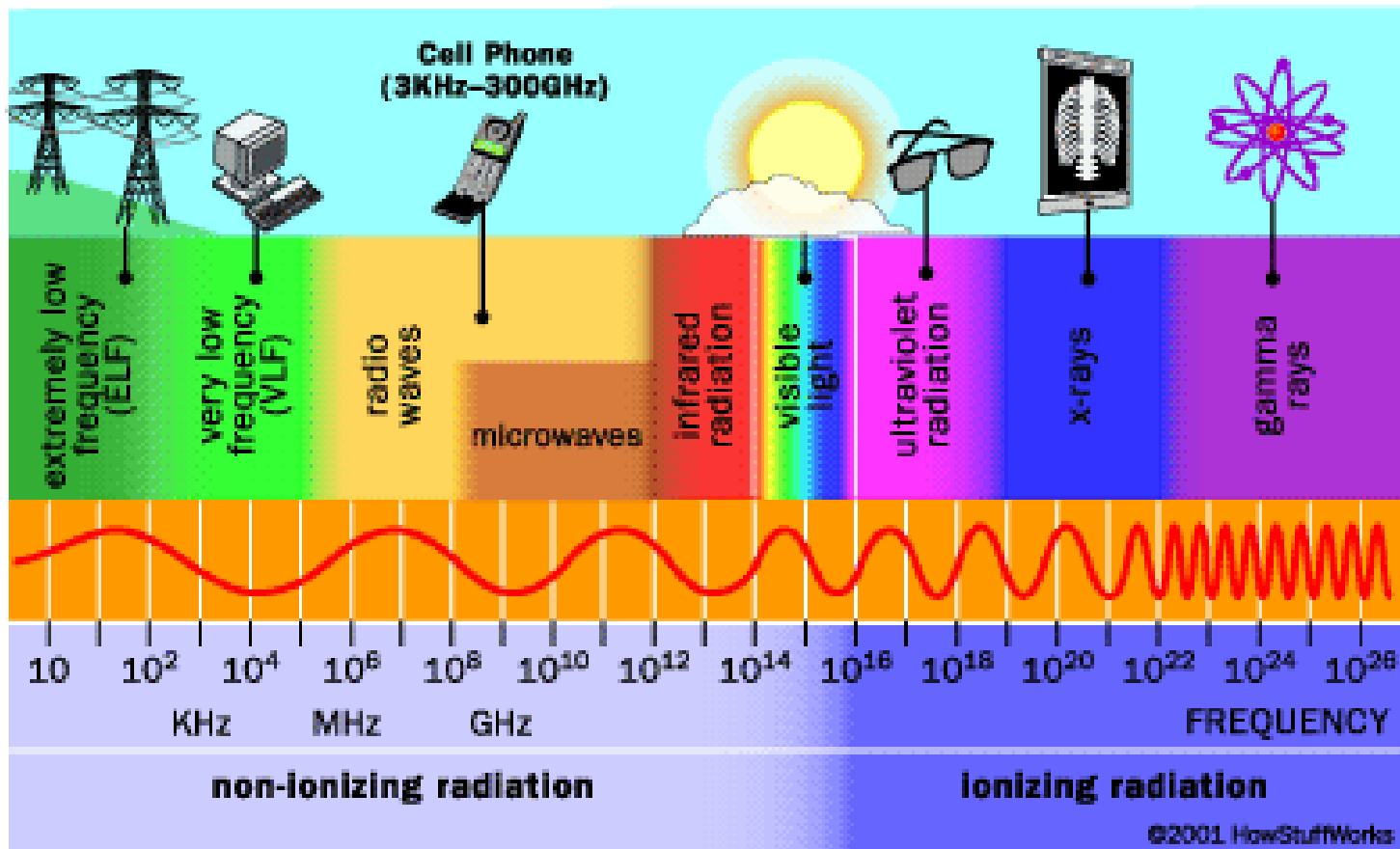
... růst buňky, který se vymknul z regulačního mechanismu, způsobený např. mutací v DNA (především v kontrolních a regulačních oblastech)

Vlivy podmiňující vznik nádorů

- **Zevní vlivy** (fyzikální, biologické, chemické, ostatní)
- **Vnitřní vlivy**
- **Genetické vlivy**
- **Hereditární syndromy**

Zevní vlivy fyzikální

- Ionizující záření: UV, RTG, gama záření



Mechanismus působení ionizujícího záření (IZ)

Poškození DNA:

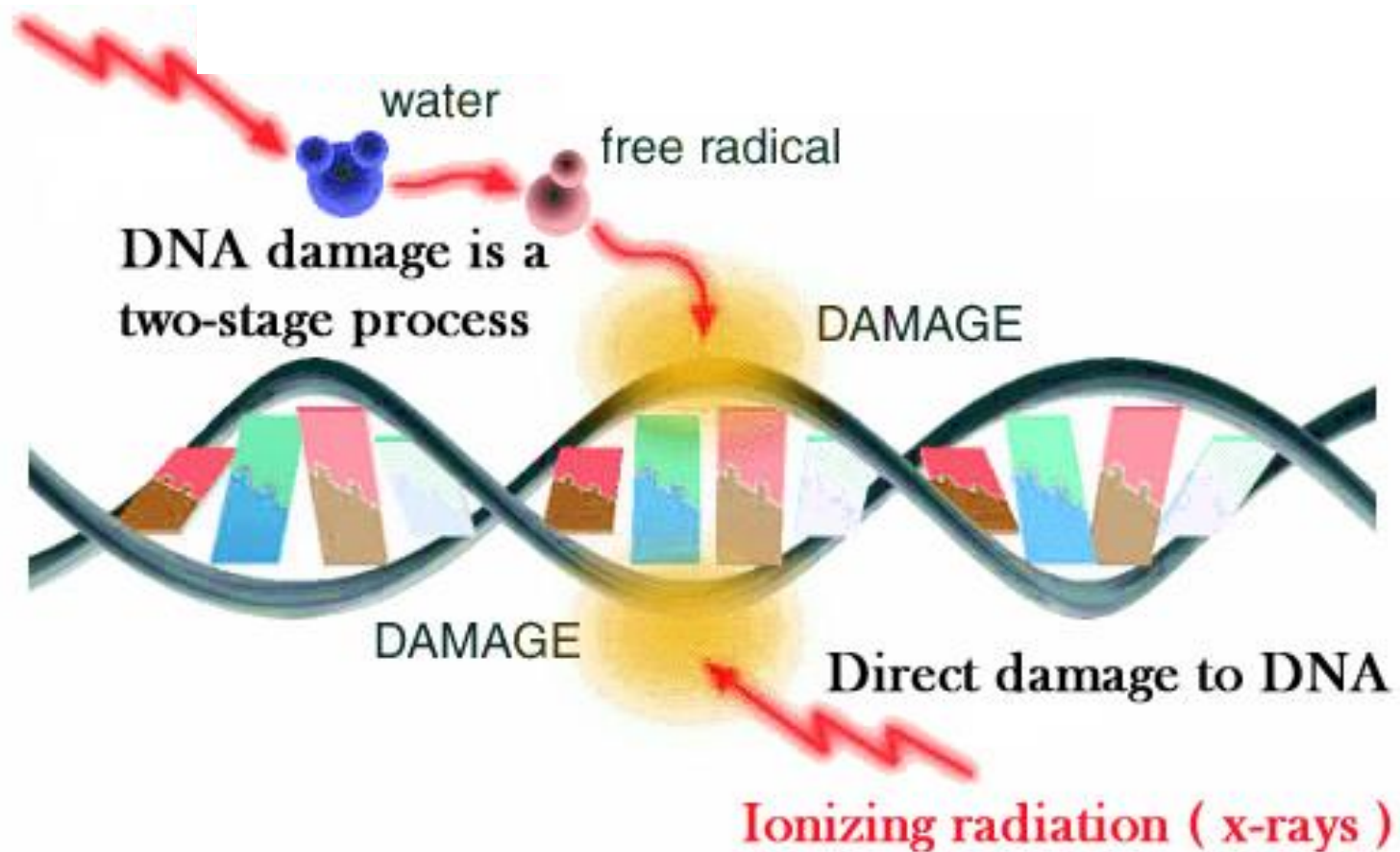
- **Přímo** (zlomy chromatid...)
- **Nepřímo** vznikem volných radikálů (např. hydroxylového) a sekundárním poškozením DNA

Hydroxylový radikál vzniká ionizací vody:



Poškození DNA

Přímé a nepřímé poškození DNA



Nádory způsobené především IZ

- melanomy, spinoca, bazocelulární ca



Černobyl (Ukrajina) 26. dubna 1986



Černobyl



Černobyl

- Uvolněno velké množství IZ
- Akutní úmrtí na nemoc z ozáření (dermatitidy, gastroenteritidy)
- V delším časovém horizontu nádorová onemocnění





Dr. Alexander Zhilko*

„Those who were children or adolescents at the time of Chernobyl explosion are exactly the age group that is highly affected by thyroid cancer right now.“

Zdroj: dokument BBC (2003)

Radiologická pracoviště



Zevní vlivy biologické

Infekce onkoviry

- HPV (ca děložního čípku) – lze očkovat
- HBV, HCV (hepatocelulární karcinom)
- EBV – Burkittův lymfom, Non-Hodgkinské / Hodgkinské lymfomy, ca žaludku

Bakteriální infekce

- Helikobacter pylori (ca žaludku)

Zevní vlivy chemické

- Azbest, arsen, pesticidy, insekticidy
- Některá léčiva (např. některá cytostatika, alkylační látky)



Zevní vlivy **ostatní**

Tabák: Ca plic (90 %), Ca moč. mechýře, ledvin, pankreatu, cervixu, jícnu, žaludku

Výživové faktory: univerzálnost expozice, současné působení protektivních a RF (strava obsahuje i RF i protektivní látky).

- obezita je RF pro ca endometria, ledvin, prsu, žlučníku, kolorekta (+ konzumace červeného masa)
- **protektivní faktory:** vláknina, zelenina

Alkohol - ca GITu, jater

Pohybová aktivita – **protektivní faktor**

Vnitřní vlivy

Především u hormonálně dependentních nádorů

- Ca prostaty (testosteron)
- Ca prsu, endometria (estrogeny)

Genetické vlivy

- Genetická predispozice ke vzniku malignit + zevní prostředí
- Změny v genech ovlivňujících buněčný cyklus nebo změny v DNA reparačních genech
- Antionkogeny / protoonkogeny

Antionkogeny (tumor supresorové geny)

- brzdí buněčné dělení, účastní se oprav DNA
- podporují apoptózu
- jsou-li inaktivovány (např. mutací/poškozením), může být spuštěn proces onkogeneze
- **RB** v retinoblastech kóduje faktor, který zabraňuje nekontrolované proliferaci
- **antionkogen p53** (mutovaný u většiny nádorů), umožňuje přestávku nutnou k opravám DNA
- **BRCA1, BRCA2** (viz. dále)

Protoonkogeny (např. ras)

Geny, které se běžně vyskytují v organismu, regulují proliferaci buněk

Abnormální aktivace protoonkogenu
(protoonkogen se mění na onkogen) → zvýšení
exprese nebo hyperaktivita proteinu →
stimulace bb dělení

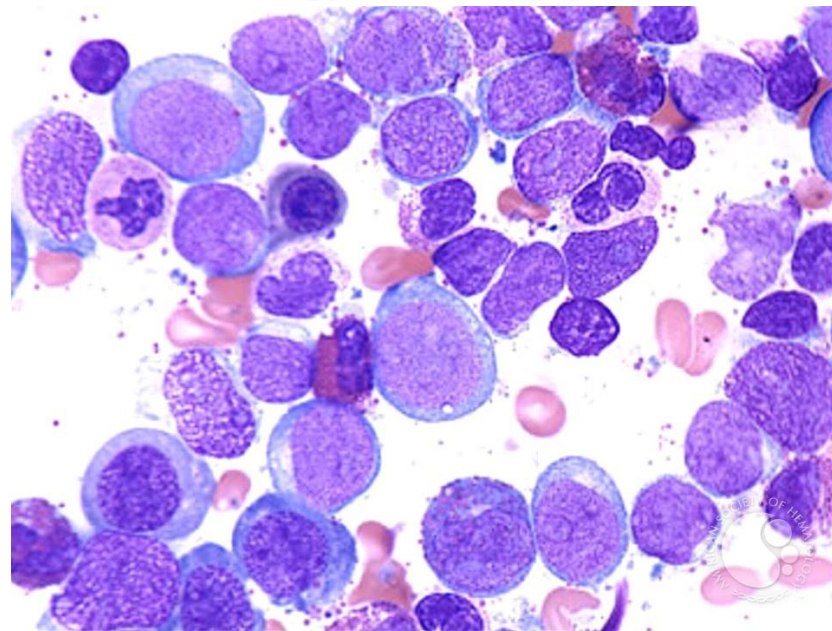
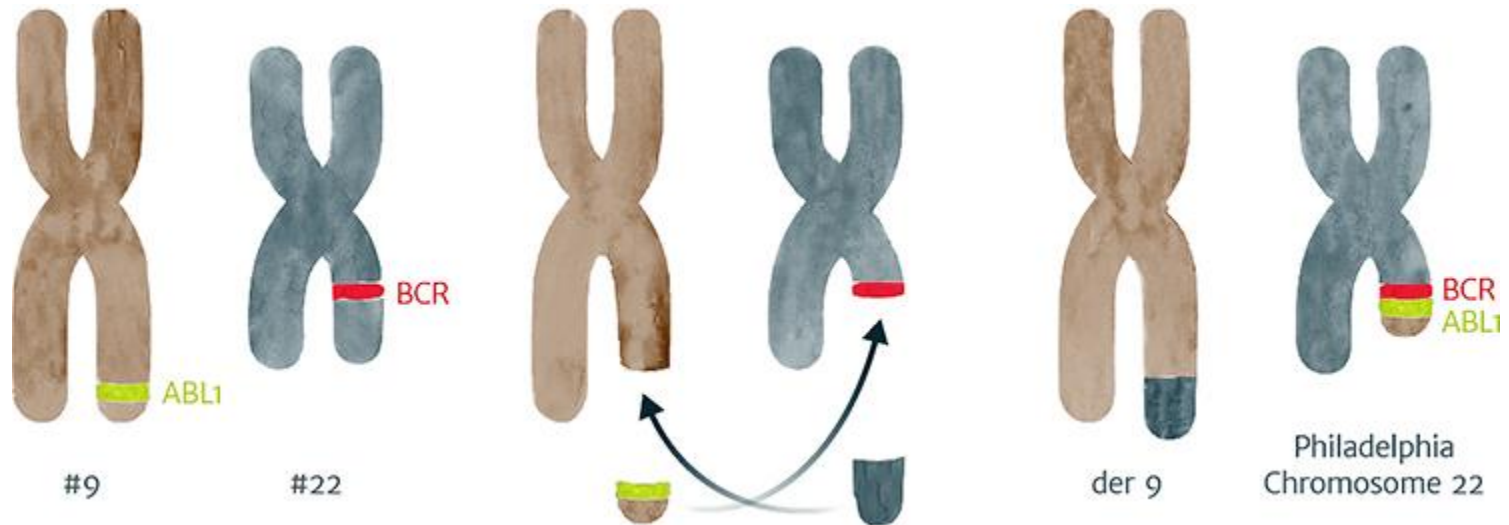
Mechanismy abnormální aktivace protoonkogenu

- Bodové mutace
- Vznik fúzního genu v důsledku chromozomální přestavby (Philadelphský chromozom)

Philadelphský chromozom

- Typický pro CML (chronická myeloidní leukemie)
- Translokace: t(9;22)
- Fúzíjí geny bcr a abl
- Nově vzniklý **gen bcr/abl** kóduje protein se zvýšenou tyrozinkinázovou aktivitou

Philadelphský chromozom



Hereditární syndromy

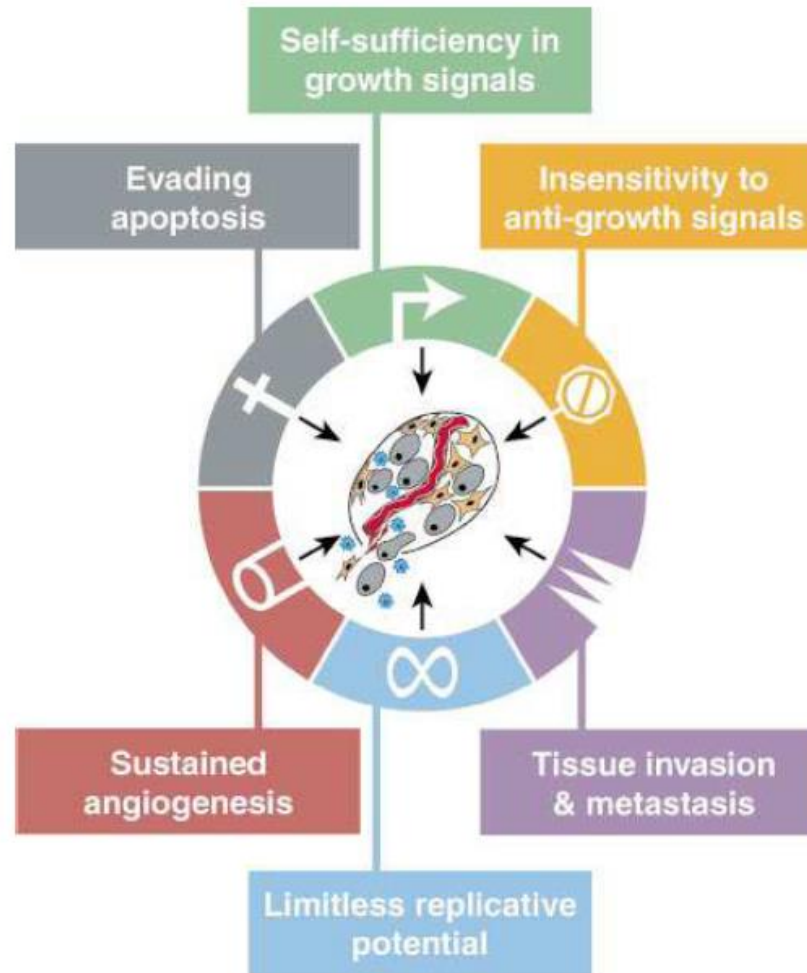
- **BRCA 1,2** – tumorsupresorové geny, mutací vzniká až 85% riziko ca prsu
- **APC** - mutace vede k mnohočetné adenomatózní polypóze a ke vzniku rizika ca kolorekta

Ochrana organismu před vznikem nádorů

- **Antionkogeny** (tumor supresorové geny – p53)
- **Reparační mechanismy** (opravy mutací v DNA)
- **Mechanismy apoptózy** (v případě, že oprava DNA není možná)
- **Imunitní systém** (buňky imunitního systému odstraňující staré, poškozené ale také nádorové bb.)



Vlastnosti nádorové buňky



Metastazování nádoru

Def.: vytváření nových dceřiných ložisek nádoru v místech vzdálených od primárního tumoru.

Nádorová buňka musí být schopna:

- narušit okolní tkáň (invazivní růst přes BM)
- získat motilitu

... dále např. tvorba kolagenáz a jiných enzymů k destrukci extracelulární matrix

Způsoby metastazování

- **Implantační meta** – obvykle v preformovaných dutinách (peritoneum – ca ovaria, pleura, perikard, CSF, kloubní prostory, bronchy, močové cesty)
- **Lymfaticky** – při prorůstání do lymfatických cév, do regionálních LU
- **Hematogenně** - při prostupu maligních buněk přímo do krve přes cévy v okolí nádoru
- ...

Staging

- Označuje anatomický rozsah nádoru a stadium rozvoje nádorové choroby (rozsah primárního nádoru a velikost a počet meta).
- Provádí onkolog na základě vyšetření patologa.
- Univerzální systém stagingu je mezinárodní TNM klasifikace.

TNM klasifikace

- **T**umor - velikost a rozsah místního šíření primárního nádoru
- **N**ode - hodnotí postižení regionálních uzlin
- **M**etastasis - hodnotí přítomnost vzdálených meta

TNM klasifikace

T (tumor)

- T1 - T4 podle velikosti tumoru
- T0 - primární nádor nebyl prokázán
- Tis - preinvazivní nádor v dané lokalizaci

N (node, uzlina)

- N0 - bez meta
- N1 - N3 dle počtu a velikosti postižených uzlin

M (metastáza)

- M0 - bez vzdálených meta
- M1 - s meta

2 klasifikace TNM

Pro každou lokalizaci tumoru jsou definovány dvě TNM klasifikace

- **TNM (předléčebná)** - na základě klinického, rtg, endoskopického vyšetření
- **pTNM (patologická)** - na základě histopatologického vyšetření

Grading

- stanovení stupně diferenciace buněk a proliferační aktivity, jde o určení stupně malignity na základě histologického vyšetření
- provádí je patolog

Grading

- **Grade 1** - dobře diferencovaný nádor
- **Grade 2** – středně diferencovaný nádor
- **Grade 3** – málo diferencovaný nádor
- **Grade 4** - nediferencovaný (anaplastický) nádor

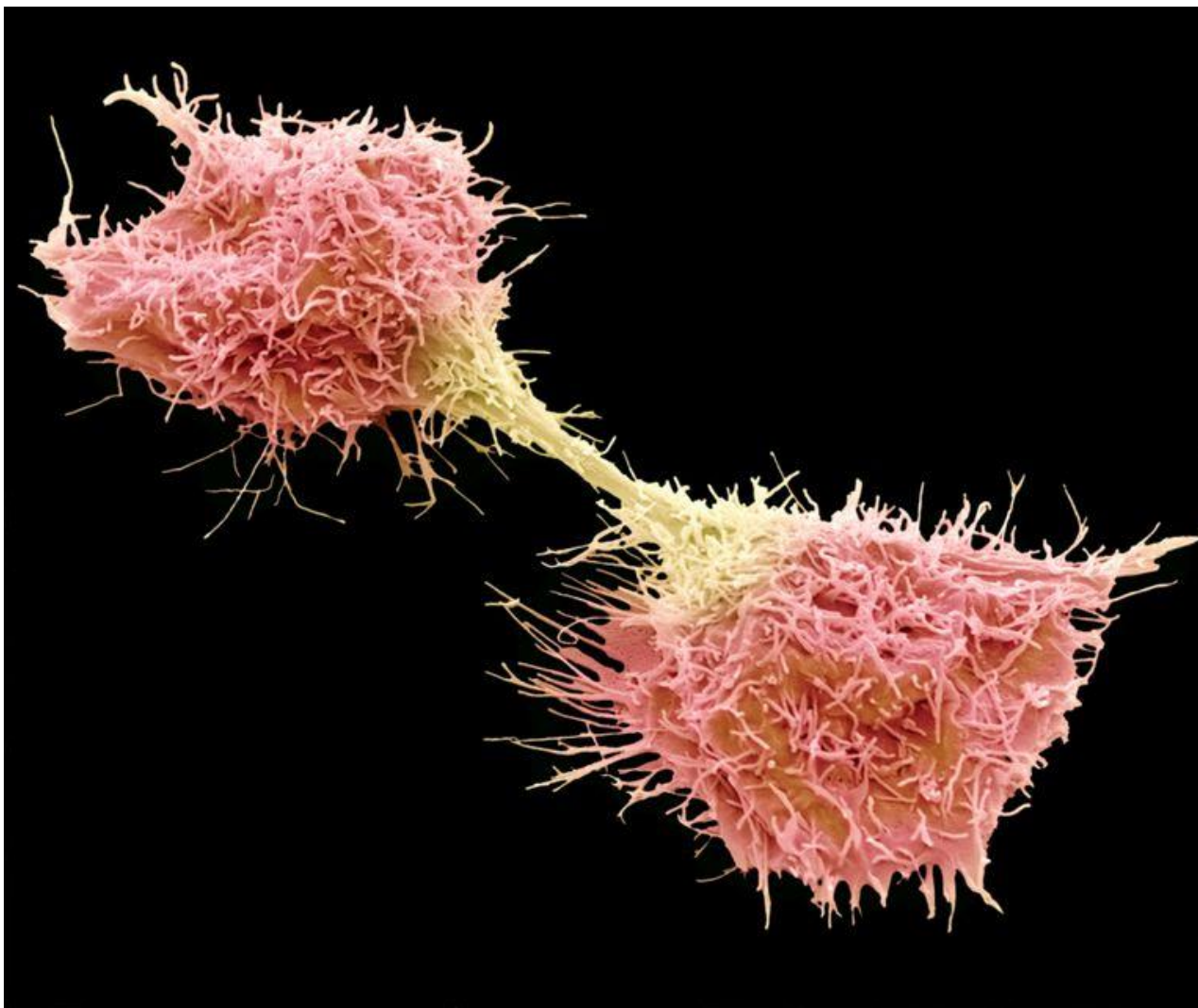
Čím horší je diferenciace, tím má nádor agresivnější chování a vyšší metastatický potenciál

Proliferační aktivita se stanovuje v histologických řezech určením procenta proliferujících buněk. Imunohistochemicky, protilátky proti antigenům na buňkách v buněčném cyklu, např. protilátka MIB1 určuje antigen **Ki-67** (antigen na bb. ve všech fázích cyklu, chybí v G0 fázi).

Typing

- Stanovení typu nádoru na základě morfolgie.

Speciální část



Lokální působení nádoru na hostitele

- **Nepříznivá lokalizace** (dysfagie u nádorů jícnu)
- **Mechanický tlak** na okolní tkáně (mozkové nádory)

Celkové působení nádoru na hostitele

- **nádorová kachexie**, slabost, nechutenství, anemie, hmotnostní úbytek (produkce cytokinů nádorem)
- **paraneoplastické syndromy** = různorodé klinické příznaky, které jsou způsobeny látkami produkoványi maligními nádory
 - trombotická diatéza
 - hormonální působení při produkci hormonů v nádorech **neendokrinního původu** - malobb ca plic (tvorba ACTH → Cushingův syndrom)
 - hyperkalcemie a její komplikace (produkce parathormon-like faktoru v neendokrinních nádorech).

Obecné klinické příznaky nádorových onemocnění

Často nespecifické obtíže, někdy žádné (náhodný nález), někdy až v pokročilém stadiu nemoci (především ca pankreatu).

Obecné klinické příznaky nádorových onemocnění

- **Subfebrilie nebo febrilie** nejasné etiologie díky produkci endogenních pyrogenů, které pochází z bb nádoru (IL-1 a IL-6).
- **Časté infekce** (defekt T nebo B lymfatické odpovědi) u hematologických malignit
- **Endokrinopatie** (ektopická produkce hormonů nerespektující rytmicitu sekrece)

Nechutenství, nádorová kachexie

- také u obstrukce GIT nádorem
- úbytek $> 10\%$ hmotnosti za 6 měsíců = nepříznivý prognostický faktor.
- **fyziologické hubnutí** - dominuje ztráta tuku
- **nádorová kachexie** - svalová atrofie a astenie

Nádorová kachexie



Postup při dg. onkologických onemocnění

- Anamnéza
- Objektivní vyšetření
- Laboratorní vyšetření
- Pomocná vyšetření (UZ, CT, NMR, PET...)

Lab. známky zhoubného novotvaru

Tumorový marker (onkomarker) = **substance přítomná v nádoru nebo produkováná nádorem nebo hostitelem jako odpověď na přítomnost tumoru.***

Ideální vlastnosti onkomarkeru:

- **vysoká specifčnost** (vzhledem k malignímu onemocnění obecně, tak k orgánu, ze kterého nádor vychází).
- **dostatečná senzitivita**, aby byl nádor zjištěn v časném stadiu.

*) Zdroj: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--tumorove-markery#biol>

Obecné dělení tumorových markerů

- **Solubilní (humorální)** – enzymy, imunoglobuliny, hormony, cytokeratiny, glykolipidy, glykoproteiny, sacharidy a molekuly receptorové povahy.

BIOCHEMIE

- **Celulární markery** - receptorová povaha, prokazované většinou histochemicky přímo v nádorové tkáni. Jsou důležité pro volbu a kontrolu léčby a pro určení prognózy onemocnění.

IMUNOHISTOPATOLOGIE

Obecné dělení tumorových markerů

- **Cirkulující nádorové buňky** (např. endotelové) jejich prekurzory. **CYTOLOGIE**
- **Genetické abnormality** - mutace v onkogenech a tumor supresorových genech, proteinové produkty onkogenů a další změny. **GENETIKA**

Jako onkomarkery lze využít*

- **enzymy** (LD, NSE, PSA, thymidinkinasa)
- **imunoglobuliny** nebo jejich fragmenty či podjednotky (monoklonální imunoglobuliny, tzv. "paraproteiny"),
- **hormony** (hCG, PTH, ACTH, kalcitonin, gastrin, prolaktin, norepinefrin, epinefrin)
- **fragmenty komplexních glykoproteinů**, (např. CA19-9, CA15-3, CA-125),
- **fragmenty cytokeratinů** (CYFRA21-1)

*) Zdroj: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--tumorove-markery#biol>

Jako onkomarkery lze využít*

- **onkofetální antigeny** (AFP, CEA),
- **molekuly receptorové povahy** (estrogenový a progesteronový receptor, HER2/neu)
- **cirkulující buněčné elementy** (cirkulující nádorové buňky)
- **genetické abnormality** (mutace v DNA), proteinové produkty onkogenů (např. c-myc, k-ras), fúzní geny (bcr-abl), mutace v tumor supresorových genech (BRCA1, BRCA2, p53)

*) Zdroj: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--tumorove-markery#biol>

K zapamatování

Všetřování všech onkomarkerů v rámci
screeningu není vhodné
(onkomarkery jsou kromě PSA nespecifické)

V rámci screeningu ca kolorekta se u pacientů
nad 50 let vyšetřuje stolice na okultní krvácení
(a to není onkomarker).

Pravidla vyšetřování onkomarkerů

- pouze u rizikových skupin
- více onkomarkerů vyšetřovat jen pokud neznáme primární ložisko nádoru.
- negativní onkomarkery nemusí znamenat, že nádor není přítomen.

Pravidla vyšetřování onkomarkerů

- onkomarkery používat k monitorování léčby nebo k dg. relapsu (opětovné objevení příznaků nemoci, která byla v klidovém období – remisi).
- nutno stanovit hladinu onkomarkeru před léčbou, vzestup markeru ihned po léčbě může být díky rozpadu rakovinových bb. a uvolnění onkomarkeru do krevního oběhu (lysis fenomén).
- kontrolní odběry onkomarkeru by měly proběhnout za 3-4 týdny od podání terapie.

Laboratorní změny v jiných než tumorových markerech u nádor. stavů

Právě patologický nálezn v „běžných odběrech“ může být prvním impulsem při pátrání po nádoru.

- Anemie např. při krvácení z nádoru střeva do GIT
- snížení CB a albuminu, cholinesterázy při malnutrici (pokročilé stavy)
- leukocytóza (leukemie) nebo naopak leukopenie z dřevného útlumu
- elevace JS při meta do jater nebo obstrukci žlučových cest
- nespecifické zvýšení CRP při nádorovém onemocnění

Laboratorní změny v jiných než tumorových markerech u nádor. stavů

- zvýšení urey, kreatininu a kalia při poškození ledvin nebo jako následek obstrukce močových cest při jejich útlaku nádorem
- elevace kalcia u mnohočetného myelomu nebo při metastázách do skeletu
- zvýšení kyseliny močové jako známka nádorového rozpadu
- poruchy acidobazické rovnováhy při poškození ledvin či plic
- následky hormonální aktivity u endokrinně aktivních nádorů
- hematurie při nádorech ledvin a močového měchýře

Tumorové markery (onkomarkery) podrobně



Onkofetální antigeny

Produkované fyziologicky prenatálně fetoplacentární jednotkou (fetem či placentou), postnatálně se tvoří jen v souvislosti s nádorovým onemocněním.

Zástupci:

- alfa-1-fetoprotein (AFP),
- karcinoembryonální antigen (CEA),
- lidský choriový gonadotropin (hCG).



AFP (α 1 - FETOPROTEIN)

- glykoprotein podobný albuminu.
- fyziologicky produkován nejdříve žloutkovým vakem, později fetálními játry.
- prenatální screening vvv (2.trimestr)
- \uparrow u hepatocelulárního karcinomu, germinálních nádorů varlete (neseminomy) a vaječnicků.
- může být zvýšen také u pacientů s jaterní cirhózou (**pozor na přechod cirhózy do hepatocelulárního karcinomu!**), dále u akutních a chronických aktivních hepatitid.

CEA (KARCINOEMBRYONÁLNÍ ANTIGEN)

- Glykoprotein
- embryonální tkáni (fetální střevo), tak v dospělé epiteliální tkáni
- monitorování kolorektálního karcinomu a nádorů GIT, prsu, plic.
- **Hladiny CEA jsou vyšší u kuřáků a zánětů střeva a plic.**

β hCG (LIDSKÝ CHORIOVÝ GONADOTROPIN)

hCG je glykoprotein, obsahuje 2 podjednotky:

- α podjednotka je identická s α podjednotkou dalších hormonů (LH, FSH a TSH) a je tedy možná zkřížená reaktivita.
 - β podjednotka je specifická pro hCG, stanovuje se
- monitorování germinálních nádorů varlete, choriokarcinomů
 - screening vvv (I. a II. trimestr těhotenství)

NSE (NEURON SPECIFICKÁ ENOLÁZA)

- nervové a neuroendokrinní buňky (APUD buňky).
- monitorování neuroendokrinních tumorů, malobuněčného plicního nádoru a neuroblastomu, metastazujícího karcinomu ledviny.
- NSE je přítomna i v erytrocytech a krevních destičkách, krev po odběru co nejrychleji zpracovat a separovat z ní sérum nebo plasmu, aby nedošlo k hemolýze a rozpadu krevních destiček, a tím k arteficiálnímu zvýšení NSE.

PSA a fPSA (prostatický specifický antigen – celkový a volný).

- PSA = serinová proteáza, indikace vyš.: ca prostaty
- v krvi vázána na antiproteázy (hlavně antichymotrypsin).
- celkové PSA = vázané na antichymotrypsin X volné PSA
- Elevace PSA: BHP nebo záněty prostaty.
- Poměr fPSA/PSA (%), u zdravých fPSA představuje více než 25% celkového detekovatelného PSA, u karcinomu prostaty klesá, často pod 10 %.
- Arteficiální zvýšení PSA: sexuální aktivita, PMK, vyš p.r.
- Dg. ca prostaty: nutná biopsie.

SCC (ANTIGEN SKVAMÓZNÍCH BUNĚK)

- antigen karcinomu skvamózních buněk.
- monitorování karcinomů z dlaždicových buněk, zejména hlavy a krku, zevního genitálu a jícnu.



THYMIDINKINÁZA (TK)

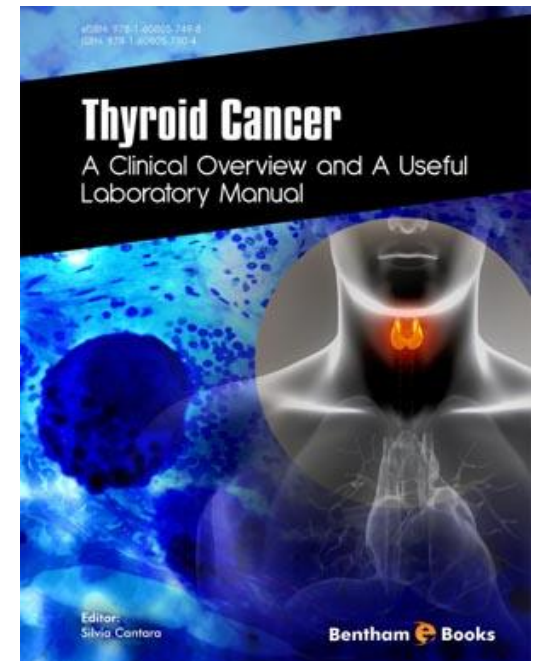
- enzym alternativní syntézy DNA, ukazatel buněčné proliferace.
- Extrémní zvýšení je typické pro leukémie.
- V momentě podání cytostatik (metotrexát apod) je zablokována klasická cesta syntézy DNA, aktivuje se náhradní cesta synt. DNA a tedy aktivita TK stoupá, je nutno ji stanovovat před nasazením cytostatik.

β 2 MIKROGLOBULIN

- monitorování pacientů s mnohočetným myelomem, NHL
- β 2-mikroglobulin je vylučován převážně ledvinami (zvýšení v séru při snížení glomerulární filtrace, zvýšení v moči při tubulární poruše, kdy vázne reabsorpce).

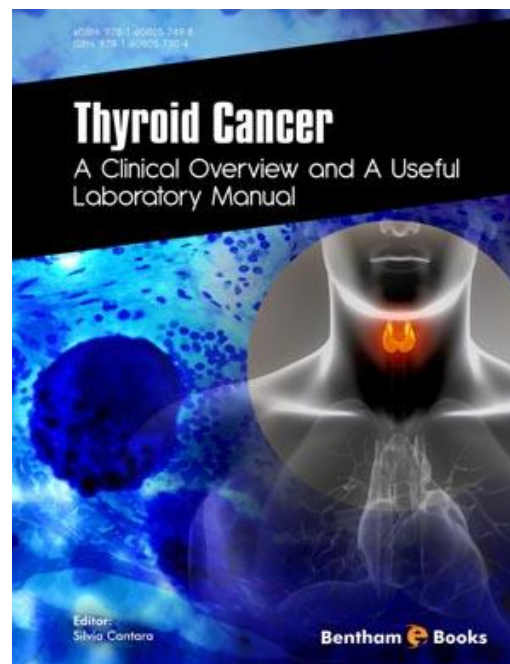
KALCITONIN (CT)

- secernovaný parafolikulárními C buňkami štítné žlázy.
- monitorování medulárních karcinomů štítné žlázy.



THYREOGLOBULIN (TG)

- produkt štítné žlázy
- monitorace pacientů s dobře diferencovaným karcinomem štítné žlázy.



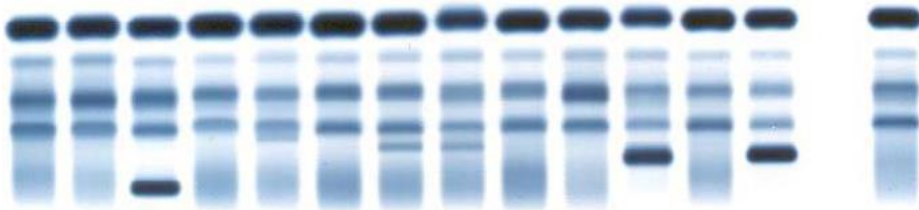
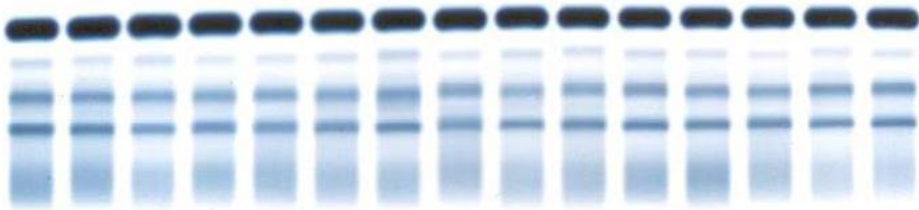
PARAPROTEINY A BJB

- Ig / jejich části produkované jedním proliferujícím klonem plazmatických buněk.
- volné lehké řetězce jsou filtrovány ledvinami a procházejí do moči (**Bence-Jonesova bílkovina**).
- testární proužky založené na proteinové chybě acidobazického indikátoru tyto globuliny nezachytí, BL v moči je negativní.
- dg. mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinémie, amyloidózy, MGUS

HYDRAGEL PROTEIN(E) 15/30

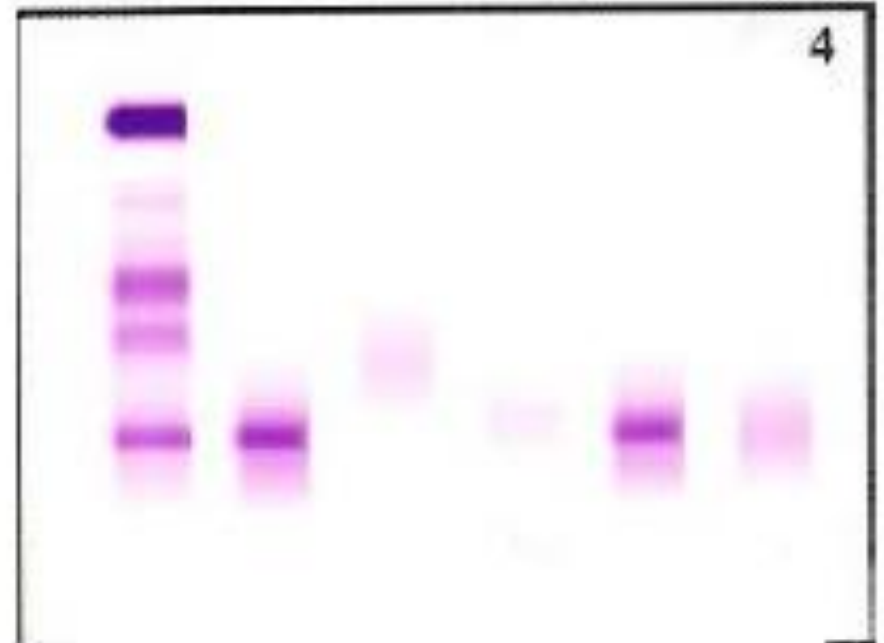
sebia

16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

ELP G A M K L



PROTEIN S-100B

- fyziologicky v nervové tkáni
- monitorování pacientů s maligním melanomem.

Skupina CA (Carbohydrate Antigen)

- Obecně CA-x
- číslo je dáno buněčnou linií buněk, které proti tomuto antigenu tvoří protilátky, hybridomové bb.

Skupina CA

- **CA 125** monitorování ovarálních karcinomů.
Může být zvýšen u ovarálních cyst, zánětu adnex, ascitu a pleurálního výpotku.
- **CA 15-3** monitorování pacientek s nádorem prsu.
- **CA 72-4** monitorování karcinomu žaludku.
- **CA 19-9** sledování pacientů s ca pankreatu a žlučových cest.

CYFRA 21-1

- rozpustný fragment cytokeratinu 19.
- monitorování pacientů s plicními nádory nemalobuněčného typu a pacientů s nádory močového měchýře.

Celulární markery

ESTROGENOVÉ A PROGESTERONOVÉ RECEPTORY

Průkaz imunohistochemicky ve tkáni. Užití: stanovení reakce nádoru na hormonální terapii, odhad prognózy onemocnění.

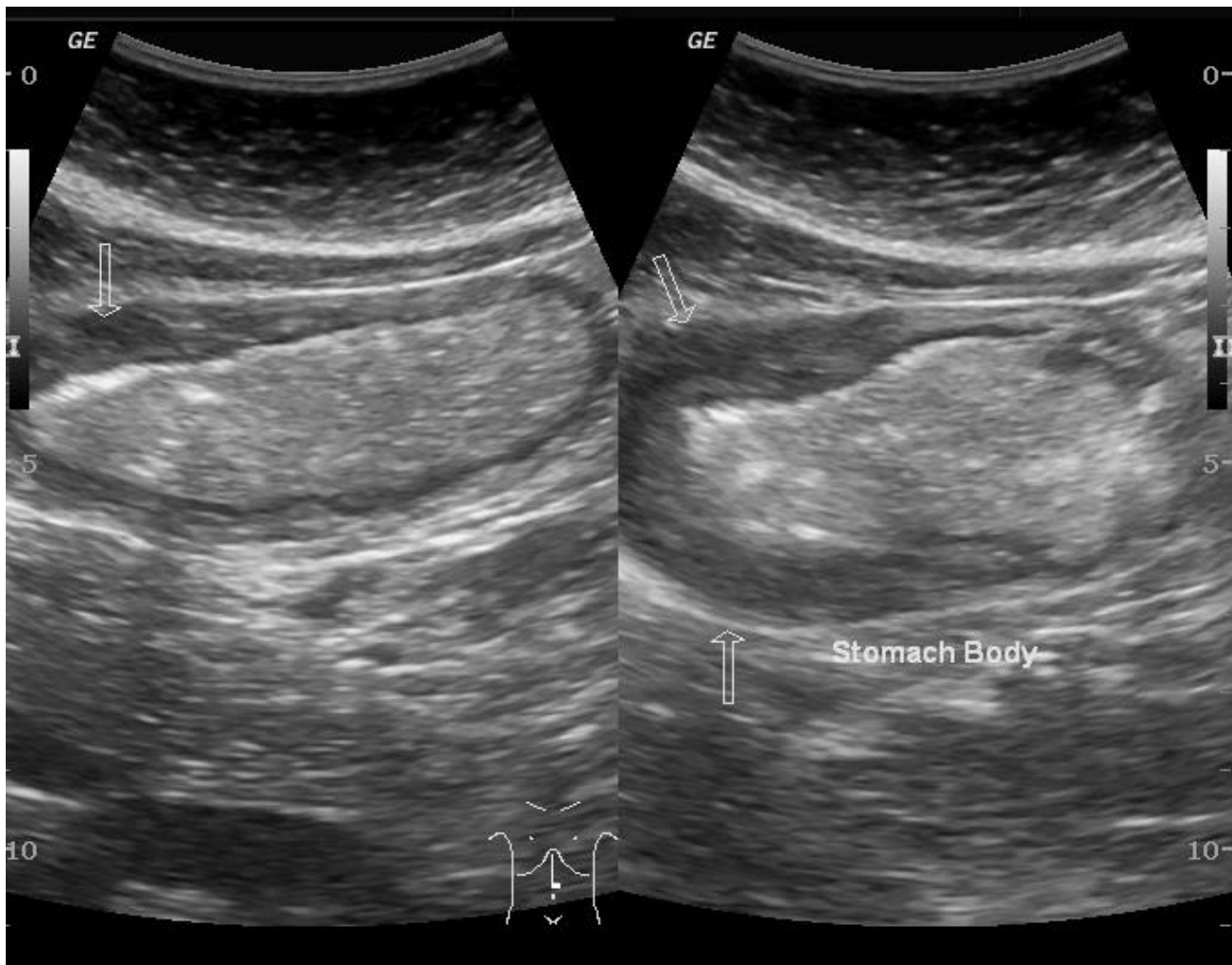
- **HER2/NEU** → transmembránový receptor s tyrosinkinázovou aktivitou. Marker invazivního karcinomu mléčné žlázy, asociován s horší prognózou. V případě prokázané amplifikace genu HER2/neu mAb proti EC doméně receptoru (trastuzumab - HERCEPTIN).
- **HE4 (HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN)** pro monitorování karcinomu ovaria.

Nespecifické antigeny

Enzymy a hormony produkované nádory, které vychází z orgánů, jenž běžně tyto látky neprodukuje.

- **laktátdehydrogenáza (LD)** - u nádorů v pokročilém stadiu, které získávají energii anaerobní cestou. Vysoká aktivita LD ve výpotku svědčí pro maligní etiologii.

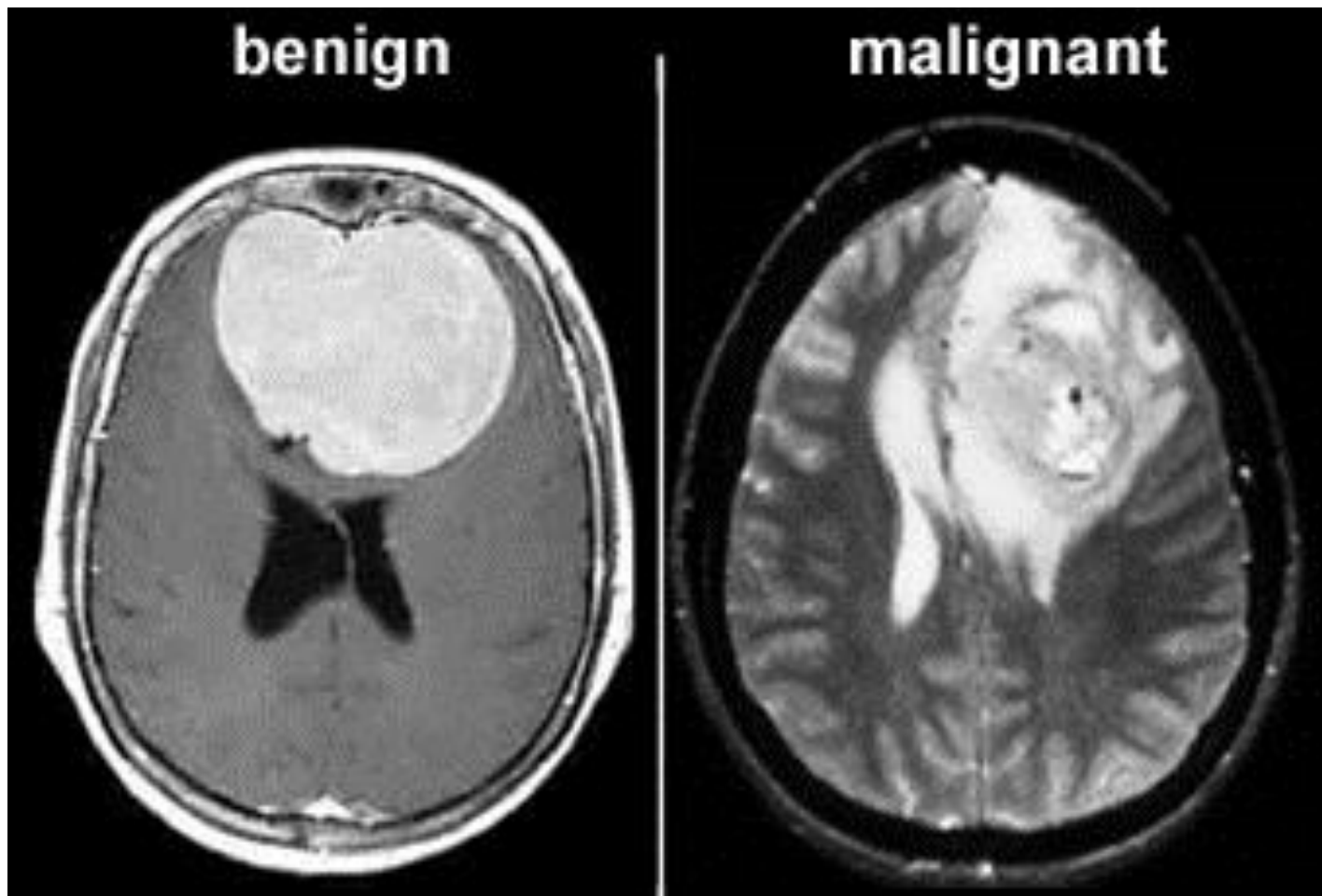
Zobrazovací metody - UZ



Zobrazovací metody - CT



Zobrazovací metody - CT

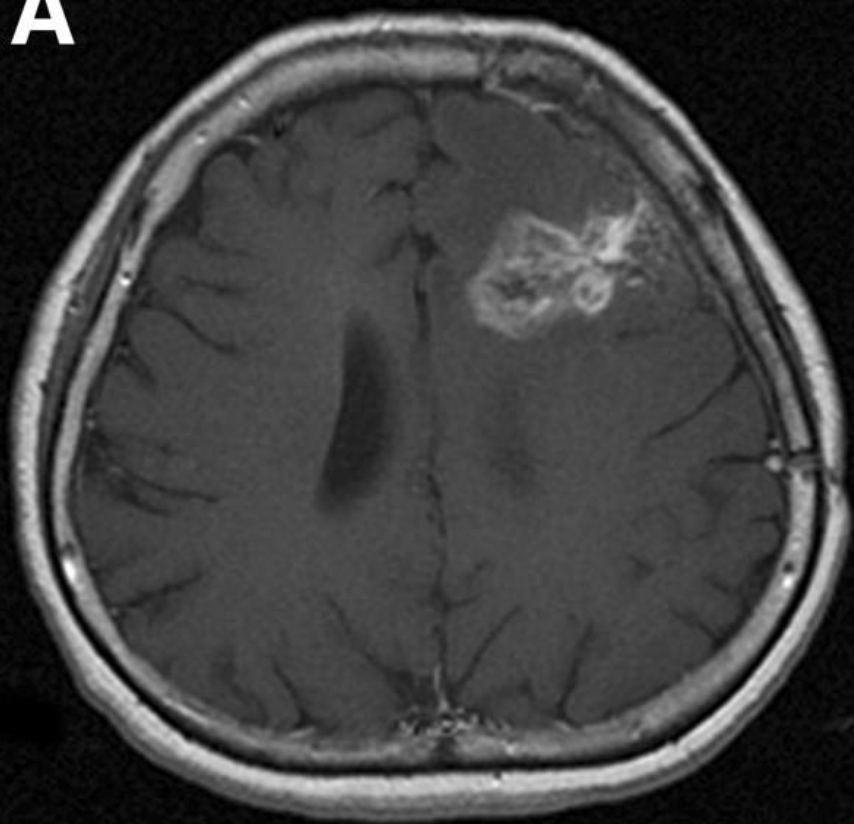


Zobrazovací metody - NMR

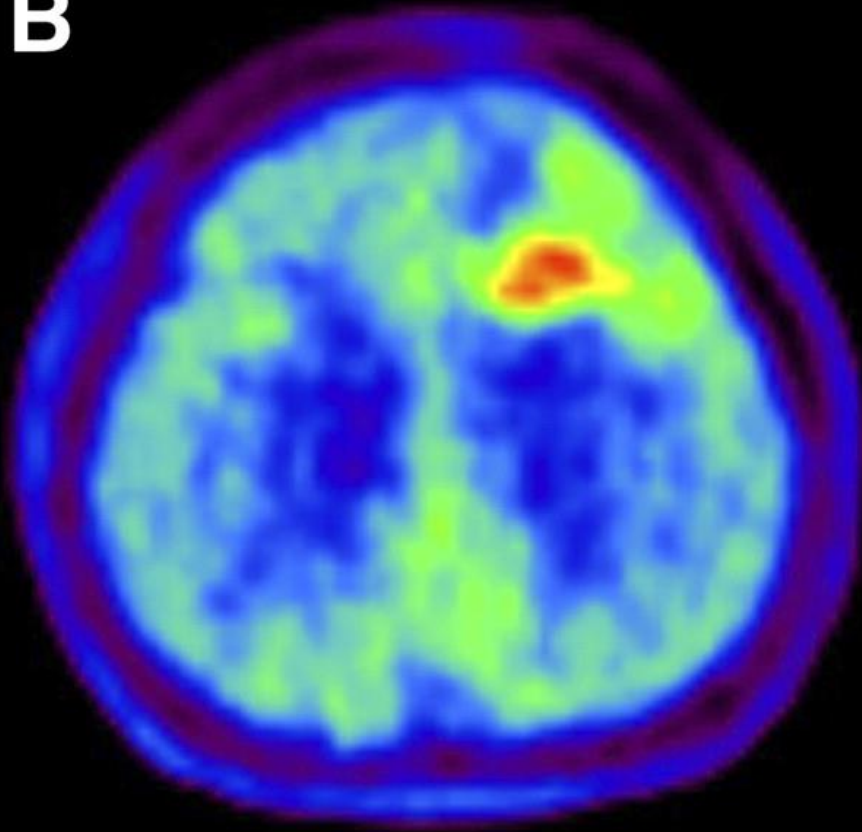


Zobrazovací metody - PET

A



B



Léčba nádorových onemocnění

- Chirurgická (je-li nádor resekabilní)
- Radioterapie (gama – nůž)
- Chemoterapie (NÚ, uvolnění velkého množství purinových bazí z DNA buněk nádoru → hyperurikemie)