

M U N I
M E D

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

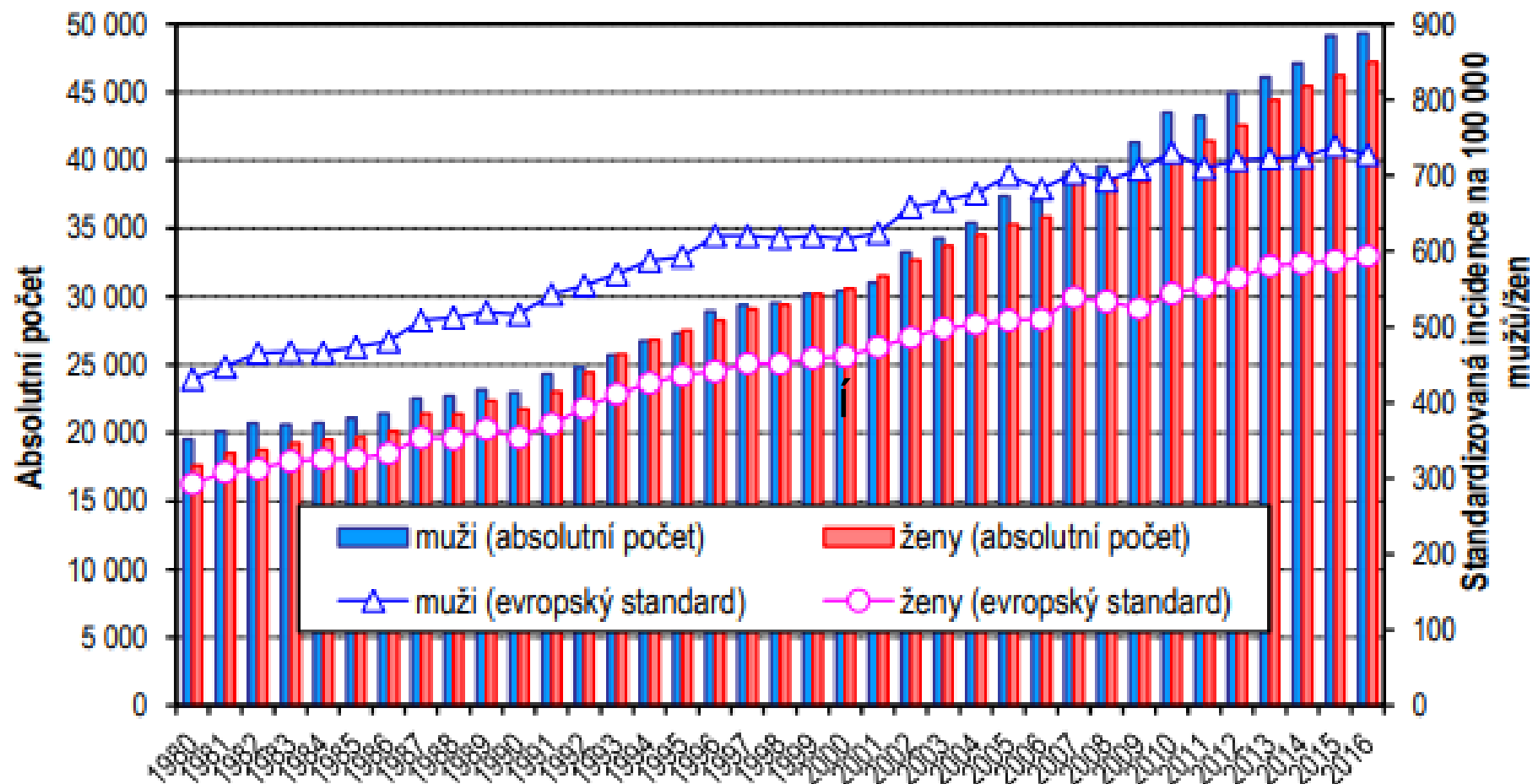
Klinická onkologie

Epidemiologie
Klinický obraz
Léčba

Epidemiologie nádorů

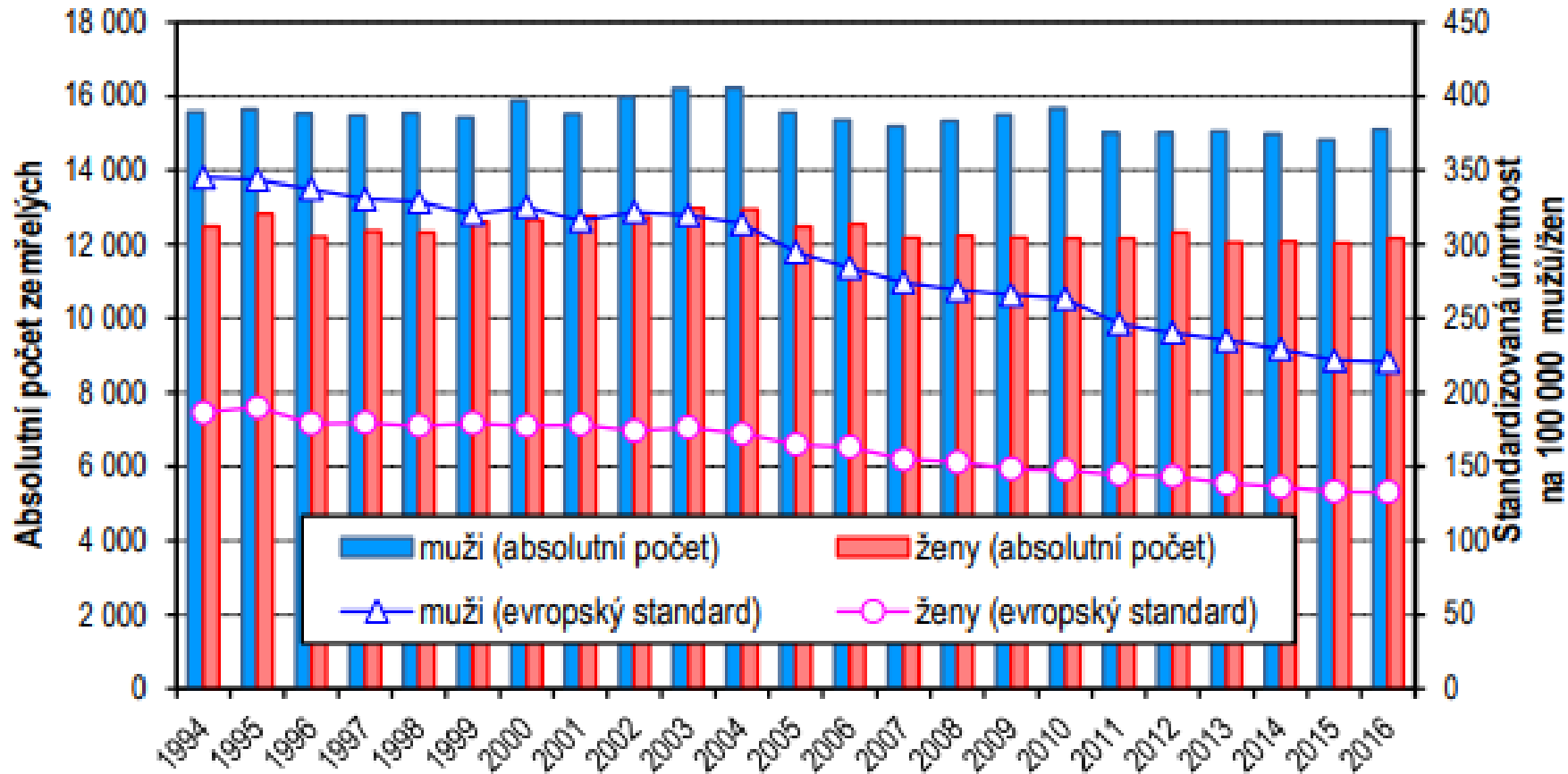
- zdroj informací: ÚZIS, NOR (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní onkologický registr), aktualizováno za rok 2016
- v roce 2016 bylo do NOR nově nahlášeno 96 500 případů zhoubných novotvarů (ZN), z toho 49 302 u mužů a 47 198 u žen
- incidence ZN v ČR dlouhodobě stále roste

Graf I. Vývoj incidence ZN a novotvarů in situ u mužů a žen (1980–2016)



- úmrtnost na ZN v absolutních číslech stagnuje, v relativních ukazatelích (hl. po standardizaci k věkové struktuře obyvatelstva) klesá
- v roce 2016 zemřelo na ZN 27 261 osob
- ZN jsou dlouhodobě 2. nejčastější příčinou úmrtí v ČR po kardiovaskulárních chorobách (u obou pohlaví)

Graf II. Vývoj úmrtnosti na ZN u mužů a žen (1994–2016)



Proč počet hlášených nádorů v ČR roste?

- stárnutí populace (stoupá průměrný věk)
 - věk je hlavním rizikovým faktorem nádor. bujení, mimo jiné i díky kumulativnímu vlivu rizikových faktorů
- vyšší výskyt fyzikálních a chemických karcinogenů
 - znečištění životního prostředí
 - změny životního stylu
- zlepšená diagnostika ZN
 - celoplošné onkologické screeniny
 - [mamografický screening](#) v ČR od r. 2002
 - [cervikální screening](#) v ČR od r. 2008
 - [screening kolorektálního karcinomu](#) v ČR od r. 2009
- celková kvalita lékařské péče – stále více lidí se dožije vyššího věku, kdy je riziko ZN nejvyšší

Proč je častější výskyt nádorového onemocnění ve vyšším věku?

➤ je to kvůli povaze onemocnění:

➤ nádor je složen z 1 nebo více patologických klonů buněk s odlišným genomem (přítomna somatická mutace)

➤ za změnu DNA buňky jsou zodpovědny:

- **faktory vnější:** fyzikální a chemické karcinogeny, onkogenní viry
- **faktory vnitřní:** dědičnost a snížená funkce imunitního systému

➤ s věkem se kumuluje působení mutagenních vnějších faktorů a přirozené obranné mechanismy se vyčerpávají

Proč úmrtnost spíše klesá?

- zvyšující se kvalita lékařské péče
- lepší organizace protinádorové léčby (vznik komplexních onkologických center)
- dostupnost nových dg. a terapeutických prostředků
- časnější diagnostika nádor. onemocnění (vyšší procento ZN je dg. v prognosticky příznivějších stádiích nemoci – souvislost s plošnými screeningovými programy výše uvedenými)

Nejčastější nádory v ČR I

- nejčastěji dg. onkologickým onemocněním je „**jiný zhoubný novotvar kůže**“ (= **bazaliomy a spinocelulární karcinomy**)
 - tvoří cca 1/3 všech hlášených nádorů
 - incidence vyšší u mužů
 - rizikové faktory: pohlaví, věk, světlý fototyp a dlouhodobá kumulativní expozice slun. záření
 - prognosticky relativně příznivá prognóza, obvykle včasná diagnóza =>úmrtnost je na tento typ nádorů stabilně nízká, proto je tato dg. běžně vyřazována z dalších analýz, aby nezakreslovala informace o onkologických onemocněních jako celku

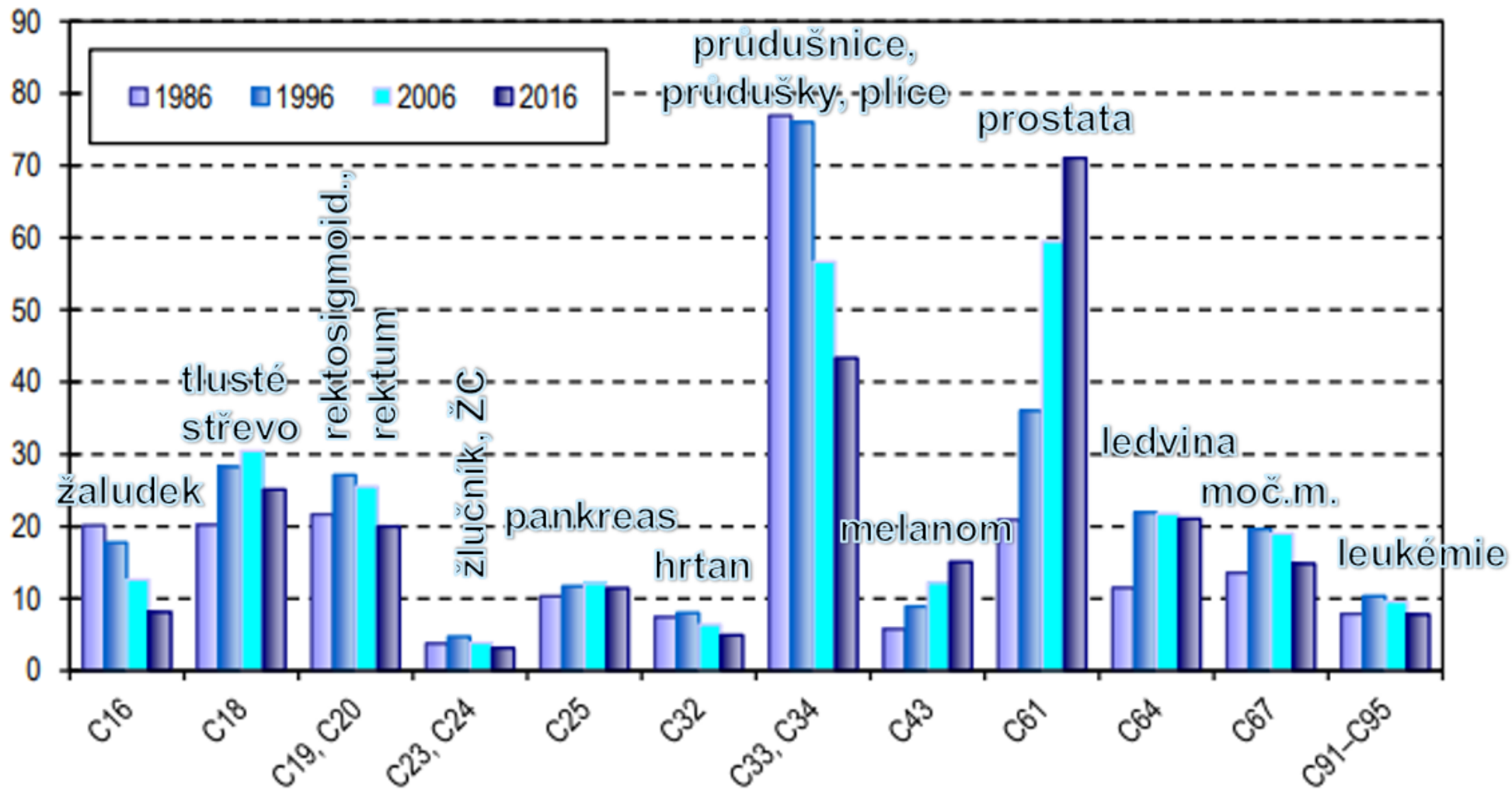
Nejvyšší výskyt nádorů v ČR

- 1. muži - karcinom prostaty
 - 2. muži - kolorektální karcinom
 - 3. muži - bronchogenní karcinom
-
- 1. ženy - karcinom prsu
 - 2. ženy - kolorektální karcinom
 - 3. ženy - gynekologické nádory

2.1 Vývoj incidence novotvarů – vybrané diagnózy – muži

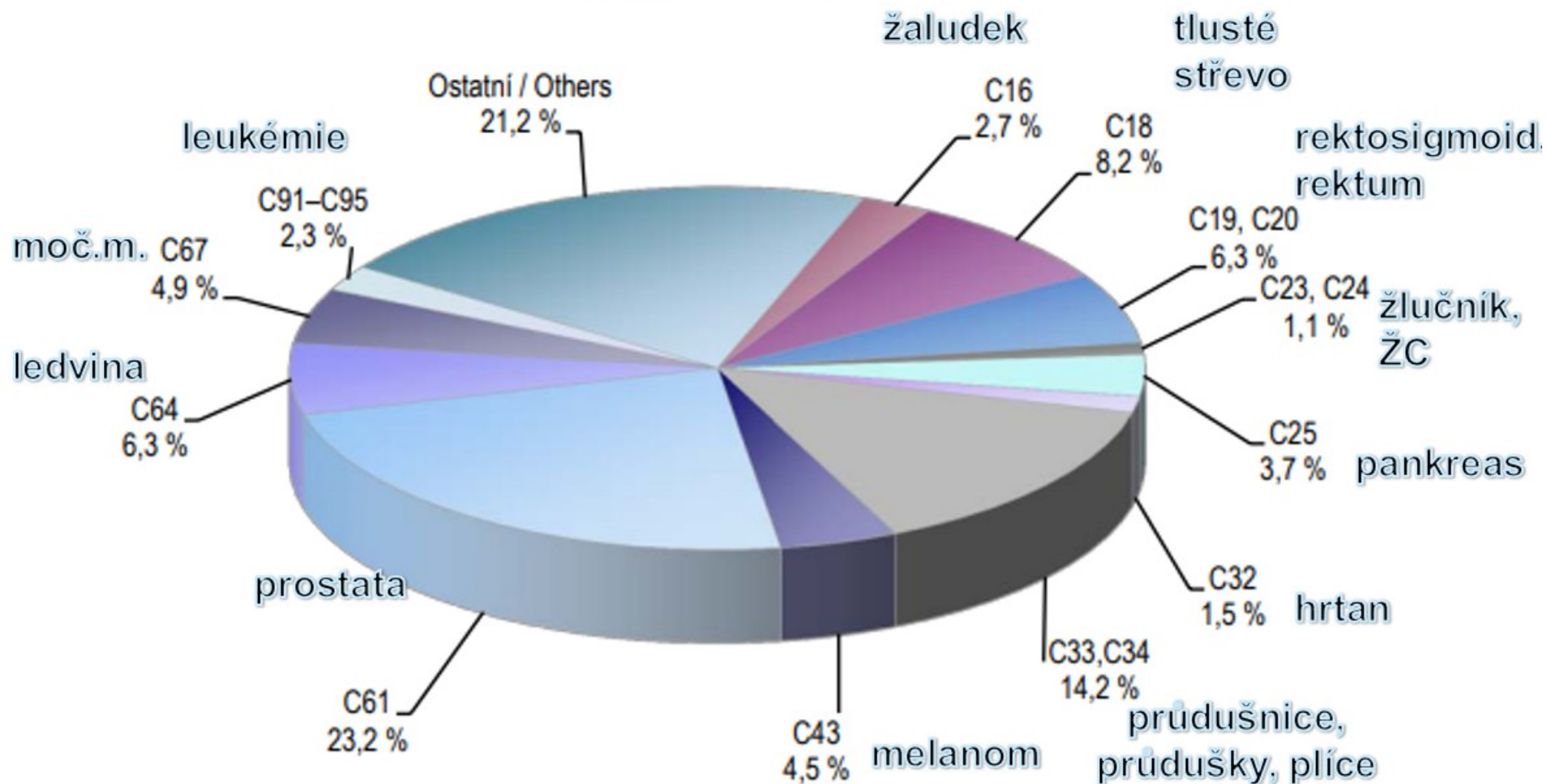
Trend of cancer incidence – selected diagnoses – males

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000



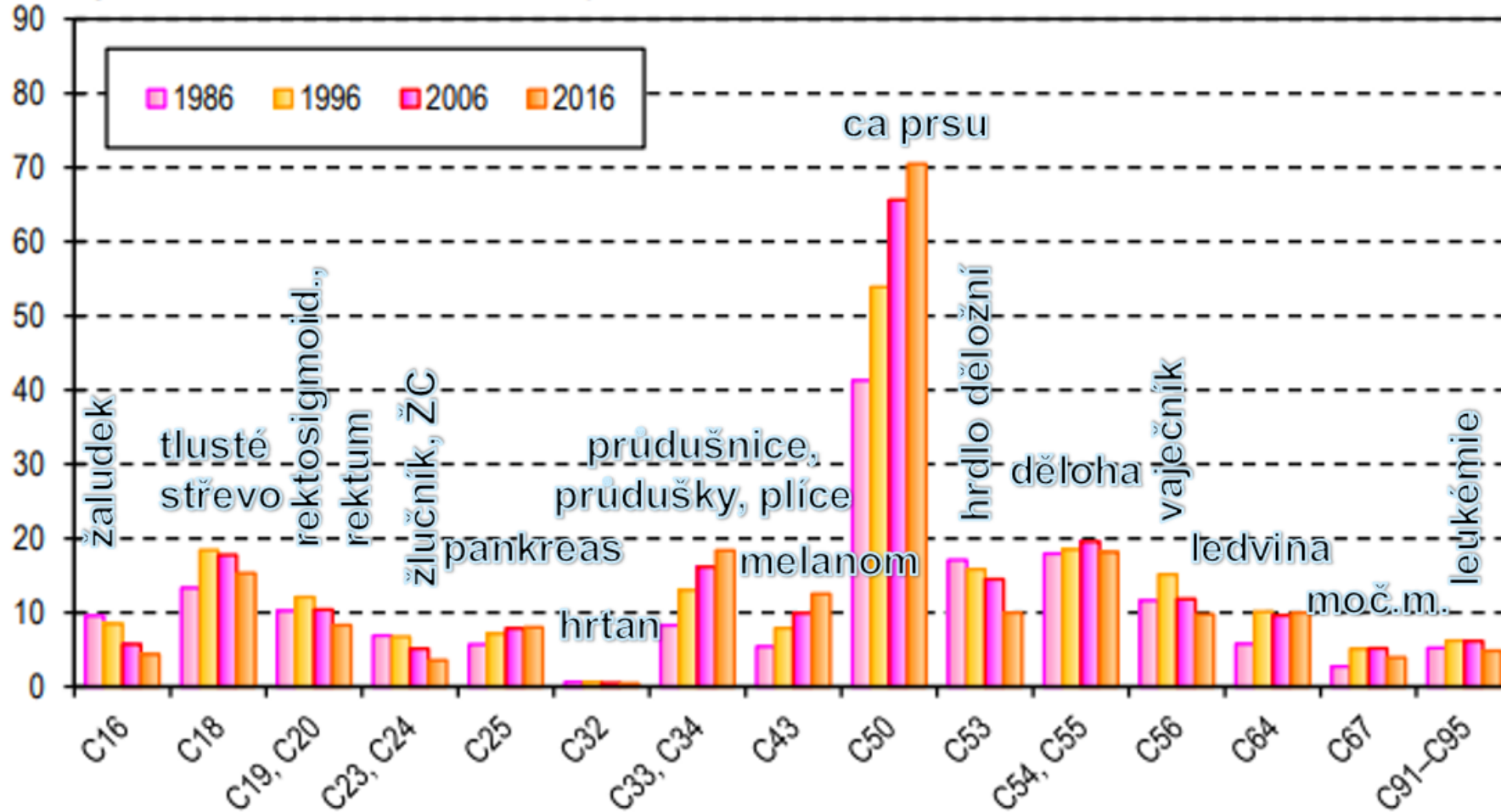
3.1 Struktura nejčastěji hlášených novotvarů v roce 2016 bez dg. C44 a D00–D09 – muži

*Structure of mostly reported cases of cancer diagnosed
in 2016 without dg. C44 and D00–D09 – males*



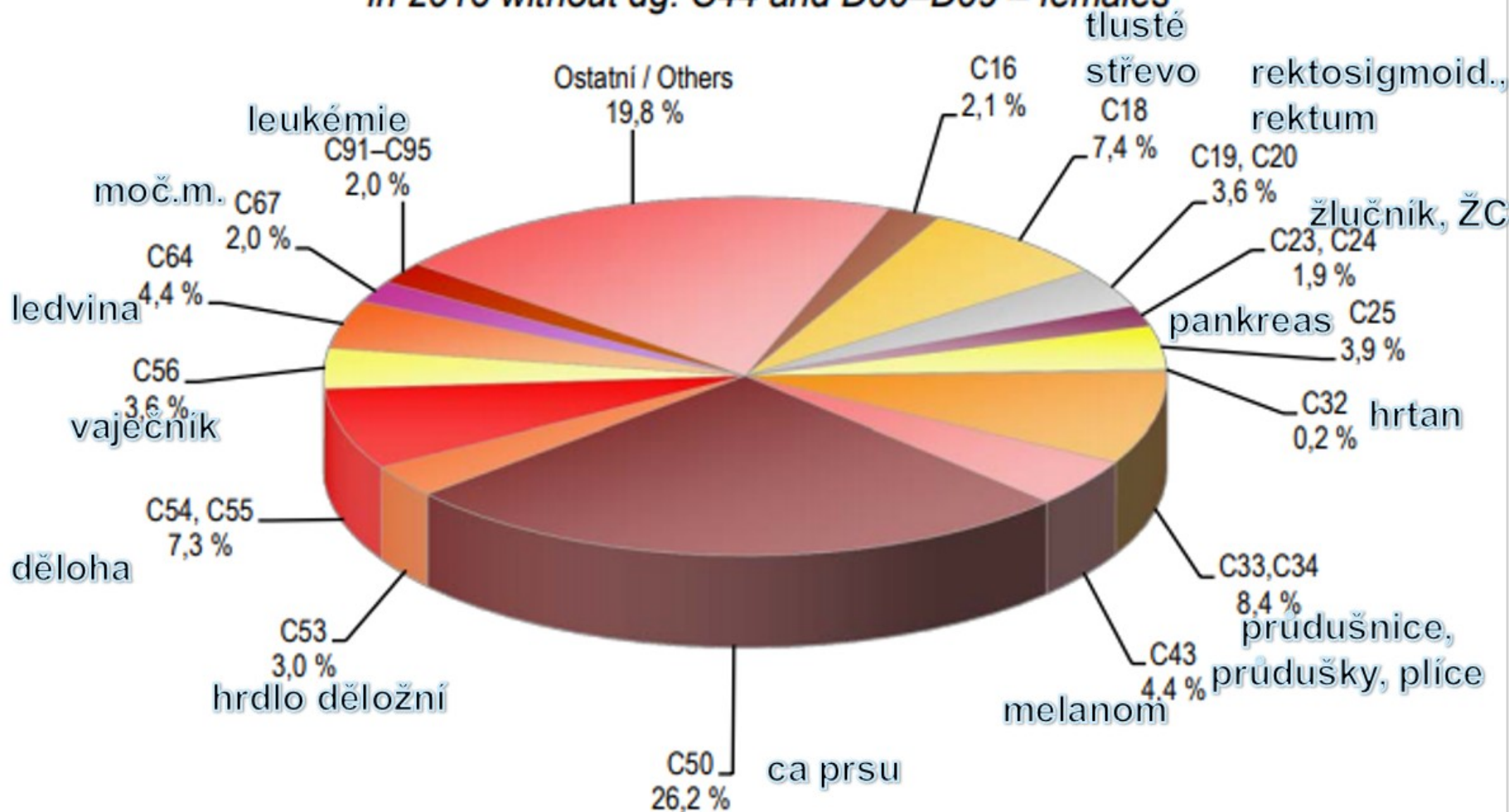
2.2 Vývoj incidence novotvarů – vybrané diagnózy – ženy Trend of cancer incidence – selected diagnoses – females

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000



3.2 Struktura nejčastěji hlášených novotvarů v roce 2016 bez dg. C44 a D00–D09 – ženy

Structure of mostly reported cases of cancer diagnosed
in 2016 without dg. C44 and D00–D09 – females



Charakteristika onkologie

➤ multidisciplinární obor

- prevence
- diagnostika
- léčba
- podpůrná léčba

Interna a onkologie

- na interně se s onkologickým pacientem setkáváme hlavně ve 3 případech:
 1. v rámci diferenciální **diagnostiky** při určení a histologické verifikaci nádoru
 2. při řešení **interních komplikací** u pacientů s nádorovou dg. (v rámci interních komorbidit a při řešení akutních stavů v onkologii)
 3. při podpůrné **terminální terapii** (péče o pacienta, jehož onemocnění již není ovlivnitelné onkologickou léčbou)

Nádorová tkáň

- patologické množení buněk - polyploidita
- invazivní růst
- metastázování
- ztráta schopnosti reagovat na běžné regulační mechanizmy – např. na kontaktní inhibici

Etiopatogeneza

➤ teorie

- mutační
- virová
- **poruchy diferenceiace** – porucha genů kódujících proliferaci – onkogeny, exprese onkogenu je ovlivněna:
 - *endogenně - imunologický dozor*
 - *exogenně – vlivy prostředí*

Podstata nádorového růstu I

➤ fáze buňky

- G1 - klidová fáze
- S - syntéza materiálu pro mitózu
- G2 - klidová fáze
- M - mitóza

➤ **doba zdvojování** – doubling time – doba do zdvojnásobení počtu buněk nádoru – charakterizuje agresivitu nádoru

Podstata nádorového růstu II

- zpočátku roste nádor exponenciálně
- později se růst zpomaluje pro nedostatečnou tvorbu cévního zásobení nádoru – angiogenezu, a tím nižší dodávky energie
- angiogeneza - v současné době jeden ze směrů snah o léčbu – blokáda angiogenezy
- invazivní růst a metastázování – dutinami, lymfogeně, hematogeně
- určité nádory mají tendenci metastazovat do určitých tkání (střevo – játra, prs – játra, plíce, kosti, prostata – kosti, plíce – játra, kosti, mozek)

Klinický obraz

- projevy pocházející od postiženého orgánu
- projevy celkové
 - únavnost
 - pocení, teploty
 - nechutenství, hubnutí
 - paraneoplastický syndrom (produkce mediátorů charakteru hormonů, koagulačních faktorů – DIC, postižení kůže a pojiva, postižení CNS)

Prevence

- smyslem prevence je omezit výskyt nádorů nebo je diagnostikovat v časném stadiu, kdy jsou dobře léčitelné
- nejdůležitější faktory podílející se na vznik nádorů a jejichž ovlivnění lze využít v rámci prevence:
 - **kouření** – spojeno asi s 1/3 všech úmrtí na zhoubný nádor (ca plic, hlavy a krku žaludku, pankreatu, ledviny, m.m., jater, leukémie), po ukončení kouření klesá riziko ca plic po 10 letech o 50% a po 15 letech o 90%
 - **dieta** – aflatoxin (riziko HCC), dusičnany v uzeném mase (zvýš. riziko ca jícnu, jater, m.m., hlavy a krku) alkohol (riziko nádorů hlavy a krku jícnu, jater, prsu), obezita (ca prsu, kolorektum, dělohy a ledviny); naopak zelenina, ovoce, vláknina mají protektivní efekt
 - **profesionální expozice** – azbest, křemík, uran
 - **sluneční záření** – zhoubné novotvary kůže
 - **virová etiologie** – Burkittův lymfom, ca čípku děložního, HCC

Prevence nádorů

- **primární prevence** určena obecné populaci, zaměřena na úpravu životního stylu a omezení zevních škodlivých vlivů
 - odstranění vyvolávajících faktorů (nitrosloučeniny, dehty, chronické záněty, organická rozpouštědla, koncentráty ve stravě, aflatoxiny, záření)
- **sekundární prevence** zaměřena na skupiny obyvatel se známým rizikem nádoru
 - onkologické prohlídky (gynekologie, mammy, prostata - PSA, tračník - OK, kůže)
 - dispenzarizace prekanceróz (chron. gastritida, divertikulóza, dysplázie mammy, leukoplakie)

Diagnostika

- složitá, většinou opožděná
- časná diagnostika nádoru je pro nemocného klíčová
- **diagnostická kaskáda:**
 1. podezření na nádorové onemocnění na základě **symptomů**
 - **systémové příznaky malignity:** hubnutí, nechutenství, únava, anémie, teploty
 - **lokální příznaky:** tlak, otok, hmatná rezistence, bolest, změna barvy, tvaru, kašel, hemoptýza, hematurie...
 2. zacílení podezření na nádor na základě **vyšetřovacích procedur:**
 - parenchymové orgány - rtg, sono, CT, NMR, PET
 - duté orgány – endoskopie
 3. potvrzení diagnózy **histologickým nálezem** (biopsie, resekce..)
 4. zjištění rozsahu nádorového onemocnění v rámci **stagingu:**
TNM klasifikace – T1-4, N0-3, M0-1

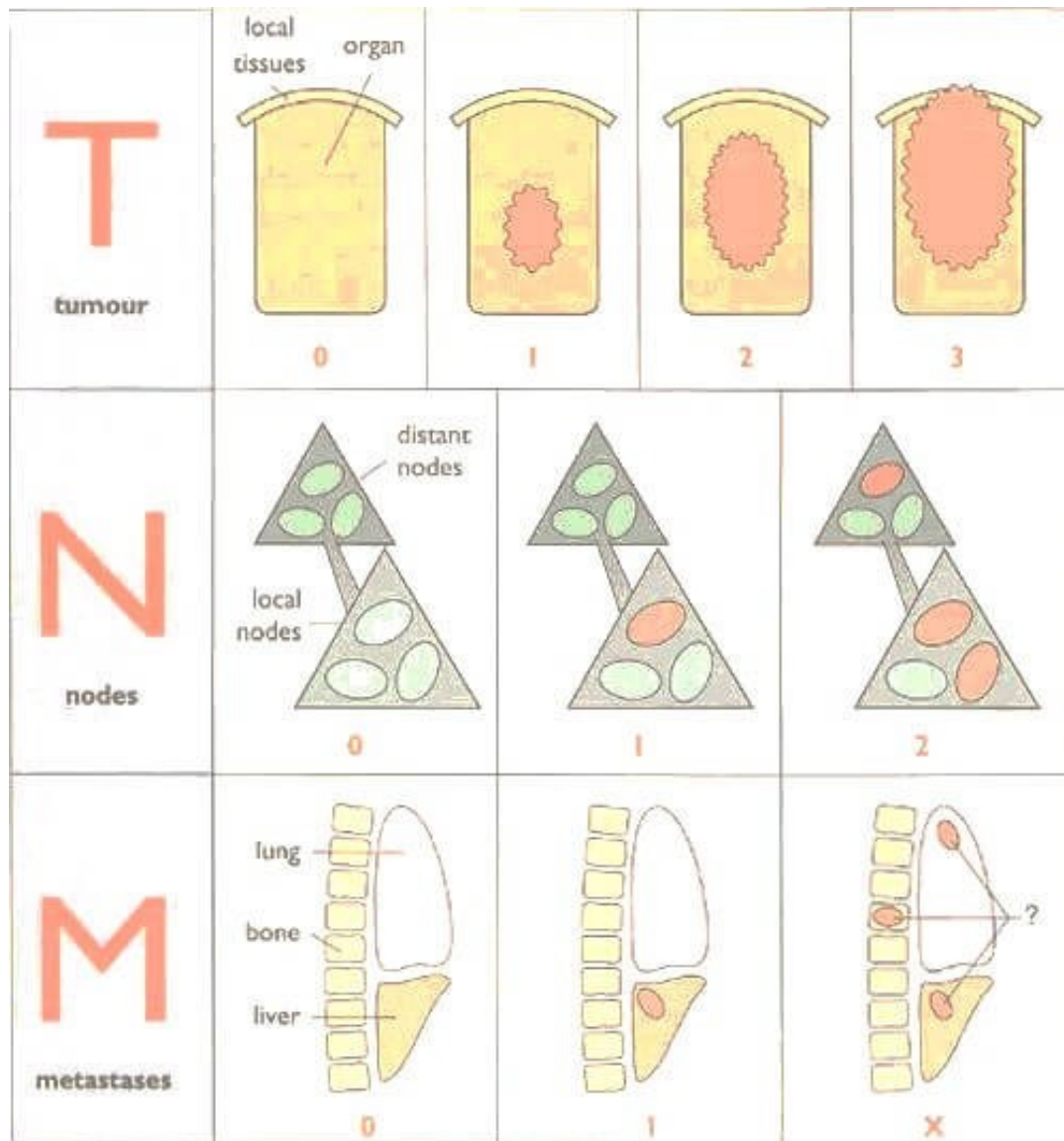
TNM klasifikace

- slouží k jednoduchému popisu rozsahu nádoru a určení stadia onemocnění
- pro každou nádorovou lokalizaci je vypracována vlastní klasifikace

T: popisuje rozsah nádoru, velikost, vztah k okolním strukturám

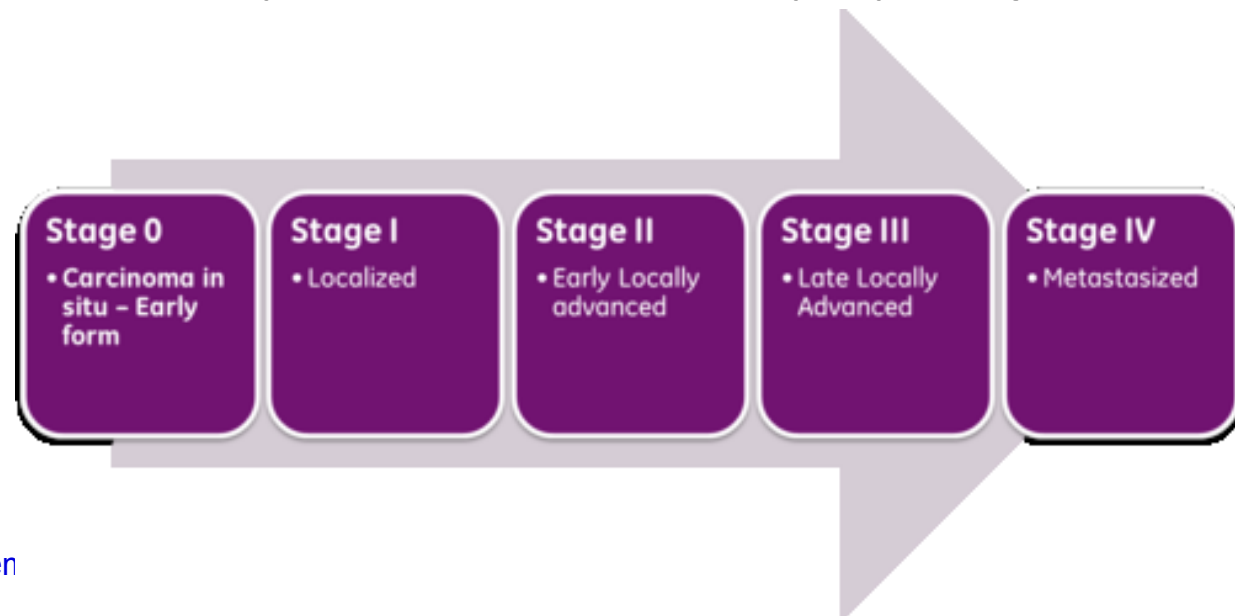
N: popisuje postižení regionálních lymfatických uzlin a rozsah takového postižení

M: popisuje přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz



Stadia nemoci

- **Stadium I** – nádor je omezen na 1 orgán, je operabilní a zcela odstranitelný
- **Stadium II** – nádor postoupil do lymfatických uzlin, je sice operabilní a zcela odstranitelný, ale existuje vysoké riziko, že bude recidivovat (minimální reziduální choroba)
- **Stadium III** – nádor je lokálně pokročilý, takže není primárně operabilní, odstranění nádoru vyžaduje kombinaci dalších léčebných modalit
- **Stadium IV** – nádor má vzdálené metastázy, není lokálně řešitelný, vyžaduje zpravidla systémovou onkologickou léčbu



Hodnocení léčebné odpovědi

- kompletní remise
- částečná remise (o více než 50%)
- zlepšení – o méně než 50%
- bez efektu
- progrese

Léčba nádorů

- **Radikální léčba** – naděje na úplné vyléčení, často kombinace lokálních (chirurgie, RT) i systémových (CHT, biolog. léčba) léčebných postupů
- **Podpůrná léčba** – doprovází kauzální terapii nebo se používá v rámci léčby terminálních pacientů s cílem mírnit toxické dopady systémové onkologické léčby na zdravé tkáně nebo příznaky nádoru
- **Adjuvantní léčba** – systémová nebo lokální onkolog. léčba, která zvyšuje naději na úplné uzdravení, dává se většinou tehdy, kdy je nádor lokálně odstraněn (s cílem zabránit recidivě)
- **Neoadjuvantní léčba** – systémová terapie, používána jako vstupní léčba před operací
- **Kurativní léčba** – podávána s úmyslem a nadějí vyléčit
- **Paliativní léčba** – pacienta není schopna vyléčit, ale je schopna zmírnit celkové obtíže a prodloužit dobu bez nemoci nebo celkové přežití nemocného, cílem je hlavně zlepšení kvality života
- **Symptomatická léčba** – určena k zmírnění nebo odstranění obtíží způsobených nádorem, nikoli k ovlivnění nádor. onemocnění

Léčba nádorů

➤ léčba chirurgická

- radikální – dosud nejúčinnější, redukuje nejvíce nádorové hmoty
- paliativní – výkony obcházející nádor a zvyšující kvalitu života (anastomózy GIT)

➤ léčba zářením

➤ léčba farmakologická

Léčba zářením

- záření gama, RTG, beta, protony neutrony
 - ozáření radikální - z více směrů, cílené do nádoru, dávka se sčítá
 - ozáření paliativní – analgetické, zpomalující růst ,

- **vedlejší účinky ozáření**
 - kožní změny
 - suchost v ústech, změny sliznice GIT
 - změny urogenitální sliznice

Léčba farmakologická I

- **1. protinádorová chemoterapie (cytostatika)** – cílem je poškodit nádorovou DNA, působí hlavně na buňky ve fázi dělení (tedy mimo G0 fázi buněčného cyklu), účinek je neselektivní (zasáhne i nenádorové proliferující buňky)
 - alkylační látky (cyklofosfamid, melfalan, platina)
 - antimetabolity (methotrexat, fluorouracil, cytosin-arabinosid)
 - antibiotika s cytostatickým účinkem (adriamycin, bleomycin)
 - rostlinné alkaloidy (vincristin, vepesid, taxany)
- **2. protinádorová hormonální léčba** – historicky se používá nejdéle, hlavně u ca prsu a prostaty
 - antihormony – antiestrogeny (Tamoxifen), antiandrogeny (Flucinom), kastrace

Léčba farmakologická II

➤ 3. cílená protinádorová léčba solidních nádorů (targeted therapy)

- novější přístup, léčebný cíl představuje molekulární struktura, která hraje důležitou úlohu v patogenezi daného onemocnění, měla by působit na cílený patofyziologický proces a specifickou populaci buněk
- jiný mechanismus účinku než CHT, jiné jsou i NÚ (konvenční léčba CHT je zaměřena na buněčné struktury, které jsou společné všem buňkám v organismu např. DNA, cílená léčba však působí na struktury specifické pro nádorovou buňku, není však nikdy zcela specifická, proto je provázena NÚ)
- někdy bývá zaměňována s biologickou léčbou

Léčba farmakologická III

➤ monoklonální protilátky

- schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů a solubilních proteinů
- nejčastější cílové antigeny: růstové faktory, receptory, membránové proteiny, adhezivní molekuly
- trastuzumab (protilátka proti receptoru HER2 u ca prsu), pertuzumab, bevacizumab (protilátka proti vaskul. endotel. růstovému faktoru u ca kolorekta), cetuximab , panitumumab, ramucirumabff

➤ inhibitory tyrosinkináz (TKI)

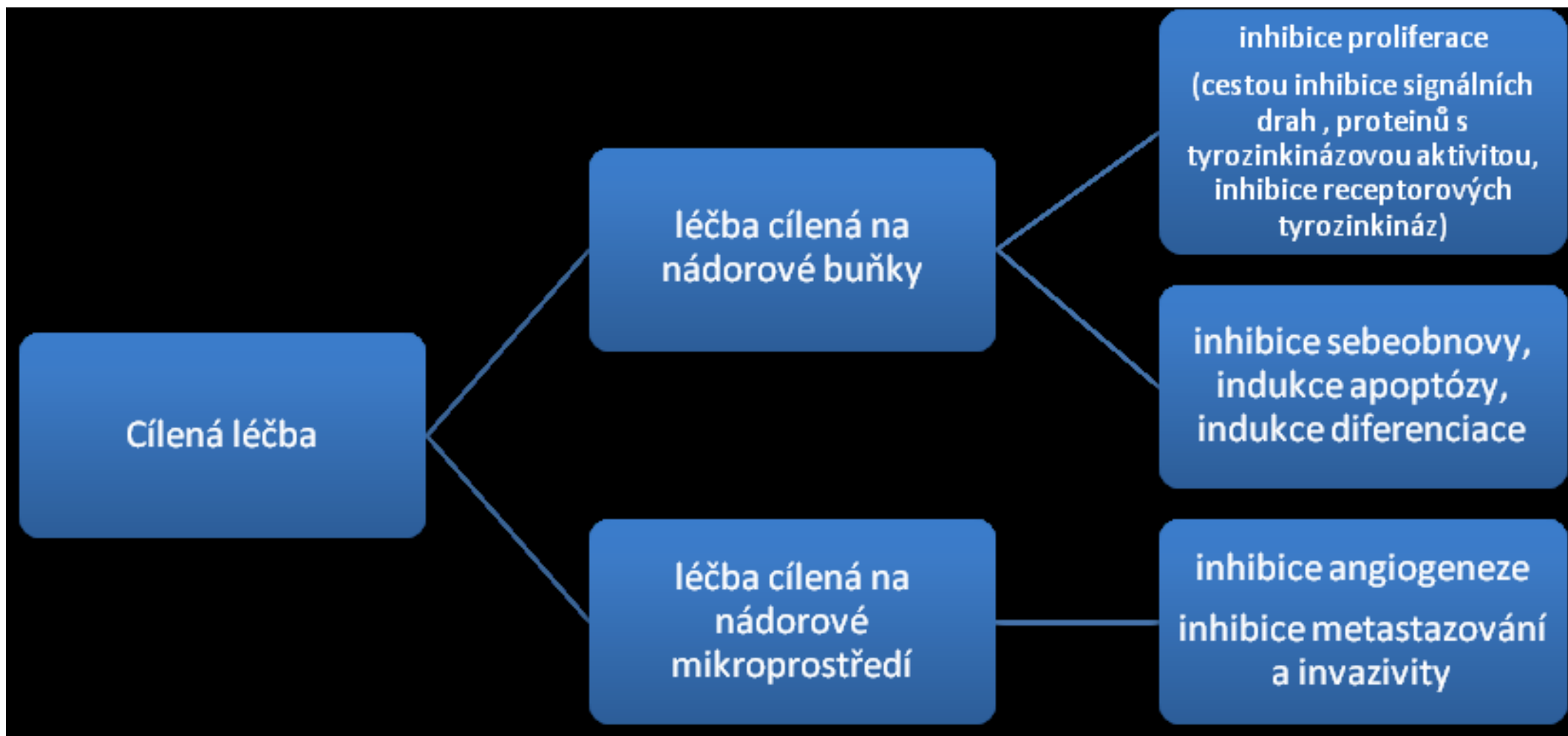
- **kompetitivně se vážou na vazebné místo pro makroergní fosfát ATP na intracelulární doméně receptoru a zabrání fosforylaci a přenosu signálu do buňky**
- imatinib (specificky blokuje Bcr/Abl u CML), lapatinib, sunitinib

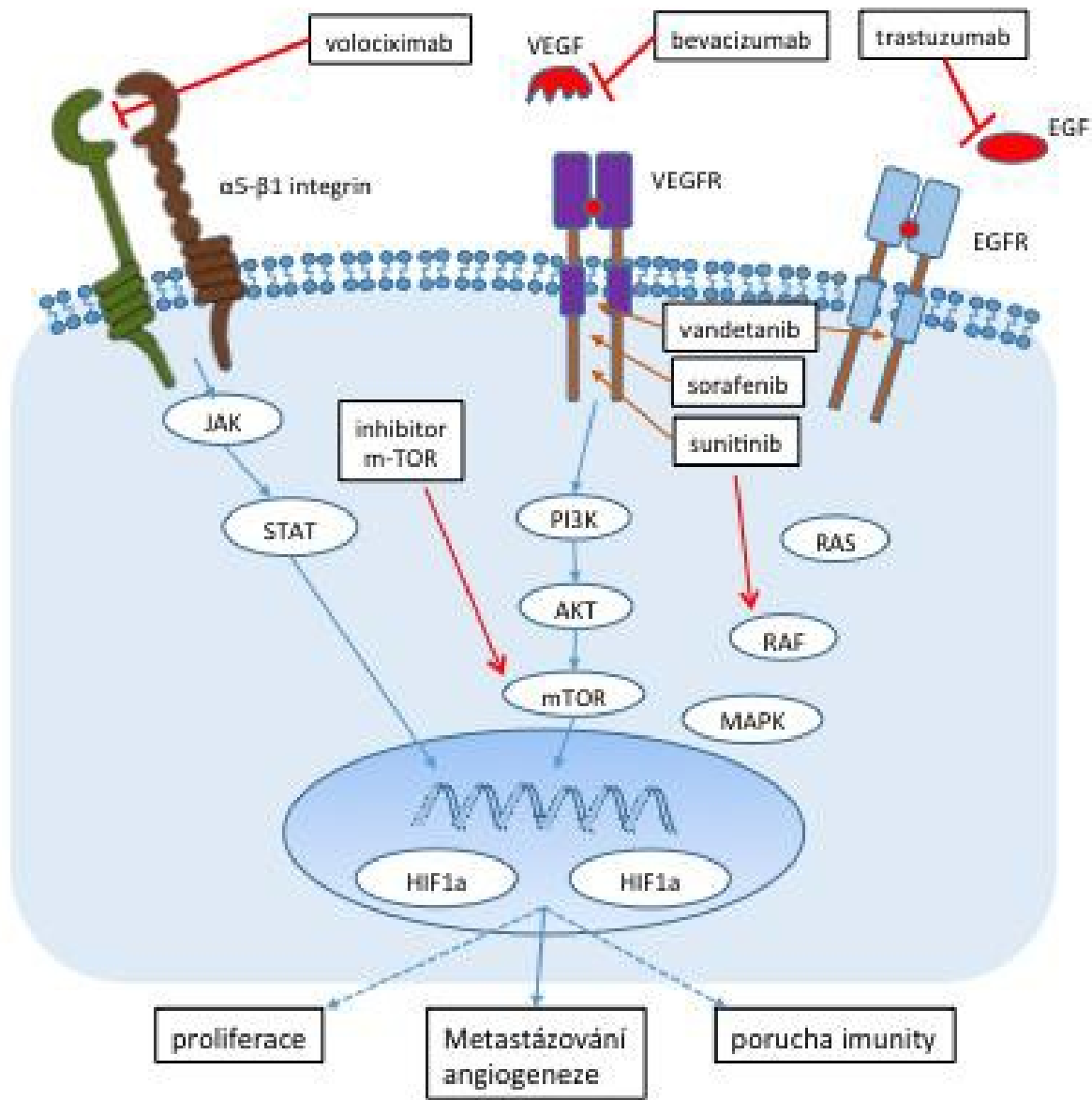
➤ inhibitory mTOR

- rapamycinový receptor (mTOR mammalian target of rapamycin) je kináza regulující v buňce průběh procesů katabolismu či anabolismu
- everolimus (renální ca, ca prsu), temsirolimus

➤ inhibitory RAF/MAP signální dráhy – sorafenib, reorafenib..

➤ dále inhibice Hedgehog signální dráhy, PARP, CDK 4 a 6





Léčba farmakologická IV



➤ 4. imunoterapie

- v současnosti nejprogresivnější modalita protinádorové léčby
- specifický mechanismus účinku
- spektrum imunitně podmíněných NÚ
- cílem obnovit porušenou protinádorovou imunitu a zapojit ji do léčby nádorového onemocnění
- **interferon alfa, interleukin 2** – antiproliferativní, antiangiogenní a diferenciacní účinek
- dále protilátky **anti-CTLA-4 a anti-PD-1**
 - CTLA- 4 - cytotoxický T-lymfocytární antigen typu 4 , uplatňuje se v průběhu časně aktivace T-lymfocytů v lymf. tkáních
 - PD-1 – receptor programované smrti
- **lokální imunoterapie T-VEC** u melanomu, jedná se o onkolytický virus z geneticky modifikovaného hereptického viru
- **protinádorové vakcíny** – typ aktivní specifické imunoterapie (pokročilý ca prostaty)

Vedlejší účinky léčby

➤ gastrointestinální toxicita

- nevolnost, zvracení
- průjem
- mukozitida

➤ dřeňový útlum (myelotoxicita) – anémie, leukopenie, trombocytopenie, febrilní neutropenie

➤ alopecie

➤ únava

➤ toxicity specifické pro některé protinádorové léky:

- kardiotoxicita (doxorubicin, trastuzumab..)
- neurotoxicita (paklitaxel, oxaliplatina, vinkristin..)
- nefrotoxicita (cisplatina metotrexát..)
- urotoxicita - hemoragická cystitida (cyklofosfamid)
- pneumotoxicita (bleomycin everolimus..)
- hepatotoxicita (dakarbazin..)
- kožní toxicita (5-fluoruracil, cetuximab..)
- akutní infuzní reakce (oxaliplatina, paklitaxel, rituxumab..)

Podpůrná léčba v onkologii I

- **zvládání nežádoucích účinků terapie**
- antiemetika – metoclopramid, setrony, steroidy, antihistaminika
- převody krevních derivátů, izolace nemocného, profylaktické podání ATB, antimykotik, důsledná terapie infekcí
- úprava stravy – konsistence, obsah bakterií
- podpora výživy, léčba nechutenství

Podpůrná léčba v onkologii II

➤ profylaktická opatření

- dexrazoxan - Cardioxan – profylaxe kardiotoxicity
- mesna – Uromitexan - profylaxe poškození výstelky močového traktu
- sledování kumulativní dávky – profylaxe neurotoxicity, plicní toxicity, kardiální toxicity

Gerontologie

- stárnutí – naprogramovaný proces – biologické hodiny, apoptóza buněk – 120 let
- urychlení – vliv vnějších i vnitřních faktorů – kumulace vad genetického materiálu
- **rysy stárnutí**
 - úbytek funkčního parenchymu – involuce
 - zhoršení regenerace sil po zátěži
 - obtížné odlišení chorobných změn od projevů stárnutí
 - ne všechny orgány stárnou stejně rychle
 - adaptabilita všeobecně nižší, opakovaně se musí vytvářet stav nové homeostázy

Psychologie starého člověka

- zhoršují se nepříznivé rysy z mládí – spořivost, konfliktnost, perfekcionismus
- emotivita – oploštění, sobectví, snižování schopnosti empatie
- psychomotorická a percepční schopnost se zhoršuje, aktivita tento proces zpomaluje
- poruchy paměti – snížená vnímavost pro nové informace a zážitky až rozvoj demence
- kreativita – od 40. roku věku klesá

Zvláštnosti interních chorob ve stáří

- polymorbidita
- polypragmázie
- oligo, monosymptomatologie
- příznak ledovce
- příznak nejkřehčího orgánu
- zvýšená úmrtnost, zvýšený výskyt komplikací, imobilizační syndrom (pneumonie, poruchy vnitřního prostředí, amenní stavy, dekompenzace diabetu, poruchy mikce, tromboembolické komplikace, poruchy GIT)
- tendence k chronicitě

Choroby kardiovaskulární

- ICHS
- hypertenze
- CMP
- chlopenní vady
- arytmie – pády
- trofické změny končetin

Choroby respirační

- CHOPN – emfyzém, chronická bronchitida
- bronchogenní karcinom - v úvodu často paraneoplastický syndrom
- TBC

Choroby ledvin a močových cest

- ubývá funkčního parenchymu
- ubývá pocitu žízně – trvalá dehydratace
- adenom prostaty, karcinom prostaty
- inkontinence

Choroby GIT

- dutina ústní – dentice, slinné žlázy
- dysfagie – parkinsonský sy, CMP, neuropatie
- hiátová hernie, GER – bolesti na hrudi
- peptický vřed – stařecký – rozsáhlý, chronický, hrozí krvácením, vztah k NSAID
- divertikulóza tračníku – přibývá s věkem
- ischemická kolitida

Hematologie

- anémie chronických onemocnění
- hypochromní anemie
- perniciózní anémie
- polycytémie
- leukémie - CLL
- plazmocytom – mnohočetný myelom

Pohybový aparát

- artrózy
- spondylózy
- osteoporóza

Giganti geriatrie

- instabilita – závratě, pády – CNS, kardiální, vertebrogenní
- intelektové poruchy – demence, deliria
- inkontinence
- poruchy integrity kůže

Další problémy

- **poruchy termoregulace** – horečka nemusí být přítomna, snadný rozvoj hypotermie
- **poruchy vodního a elektrolytového hospodářství** – snadný rozvoj dehydratace, iontových deficitů

Farmakoterapie ve stáří

- porucha resorpce v GIT
- nižší pH žaludečního obsahu
- zpomalená peristaltika
- snížení prokrvení – pomalejší vstřebání
- menší distribuční prostor pro hydrosolubilní léky
- větší distribuční prostor pro liposolubilní léky
- snížení vylučovací kapacity ledvin a jater
- snížení tolerance
- interakce při polypragmázii

Nejčastěji používané skupiny

- vazodilatancia
- diuretika
- hypotenzíva
- kardiotonika
- PAD
- betablokátory
- analgetika – antirevmatika
- psychofarmaka, sedativa
- antibiotika

Zdroje

1. <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>
2. Klinická onkologie pro mediky , SOLIDNÍ NÁDORY A NÁDORY DĚTSKÉHO VĚKU , DRUHÉ AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ Rostislav Vyzula, Radim Němeček, Ondřej Sláma a kol.
3. Češka R, Tesař V, Dítě P, Štulc T (eds.). Interna. Vyd. 1. Praha: Triton, 2010.

Děkuji za pozornost

