

Základy klinické onkologie obecná onkologie I

MUDr. Jana Maistryšzinová, Ph.D.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ

Cíle přednášek

Základní představa o klinických aspektech onkologie

Orientace v organizaci onkologické péče v ČR

Seznámení s diagnostickými a léčebnými metodami nejčastěji vyskytujících se nádorových onemocnění

= usnadnění komunikace a porozumění v rámci spolupráce

Rozpis přednášek klinické onkologie

15.2.2023 Úvod do obecné onkologie, skríníng (Maistryszinová)

22.2.2023 Epidemiologie nádorů. Základy léčby - chemoterapie, cílená terapie. (Maistryszinová)

1.3.2023 Obecná radioterapie (modality, techniky) (Maistryszinová)

8.3.2023 Nádory prsu (Maistryszinová)

15.3.2023 Nádory trávicí trubice (Maistryszinová)

22.3.2023 Nádory hlavy a krku, paliativní péče (Maistryszinová)

29.3.2023 Nádory plic, cílená léčba v onkologii (Rak)

5.4.2023 Nádory CNS (Kazda)

12.4.2023 Gynekologické malignity, nádory kůže (Maistryszinová)

19.4.2023 Nádory prostaty, vzácné nádory (Maistryszinová)

26.4.2023 Alternativní metody v onkologii, výživa (Dymáčková)

3.5.2023 Dětská onkologie/ radioterapie u dětských nádorů (Maistryszinová)

10.5.2023 Dotazy, zkouškový test (Maistryszinová)

17.5.2023 Zkouškový test (Maistryszinová)

nádory nezahobné (benigní)

V nezahobném nádoru nádorové buňky zpravidla vytvářejí struktury, které se podobají strukturám výchozí tkáně, tyto struktury však nejsou zapojeny do struktury orgánu nebo tkáně. Nezahobný nádor má většinou ostré ohraničení, nevytváří [metastázy](#). Pokud při svém růstu tlakem neohrožuje funkci důležitých orgánů (například meningeom – nezahobný nádor mening – obalů mozku), není zpravidla životu nebezpečný. Léčba je zpravidla [chirurgická](#), pokud je nádor odstraněn celý, nedochází zpravidla k recidivě. Pojmenování vychází z názvu výchozí tkáně nebo způsobu růstu (např. cysty) s příponou – om.

Příklady nezahobných nádorů vycházejících z epitelu:

- **Adenom** - nádor ze žlázoového epitelu (například adenom ve slinné žláze, v tlustém střevu apod.)
- **Cystadenom** - adenom vytvářející cysty (dutiny, zpravidla vyplněné tekutinou)
- **Papilom** - nádor vycházející ze sliznice (např. v močovém měchýři, v mlékovodu apod.) v podobě trásnitých nebo bradavičných výběžků. Mnohočetný výskyt se označuje jako papilomatóza

nádory zhobné (maligní)

Maligní / zhobný – termín se užívá ve spojení se závažným až život ohrožujícím onemocněním (maligní arytmie, maligní hypertenze), nejčastěji však ve spojení maligní / zhobný nádor, zkráceně **malignita, malignom**

Maligní nádory jsou onemocnění buněk, které se vymkly kontrole organismu, získaly schopnost nekonečného dělení a ztratily schopnost [apoptózy](#). Nádory ohrožují okolní tkáně, ničí je (**rostou destruktivně**), jejich buňky pronikají mezi buňky normálních tkání (**rostou infiltrativně**) a jejich buňky se šíří organismem, kde zakládají vzdálená ložiska ([metastázy](#)).

Některé [typy zhobných nádorů](#) se vyskytují často ([karcinom prsu](#), [karcinom plic](#), [karcinom tlustého střeva](#)), jiné jsou relativně vzácné.

Některé nádory jsou nebezpečnější než jiné (rychleji rostou, snadněji zakládají metastázy, nejsou citlivé na [léčbu](#)) – jejich malignita je vysoká. Některé nádory se označují jako semimaligní – mají buněčný charakter zhobného nádoru, rostou však pomalu a zpravidla netvoří metastázy (např. [bazaliom](#)).

Příznaky nádorových onemocnění- symptomy

- Nádor jako příčina nespecifických obtíží
- Nádor jako náhlá příhoda
- Nádor jako náhodný asymptomatický nález
- Nádor se specifickými příznaky

přidružené **paraneoplastické** příznaky – teplota, hubnutí, produkce hormonů (např. ACTH, ADH)

Nádor jako příčina ne/specifických obtíží

- **Ztráta váhy – za 6 měsíců 10 % váhy**, nechutenství, ztráta váhy, úbytek svalové hmoty, změny chutí
- **Noční pocení a dlouhodobé subfebrilie/febrilie**, především u hematologických malignit
- **Zvětšení lymfatických uzlin** – většinou nebolestivé
- **Zvýšená únava, malátnost**, poruchy spánku
- **Kašel, chraptot déle než 2 týdny** bez efektu léčby
- **Dlouhodobá změna charakteru vyprazdňování** (střídání průjmu/zácpy, potíže s močením)
- **Anemie**, krvácení
- **Bolesti** – hlava, záda, kostí, změna pohybového stereotypu
- **Změny nálady, chování, povahy**
- **Hmatná zduření** – prs, svaly, genitál



Karcinom prsu

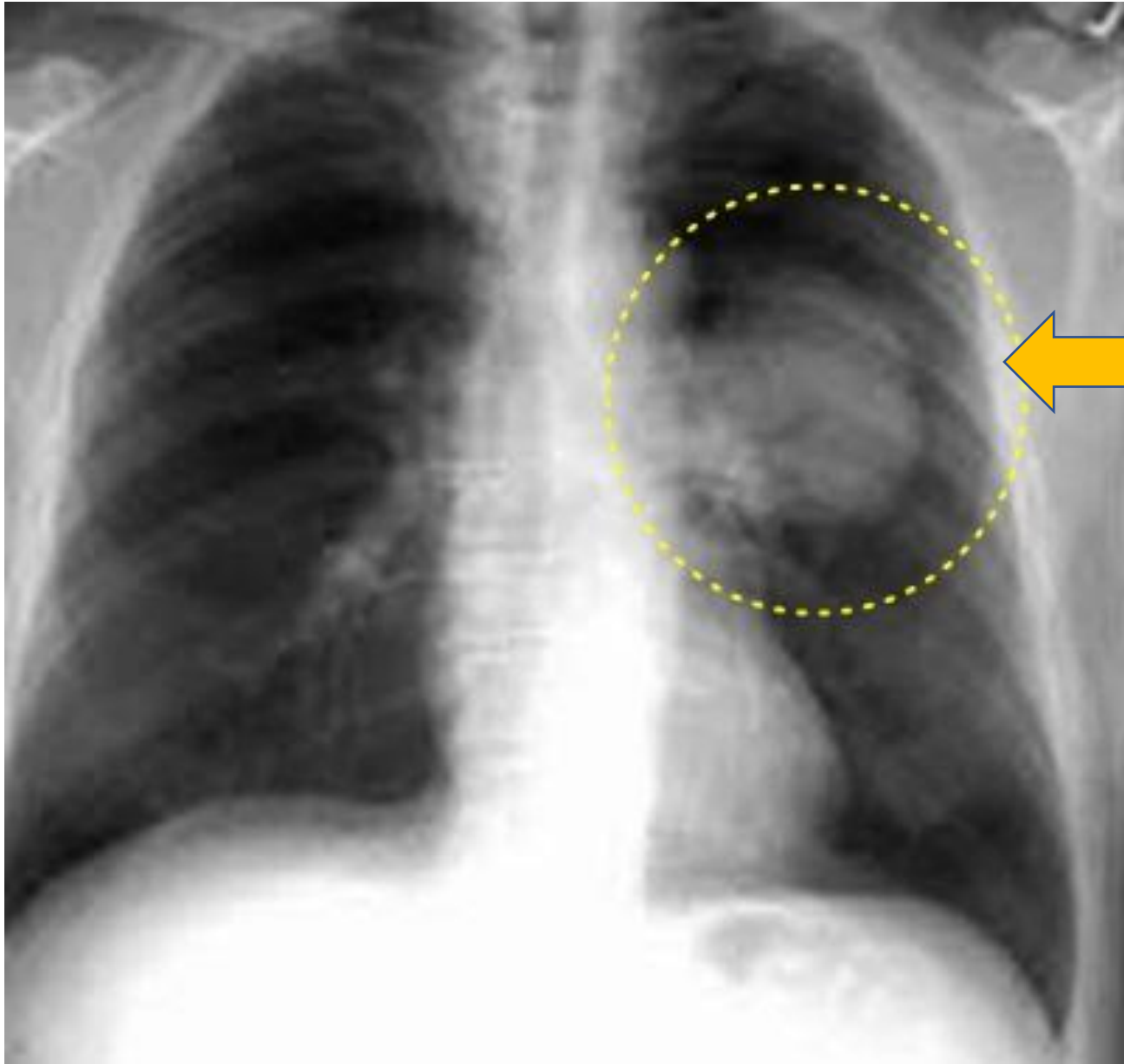




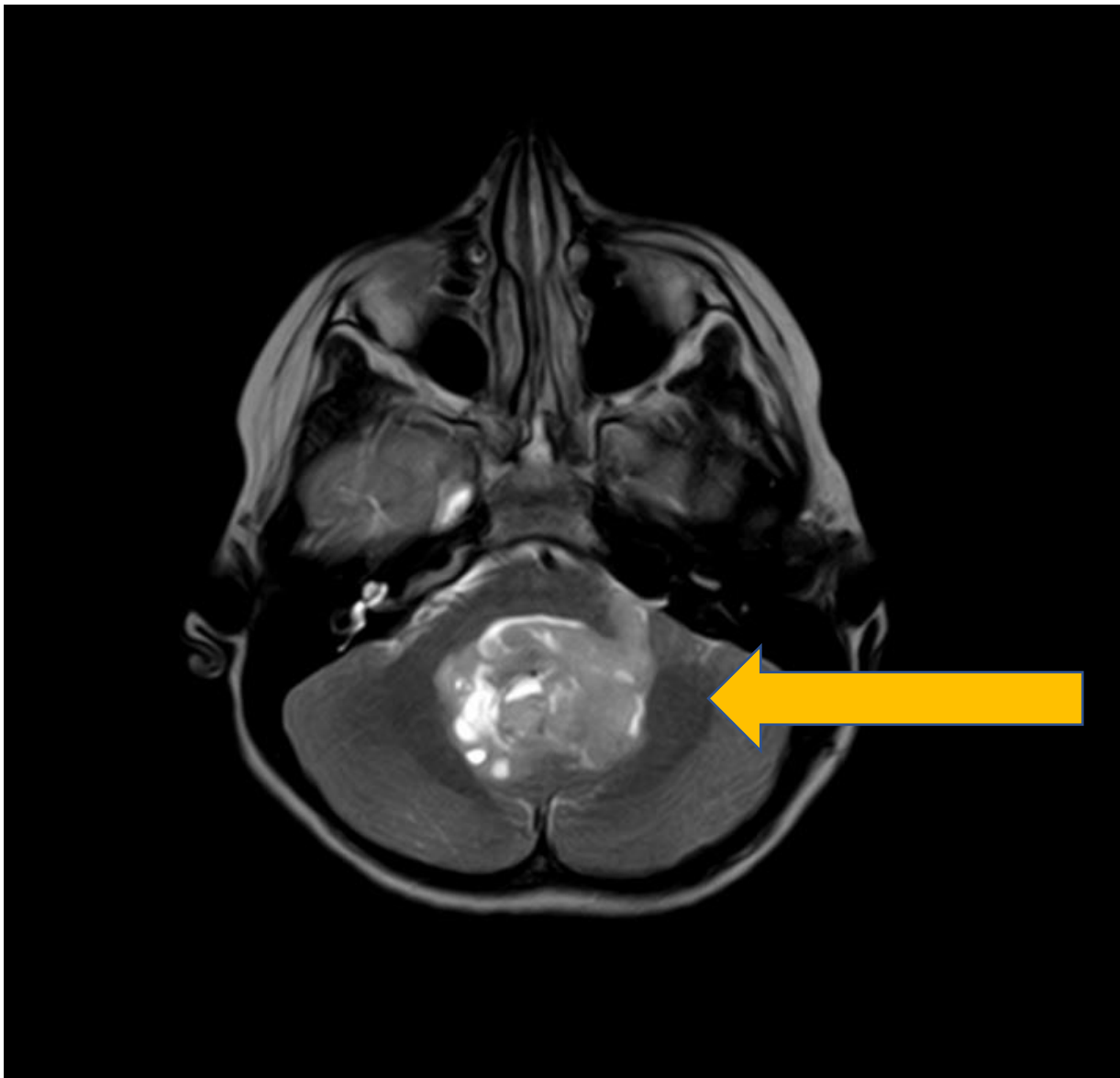
Sarkom měkkých tkání



**Generalizovaná
lymfadenopatie**
= povšechné zvětšení mízních uzlin



Tumor plic
RTG snímek



Nádor mozku na MRI

Nejčastější příznaky nádorových onemocnění u dětí – diferenciální diagnostika

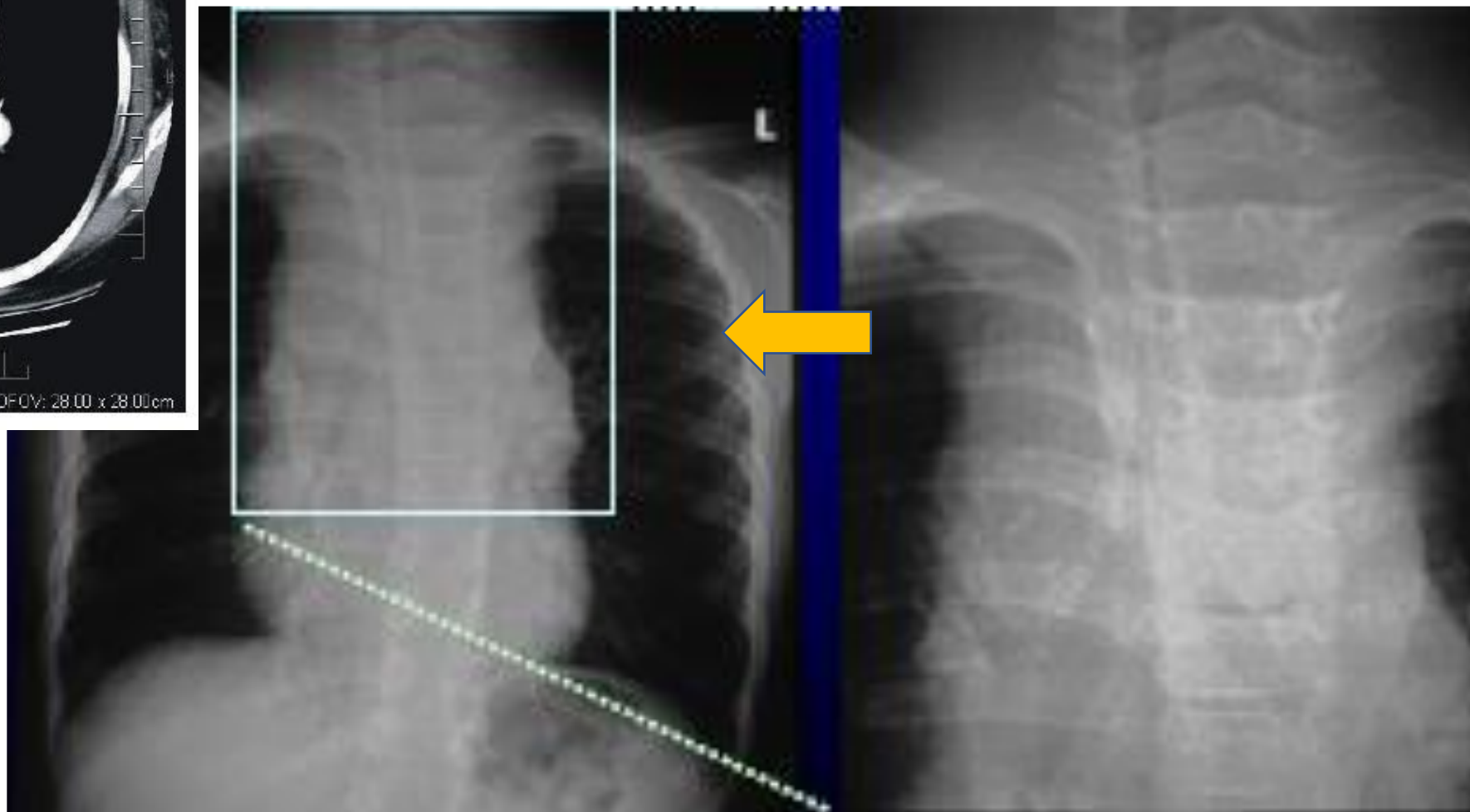
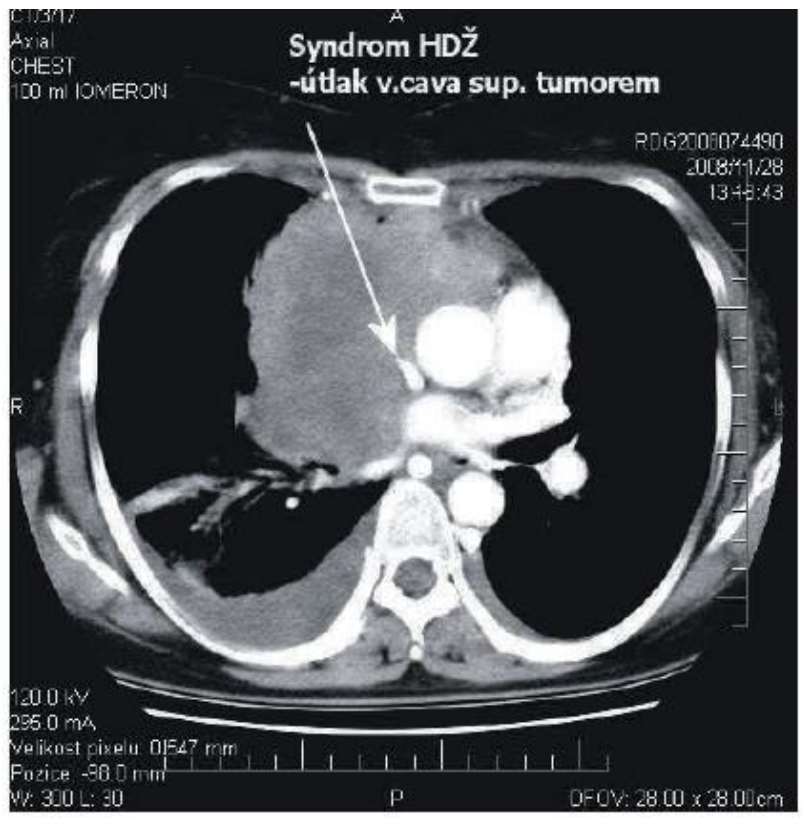
- bolest hlavy, ranní zvracení
- lymfadenopatie
- bolesti kostí, kloubů, horečky
- vzedmuté břicho
- zvětšení varlete
- migréna, sinusitida/ **mozkové nádory**
- infekce/ **lymfom**
- infekce, trauma/ **leukemie, kostní nádory, neuroblastom, NHL**
- obstrukce, renální cysta, plný močový měchýř/ **Wilms, hepatoblastom, neuroblastom**
- Fysiologické dospívání, torse varlete/ **germinální tumory**
- mediastinální masa
- cytopenie
- krvácení
- bledost, celková slabost
- bělavý záblesk oka
- chronický výtok z ucha
- otok tváře a krku, rinolalie
- krvácení z genitálií u děvčátek, hematurie
- otoky víček
- infekce, cysta/ **lymfom, germinální tumory, neuroblastom**
- infekce/ **leukemie, aplastická anemie**
- poruchy koagulace/ **leukemie**
- **leukemie, lymfomy**
- **retinoblastom**
- otitis / **rhabdomyosarkom**
- alergie / **leukemie a NHL**
- poranění, nefritida/ **germinální nádory, rhabdomyosarkom**
- nefritida/ **neuroblastom, sarkomy**

Nádor jako náhlá příhoda

- **Invazivní růst** – **obstrukce** – syndrom horní duté žíly, syndrom míšního útlaku, syndrom intrakraniální hypertenze, ileus, obstrukce GIT, urotraktu, bronchů
- **Infiltrativní růst** – **perforace** -střevo, **výpotek** – pleura, perikard, ascites=přítomnost tekutiny v dutině břišní
- **Metabolické/paraneoplastické projevy** – syndrom nádorového rozpadu, hyperviskozní syndrom, hyperkalcémie, hypertenzní krize, syndrom inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu ADH



Syndrom horní duté žíly, mediastinální komprese nádorovou masou – non Hodgkinový lymfom



Syndrom horní duté žíly - léčba

Minimální invazivita: biopsie periferní LU v lokální anestezii (riziko ventilační podpory po celkové anestezii), torakoskopie, punkce kostní dřeně či výpotku, nádorové markery (germinální nádory)

Přechodná ventilační podpora někdy nutná

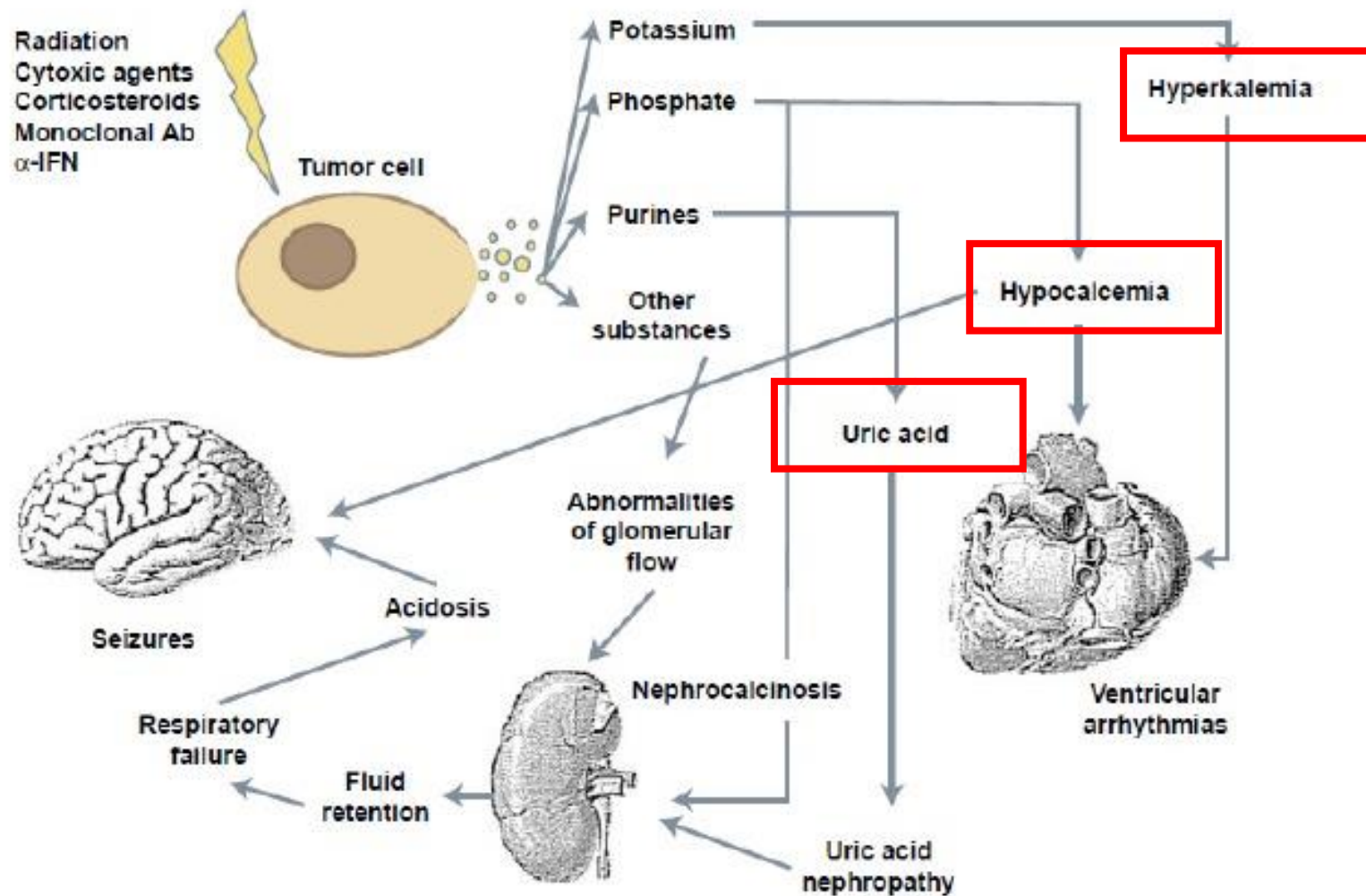
Prevence syndromu nádorového rozpadu

Žilní přístup do dolních končetin

Kauzální terapie po odběru diagnostického materiálu:

nízké dávky kortikoidů a cyklofosfamidu (NHL), cílená chemoterapie (germinální nádory, neuroblastom)

Syndrom akutní lýzy nádorových buněk

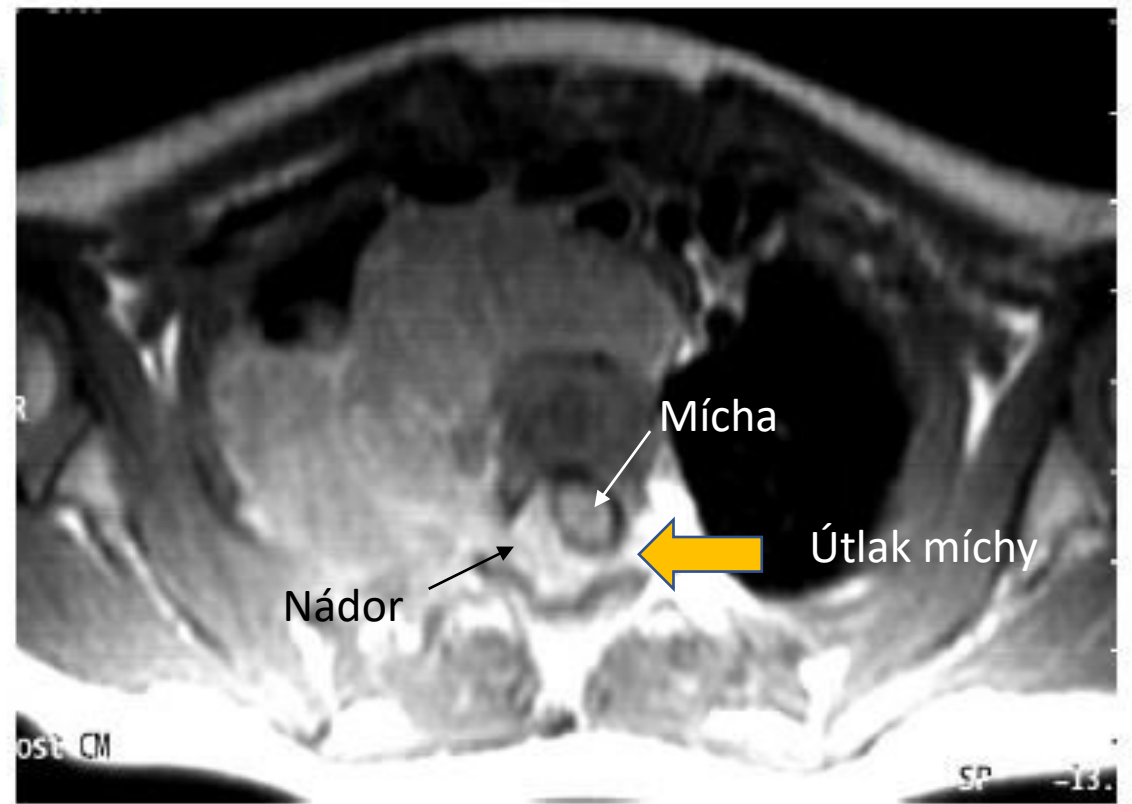


Syndrom míšního útlaku (spinal cord compression, SCC)

- odklad léčby zpravidla působí trvalou invaliditu
- neuroblastom, sarkomy, lymfomy, nádory CNS
- mechanismus: přímá invaze

cestou foramina intervertebralia (neuroblastom, Ewingův sarkom, lymfomy), drop metastázy u nádorů CNS (meduloblastom), méně často kolaps obratle a jeho zhroucení při metastatickém postižení

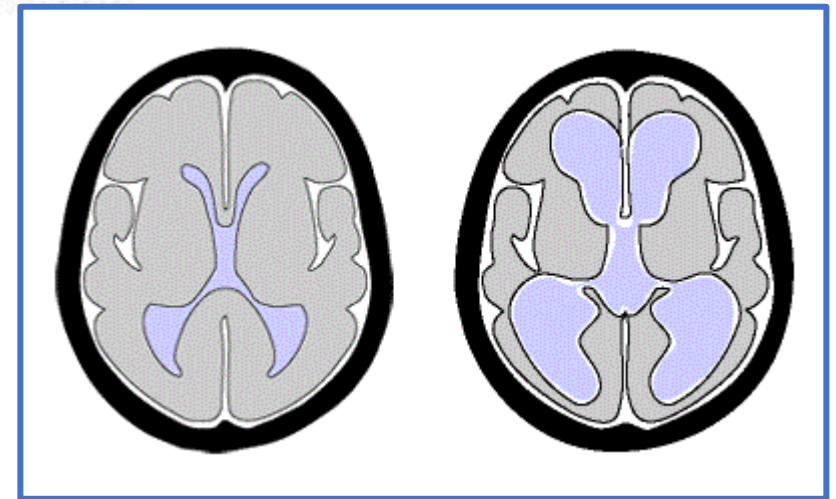
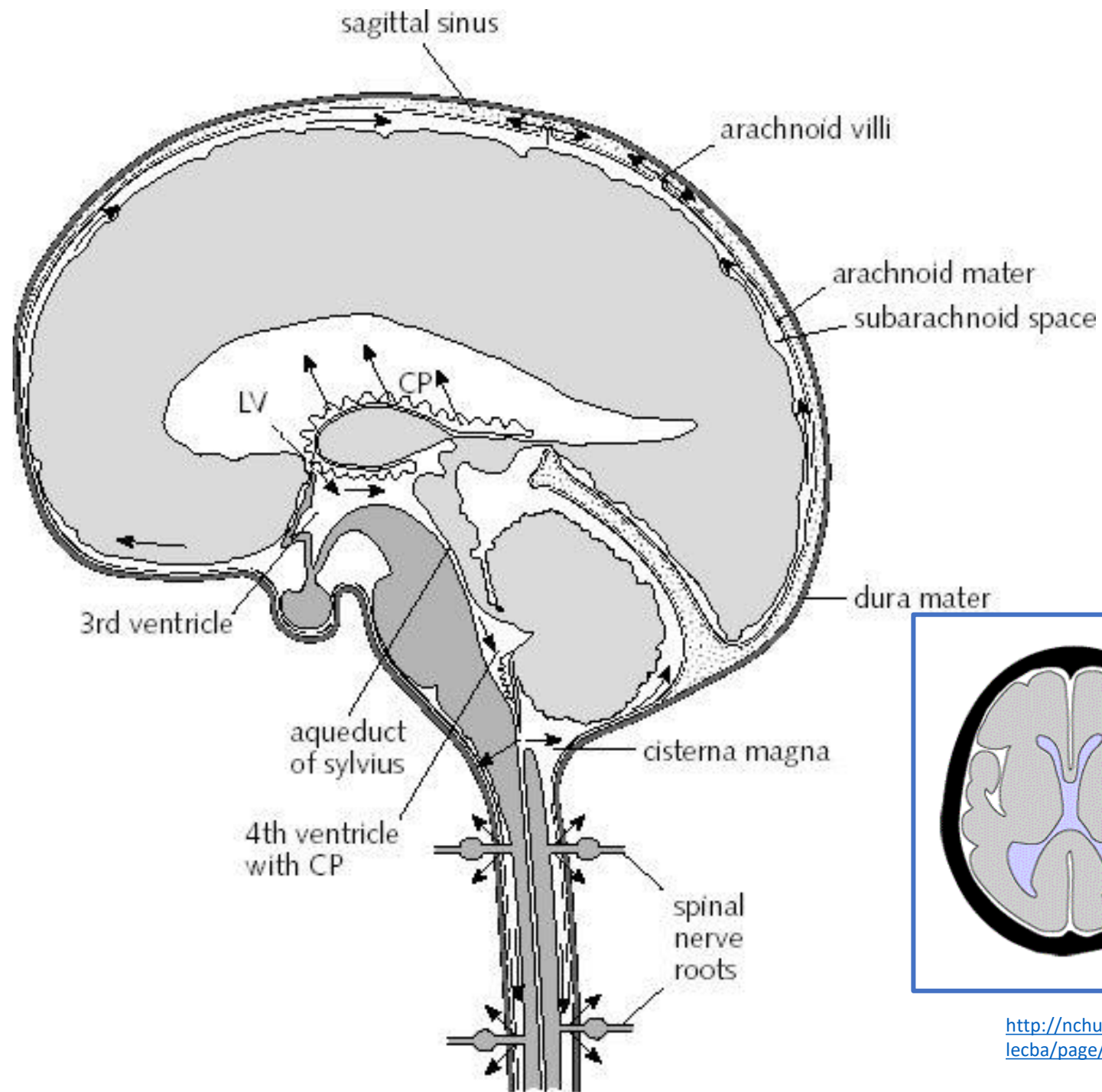
- bolesti v zádech se zhoršujícími se neurologickými příznaky musí být považovány za SCC, než prokážeme, že tomu tak není



Syndrom nitrolební hypertenze

- Ranní bolest hlavy, zvracení, po kterém se dítěti uleví, zvětšení obvodu hlavy (rozestup švů, makrocefalie) u kojenců
- Oční pozadí: městnavá papila (nemusí být v akutním stadiu!), neurologické vyšetření
- CT mozku se specifickým nálezem
- neurochirurg indikuje nutnost urgentní ho NCH řešení – zevní komorová drenáž





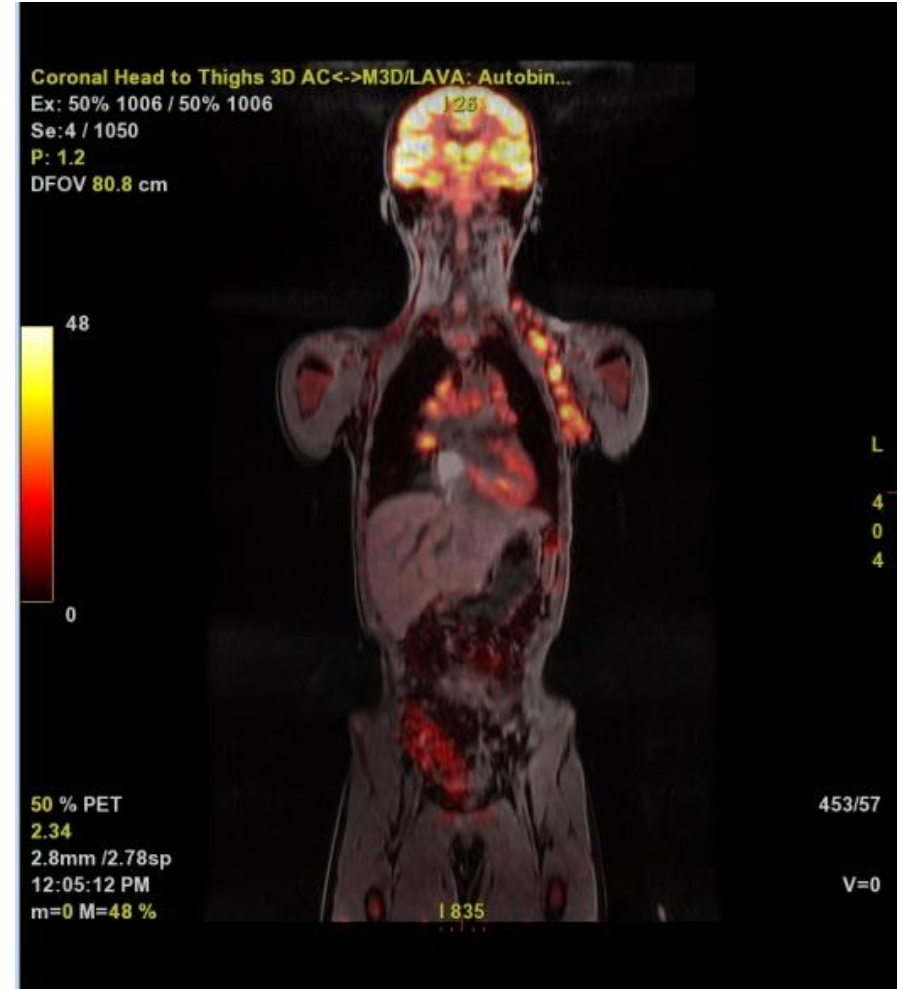
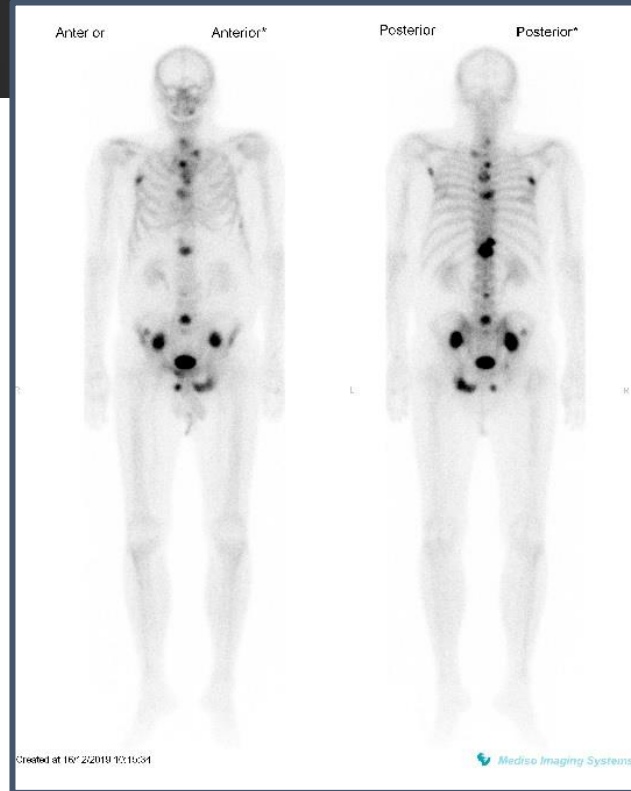
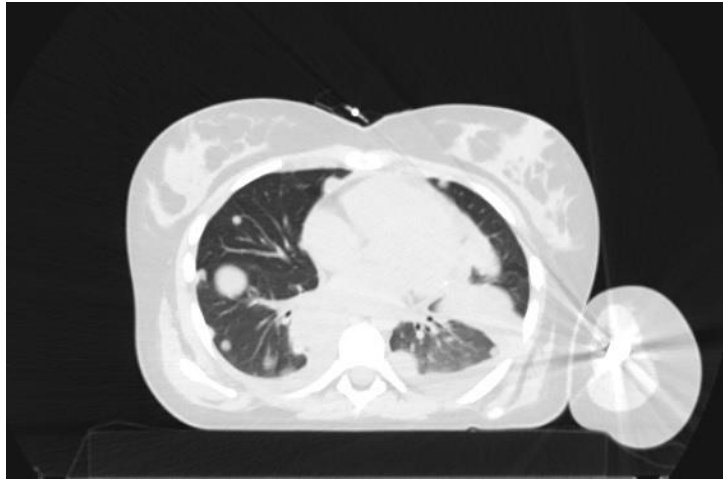
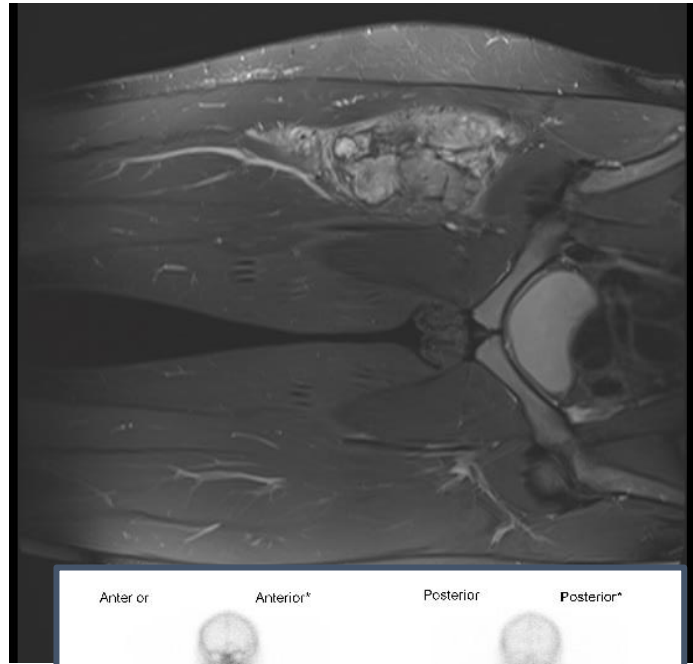
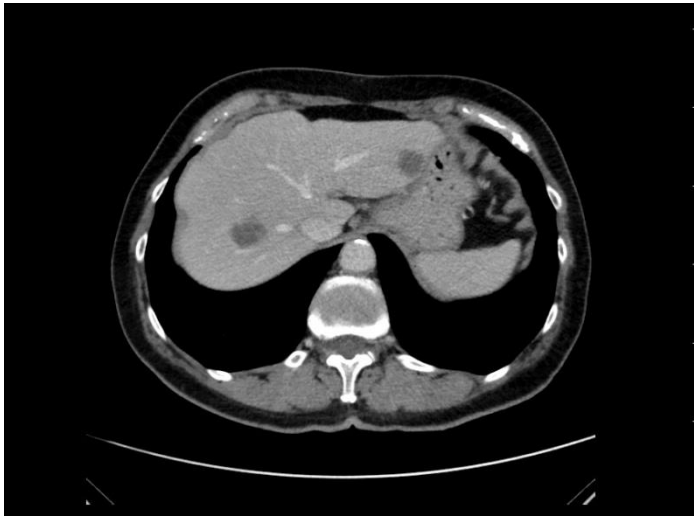
Diagnostika nádorů

- Anamnéza (expozice karcinogenům), klinické vyšetření
- Laboratorní vyšetření – tumor markery (specifický PSA/ nespec. CEA)
- Ultrazvuk, RTG, CT – solidní nádory, MR-nádory mozku
- Metody nukleární medicíny - scintigrafie kostí, PET, PET/CT, PET/MR

PET=pozitronová emisní tomografie

Odběr tkáně biopsií, punkcí na histologické vyšetření

Cytologické vyšetření



Typy nádorů dle původu

- epiteliální - KARCINOM
- mesenchymové - SARKOM
- z lymfoidní a krvetvorné tkáně – LYMFOM/LEUKÉMIE
- ze zárodečné tkáně - NON/GERMINOMY
- z neuroektodermové tkáně – nádory CNS a periferních nervů (meningeom)
- Prekancerózy – dysplázie epitelu (leukoplakie, CIN=cervikální intraepiteliální neoplázie), adenomy tlustého střeva

Klasifikace zhoubných novotvarů

Pro klasifikaci nádorů existuje řada podkladů a kritérií

- Klinický a patologicko-anatomický rozsah onemocnění
- Histologický typ nádoru a stupeň diferenciacce
- Doba trvání symptomů a známek choroby
- Přítomnost prediktivních či prognostických biologických znaků

Typ nádoru a posouzení rozsahu onemocnění určuje prognózu a výběr vhodného léčebného postupu

„Parametrizovaný“ popis nádoru pro klinickou praxi

International Classification of Diseases

International Classification of Diseases for Oncology – ICD-O-3

Česká verze

- Mezinárodní klasifikace nemocí MKN verze 2011

<http://www.uzis.cz/katalog/klasifikace/mkn>

Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii MKN-O-3, r.2004

Zhoubné nádory jsou klasifikovány na základě **topografického a morfologického kódu**

Tabulka 7. Struktura topografického kódu

C _ _ . _
lokality sublokality

Příklad **C50.2**
 ↙ ↘
 Prs horní vnitřní kvadrant

Tabulka 8. Struktura morfologického kódu.

_ _ _ _ / _ _
histologie chování grade (stupeň diferenciacie)

Příklad: dobře diferencovaný adenokarcinom

M - 8140/3 1
 ↙ ↘ ↙
 Nádor/buněčný typ Chování Diferenciacie
 [adeno-] [karcinom] [dobře diferencovaný]

Tabulka 4. Kódy biologického chování nádorů MKN-O a odpovídající úseky kapitoly II MKN-10

<u>Kód chování</u>	<u>Kategorie</u>	<u>Označení</u>
/0	D10 - D36	Benigní nádory
/1	D37 - D48	Nádory nejistého nebo neznámého chování
/2	D00-D09	Nádory in situ
/3	C00 - C76, C80 - C97	Maligní nádory prokazatelně nebo předpokládaně primární
/6	C77 - C79	Maligní nádory prokazatelně či předpokládaně sekundární

Tabulka 18. Číslice na 5. místě kódu označující chování nádorů

Kódové číslo:

/0	Benigní
/1	Nejisté, zda benigní či maligní Hraniční malignita Nízký maligní potenciál Nejistý maligní potenciál
/2	Carcinoma in situ Intraepiteliální Neinfiltrující Neinvazivní
/3	Maligní v primární lokalizaci
/6*	Maligní, metastatický (v metastatické lokalizaci) Maligní v sekundární lokalizaci
/9*	Maligní, nejisté, zda primární či metastatický

* Není používáno v onkologických registrech

Tabulka 21. Číslice na 6. místě kódu označující histologický grading a diferenciaci

Kód

1	Stupeň I	Dobře diferencovaný Diferencovaný, NS
2	Stupeň II	Středně diferencovaný Středně dobře diferencovaný Intermediárně diferencovaný
3	Stupeň III	Špatně (slabě, málo) diferencovaný
4	Stupeň IV	Nediferencovaný Anaplastický
9		Stupeň diferenciaci neurčen, neveden nebo nepoužitelný

Tabulka 9. Struktura úplného kódu MKN-O

Diagnostický termín:

Nízce diferencovaný dlaždicový karcinom
horního laloku plic

C34.1 M – 8070/3 3

TNM klasifikace zhoubných novotvarů

Prvořadým kritériem TNM systému je klasifikace dle anatomického rozsahu nemoci, jež je určen klinicky (popřípadě histopatologicky)

- UICC- International Union Against Cancer (uicc.org)
- Vznik komise pro nomenklaturu v roce 1950 (Committee on Tumour Nomenclature and Statistics)
- 1958 1. doporučení (nádor prsu a hrtanu)
- Od 5. vydání TNM je UICC klasifikace shodná s klasifikací American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM KLASIFIKACE

- **T (tumor)** = rozsah primárního nádoru
T1-T4, T0, TX, Tis
- **N (noduli)** = přítomnost a rozsah metastáz v
regionálních mízních uzlinách
N1-3, N0, NX
- **M (metastases)** = přítomnost vzdálených
metastáz
M1, M0 orgánová specifikace

- **Příklad: karcinom prsu**
- T0 bez známek **primárního nádoru**
- Tis karcinom in situ
- T1 nádor 2cm nebo méně v největším rozměru
- T2 nádor větší než 2cm, ne však více než 5cm v největším rozměru
- T3 nádor větší 5cm v největším rozměru
- T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do okolí, hrudní stěny a kůže
- TX nádor nelze hodnotit

- NX **regionální mízní uzliny** nelze hodnotit
- N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
- N1 metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině
- N2 metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách fixované jedna k druhé či k jiným strukturám
- N3 metastázy v infraklavikulárních nebo supraklavikulárních mízních uzlinách

- MX **vzdálené metastázy** nelze hodnotit
- M0 nejsou vzdálené metastázy
- M1 vzdálené metastázy

- Zápis pak např. **T1N0M0, T3N2M0, T4N3M1 osseum, hepatis, TxNxM1 ..**

Klinická klasifikace TNM = předléčebná klinická klasifikace
TNM (nebo někdy cTNM)

založena na nálezech získaných před léčbou na podkladě klinického vyšetření, zobrazovacích vyšetřovacích metod, endoskopie ...

Patologická klasifikace TNM = pooperační histopatologická klasifikace
pTNM

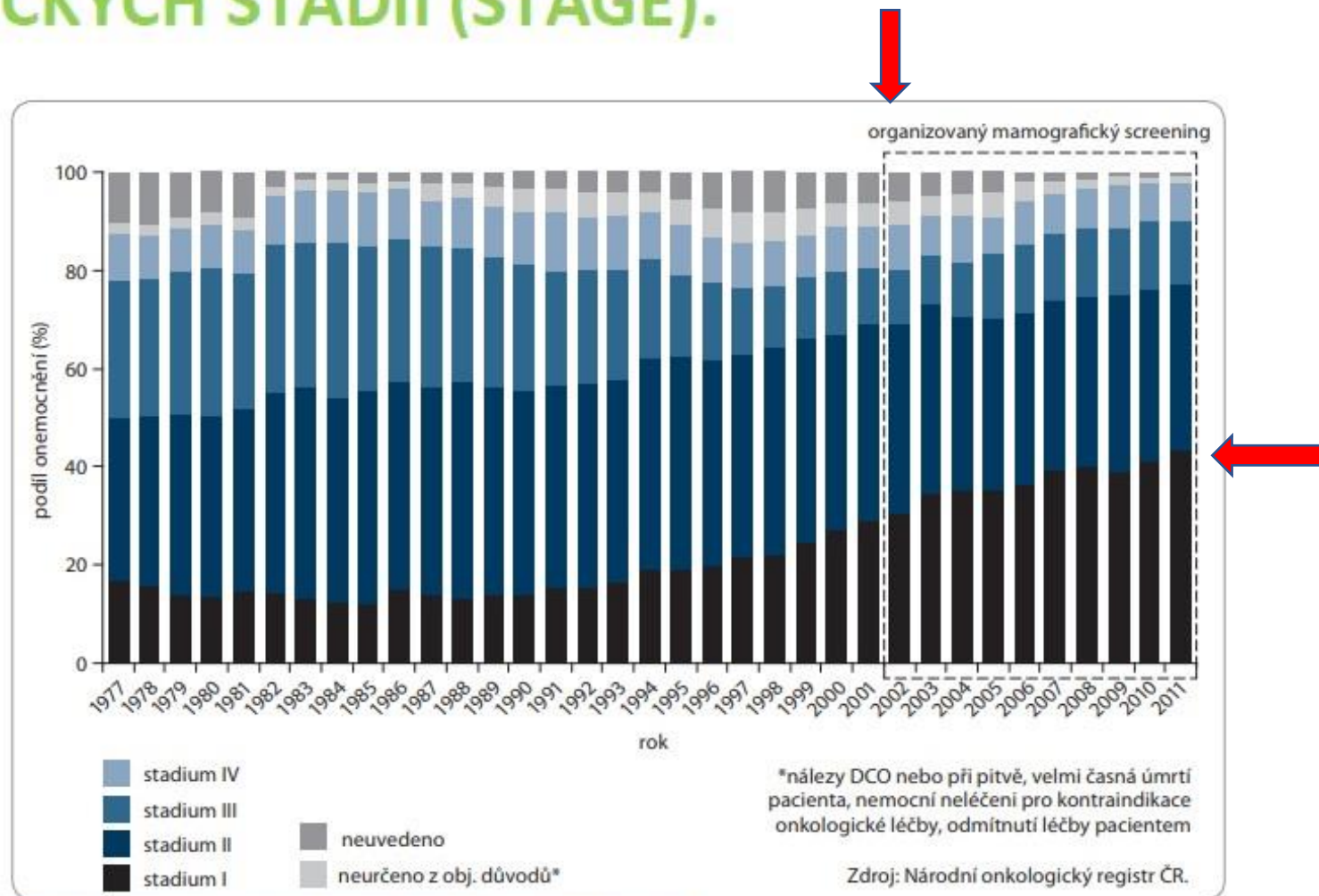
založena na nálezech získaných před léčbou doplněných nebo pozměněných dalšími nálezy, jež byly získány při chirurgickém výkonu a vyšetřením patologickým

tedy, k patologickému hodnocení primárního nádoru (pT) je nutná resekce primárního nádoru (nebo biopsie dostačující pro stanovení nejvyšší kategorie pT)

Po stanovení kategorií T, N, a M a/nebo pT, pN a pM je možno tyto rozdělit do **KLINICKÝCH STADIÍ (STAGE).**

Tabulka 3. Stadium onemocnění karcinomu prsu

Stadium	Tumor T	Uzliny N	Metastázy M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M1
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Jakékoli T	N3	M0
IV	Jakékoli T	Jakékoli N	M1



Obr. 2. Časový vývoj zastoupení klinických stadií ZN prsu v české populaci.

V praxi se volně používají následující termíny:

Lokalizované onemocnění - bez vzdálených metastáz (stadia I- III)

Časný karcinom prsu – stadia I a II

Lokálně pokročilý karcinom prsu – stadium III (někdy i IIB)

Metastatické (diseminované) onemocnění – se vzdálenými metastázami (stadium IV)

Generalizované onemocnění –jako synonymum k metastatickému onemocnění, nebo výskyt nádoru ve třech a více orgánových systémech (např. játra, plíce, skelet)

Tab. 5.8 *Pětileté přežití v závislosti na klinickém stadiu*

klinické stadium	pětileté přežití
0	100 %
I	100 %
IIA	92 %
IIB	81 %
IIIA	67 %
IIIB	54 %
IV	20 %

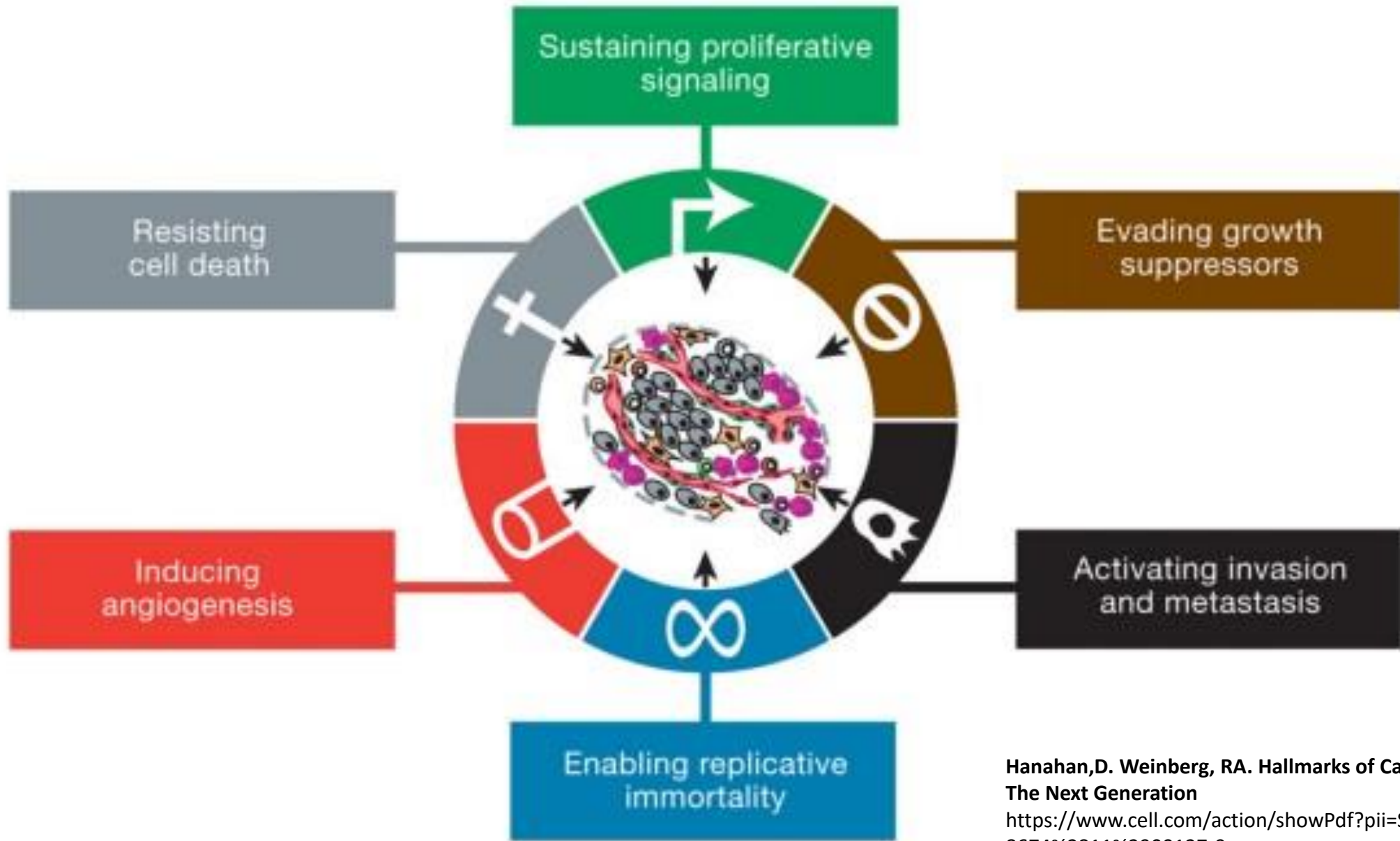
Základy nádorové biologie

- r. 2000 Hanahan a Weinberg definovali 6 vlastností maligního nádoru
- podstatou kancerogeneze jsou genetické a epigenetické změny
- proces kancerogeneze je chápán jako vícestupňový komplexní děj

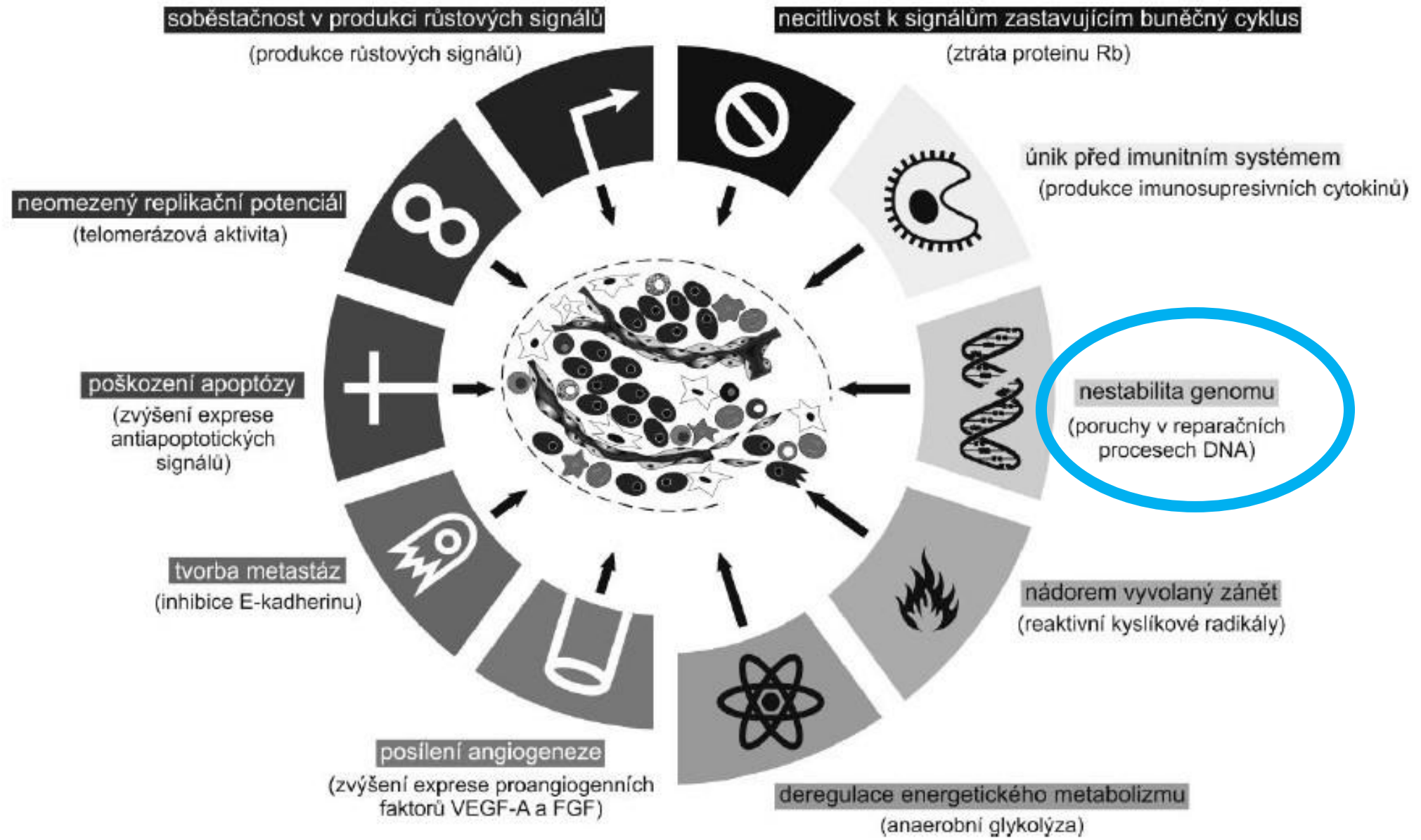
Genomová instabilita + klonální expanze



neregulovaný růst tkáně s autonomní povahou, postrádající fyziologickou funkci v organismu



Hanahan, D. Weinberg, RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2811%2900127-9>



Iniciace - promoce - konverze/transformace - progrese - metastázování

Nádorové onemocnění je způsobeno **genetickou změnou** na buněčné úrovni

- **Vnější faktory –**

životní styl, zevní prostředí, kouření, alkohol, strava,

kancerogenní látky, infekční agens, ionizující záření, UV záření

aktivace onkogenů, inaktivace nádorových supresorů

věk – nejčastěji 6.-7. decenium

sporadické formy 70 %

Skupina	Virus	Typ nádoru	Nenádorové onemocnění
RNA viry			
Retroviry	HTLV-I HTLV-II HIV-I, HIV-II	T-leukémie dospělých T-trichocelulární leukémie Kaposiho sarkom, imunoblastický sarkom	AIDS
Pestiviry	HCV	hepatocelulární karcinom	hepatitis C
DNA viry			
Papovaviry	HPV	karcinom čípku (HPV 16,18) spinaliom (HPV 3)	condylomata accuminata
Herpesviry	EB virus HH-8	Burkitův lymfom imunoblastický lymfom Hodgkinova choroba nasopharyngeální karcinom Kaposiho sarkom	infekční mononukleóza
Hepadnaviry	HBV	hepatocelulární karcinom	hepatitis B

- **Vnitřní faktory – vrozené mutace** - genetická predispozice, familiárně dědičné nádorové syndromy

spontánní mutace, genomová instabilita

15-25 % familiární, 5-10 % nádorů je hereditárního původu

- Hereditární- zárodečná mutace alely určitého genu, který je zděděná z předchozí generace a je ve všech somatických buňkách, k aktivaci je nutné vyřazení funkční alely cestou somatické mutace, vznik dříve, AD s vysokou penetrací **retinoblastom, Li-Fraumeni sy**

- Familiární výskyt bez rozpoznané mutace- pouze část rodin má jednoznačně prokázanou monogenně vázanou dědičnou dispozici-náhodná mutace více genů s nízkou penetrací **FAP**

geneticky vyšší vnímavost, koincidence, životní styl rodiny

Onkogeny

Patologicky aktivovaný normální gen (protoonkogen) - zvýšená aktivita event. navýšení hladin produktu (onkoproteinu)

Protoonkogeny kontrolují růst, proliferaci a diferenciace buněk

Nádorové supresory- gatekeepers – b. růst, caretakers opravy DNA

Inaktivace přispívá k procesu maligní transformace

Omezují buněčnou transformaci a proliferaci

ztráta heterozygotnosti *LOH (loss of heterozygosity)*

Epigenetické změny - reverzibilní změny genové exprese

aberantní hypermetylace DNA vede k inaktivaci nádorových supresorů

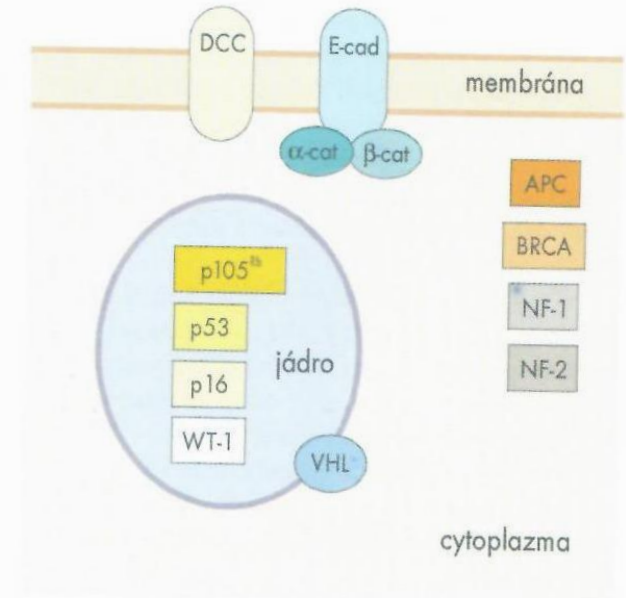
Tab. 4.3. Přehled nejdůležitějších onkogenů

Gen	Aktivační mechanismus	Vlastnosti	Typ nádoru
sis int-2 hst	retrovirový homolog inserce amplifikace	růstový faktor (PFGF) růstový faktor (FGF-4) růstový faktor (FGF-like)	ca žaludku
egfr (erb-B) neu (erb-B2) fms kit met trk	amplifikace amplifikace delece translokace	receptory pro EGF receptory pro GF receptory pro M-CSF receptory pro CSF receptory pro HGF receptory pro NGF	gliomy, karcinomy prs, ovarium hematologické malignity hematologické malignity různé karcinomy kolorektální karcinom
bcr-abl ret trk src	translokace přeskupení přeskupení	tyrozinkináza tyrozinkináza tyrozinkináza tyrozinkináza	CML, ALL karcinom štítné žlázy kolorektální karcinom
K-ras N-ras H-ras raf mos	bodová mutace bodová mutace bodová mutace bodová mutace bodová mutace	GTPáza GTPáza GTPáza serin-threoninkináza serin-threoninkináza	karcinom plic, pankreatu, kolorekta AML, CML karcinom močového měchýře
myc N-myc L-myc fos jun myb apl-RARA e2A-BBX1 gli ttg rel cgk-4 mdm-2	translokace amplifikace amplifikace amplifikace delece delece + mutace translokace translokace amplifikace translokace translokace translokace amplifikace amplifikace	transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor transkripční faktor CDK faktor vázající p53	SCLC, Burkittův nádor SCLC, neuroblastom SCLC osteosarkom různé nádory leukémie APL pre-B-ALL gliomy T-ALL ? sarkomy, gliomy sarkomy
bcl-2	translokace	antiapoptotický gen	NHL (folikulární)

**Prediktivní markery efektu
cílené (biologické) léčby**

Tab. 4.4. Přehled genů suprimujících tumory, jejich lokalizace a úloha při vzniku nádorového onemocnění

Gen/protein	Lokalizace	Nádor/choroba
Rb protein	13q14	retinoblastom, osteosarkom
p53	17p13	Li-Fraumeniho syndrom
WT-1	11p13-15	Wilmsův nádor
APC	5q21	familární polypóza, kolorektální karcinom
BRCA-1	17q21	časný karcinom prsu
BRCA-2	13q12	karcinom prsu, ovaria
p16 (MTS-1)-CDK	9p21	familární melanom
NF-1 (GTPáza)	7q11	neurofibromatóza
NF-2	22q12	neurinom
VHL	3p26	von Hippelova-Lindauova choroba
DCC	18q	kolorektální karcinom
E-cadherin	16q22	karcinom prsu, prostaty, močového měchýře
PTEN	10q22	Cowdenův syndrom



Obr. 4.7B. Lokalizace supresorových genů v buňce

Mutace a genetická nestabilita

Mutace – bodové, delece, translokace, amplifikace

Opravné mechanismy, kontrolní body

při jejich selhání probíhá v normální buňce senescence nebo apoptóza

- i) Destabilizace na úrovni **opravných mechanismů**- párování bazí mismatch repair MMR, base excision repair BER, ...
- ii) Destabilizace na úrovni **chromozomální** – chromosomální instabilita a aneuploidie

Nezávislost na růstových faktorech

Autokrinní signalizace- produkce vlastních růstových faktorů

Zvýšená exprese či strukturální změny receptorů pro růst. faktor

Poškození signalizačních kaskád – onkogen RAS

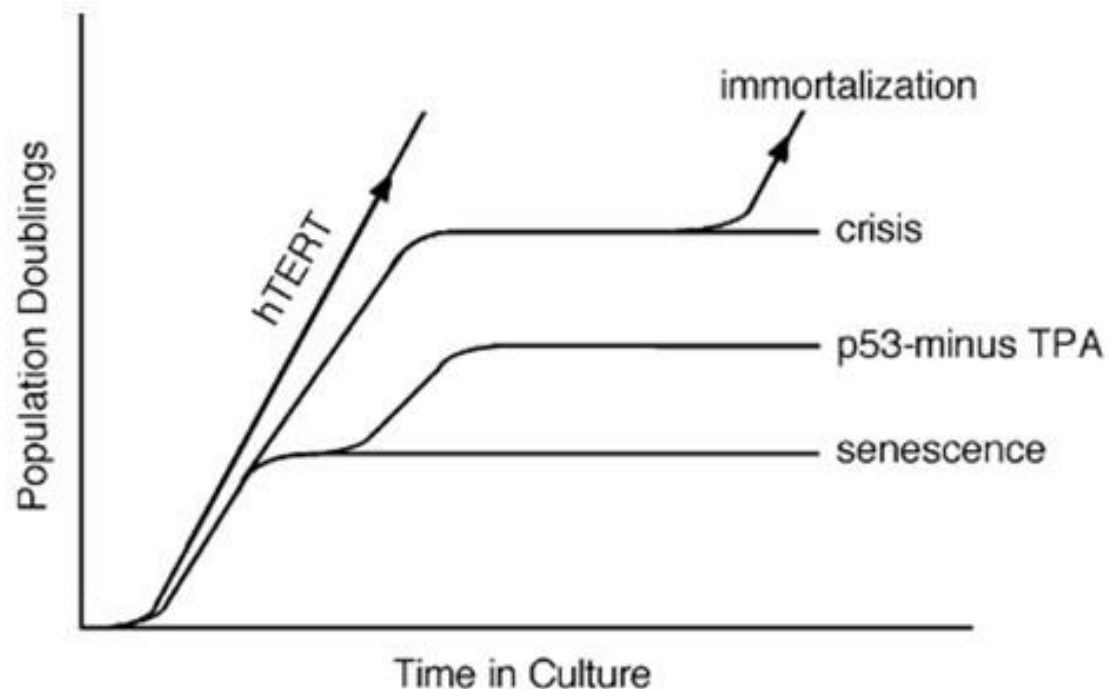
Poškozená regulace buněčného cyklu

Cykliny/cyklin-dependentní kinázy CDK- fosforylace cílového proteinu

např. transkripční regulátor p53, nádorový supresor retinoblastomový protein RB

Amplifikace genů pro cyklin D

Neomezený replikační potenciál



Lidská telomerická reverzibilní transkriptáza hTERT-
telomerické sekvence *de novo*

ALT alternativní prodlužování
telomer- neomezená replikační
schopnost

Normální buňky absolvují určitý počet dělení než navždy opustí buněčný cyklus a zůstanou ve viabilním neproliferujícím stavu – **senescence**. Při inaktivaci p53 se tyto buňky ještě nějakou dobu dělí a pak zastavují buněčný cyklus (p53-minus TPA). Při narušení jak p53 tak pRb/p16 (např. přítomností virových onkoproteinů), buňka obejde stav senescence a následně je zastavena ve stavu **krize**. Vyjíměčně (1 buňka z 10^7) může překonat krizi a stát se nesmrtelnou. Transdukce několika normálních buněk s expresním konstruktem hTERT může vyústit v **expresi telomerázy** a obejít stav senescence.

Poškozené mechanismy apoptózy

Vnitřní (rodina bcl-2) a vnější dráha (rodina TNF), kaspázy

Hlavní příčiny karcinogeneze - mutace nádorového supresoru p53

Vnější - mutace receptoru fas, TRAIL

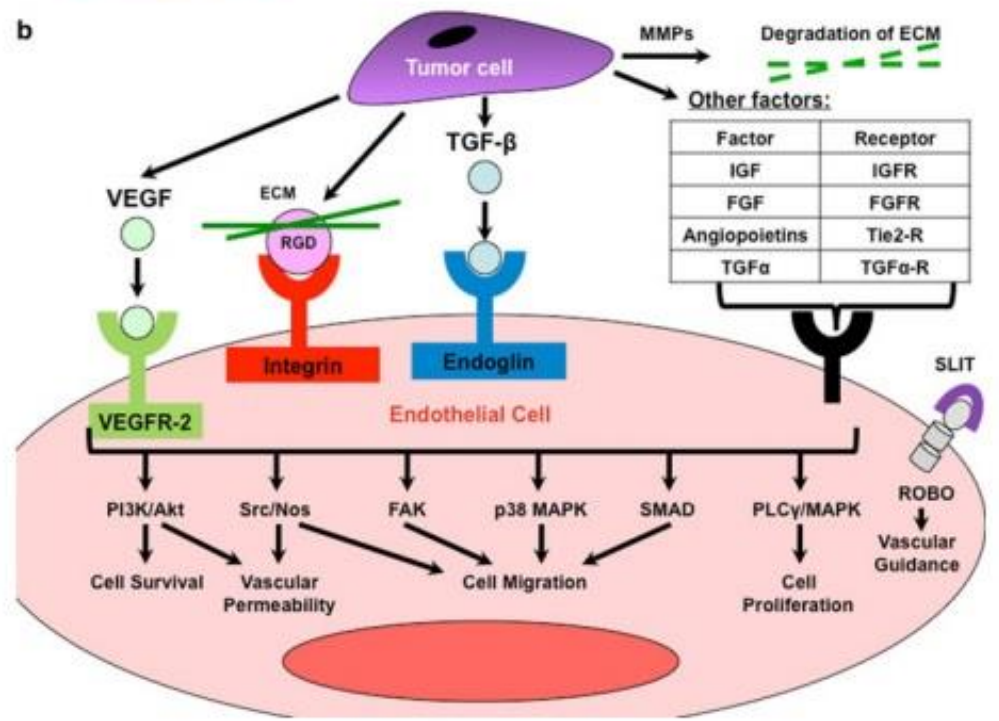
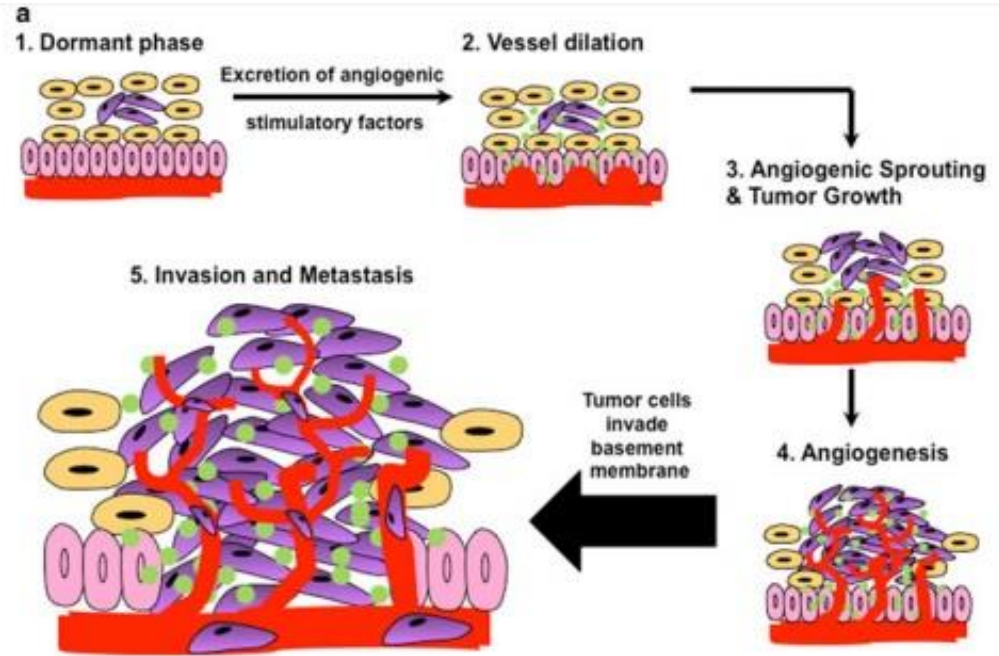
Indukce angiogeneze

Proangiogenní/antiangiogenní faktory ^{hypoxie}  angiogenní switch

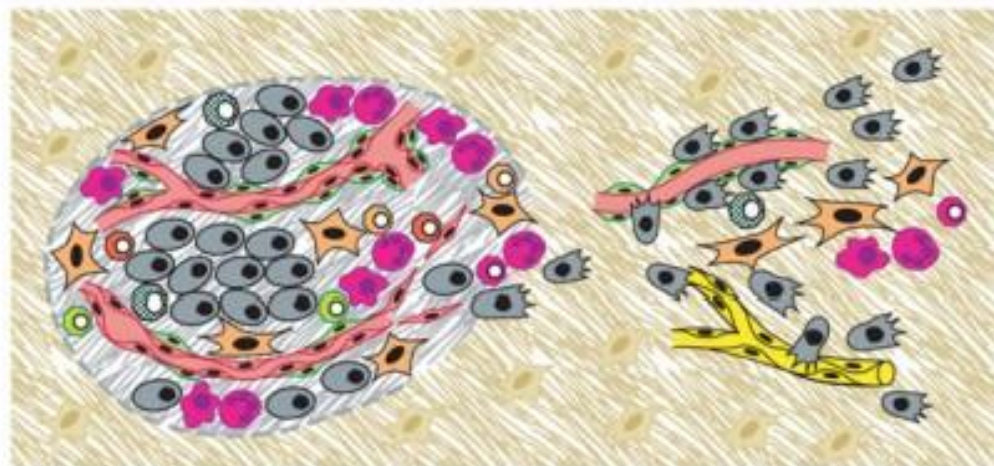
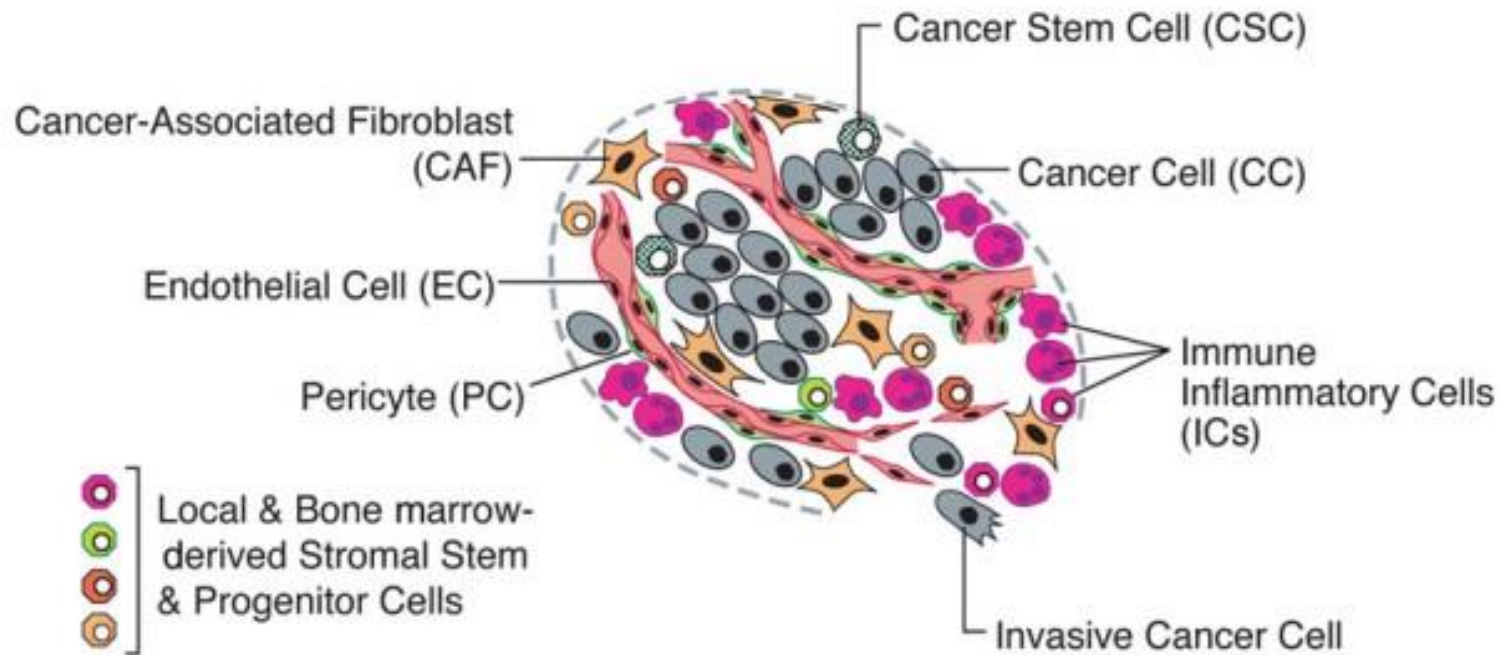
i/ kyslík a živiny, endoteliální buňky stimulují růst nádor bb.

ii/ snažší přístup do cirkulace a metastazování

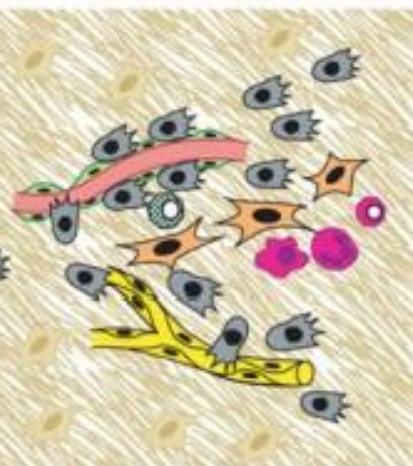
Chaotická nádorová vaskulatura



Angiogenesis (2010) 13:175–188 DOI 10.1007/s10456-010-9175-z



Core of Primary Tumor microenvironment



Invasive Tumor microenvironment



Metastatic Tumor microenvironment

Hanahan, D. Weinberg, R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2811%2900127-9>

Invazivita a migrace

Zvyšující se heterogenita nádorové populace, vznik subklonů

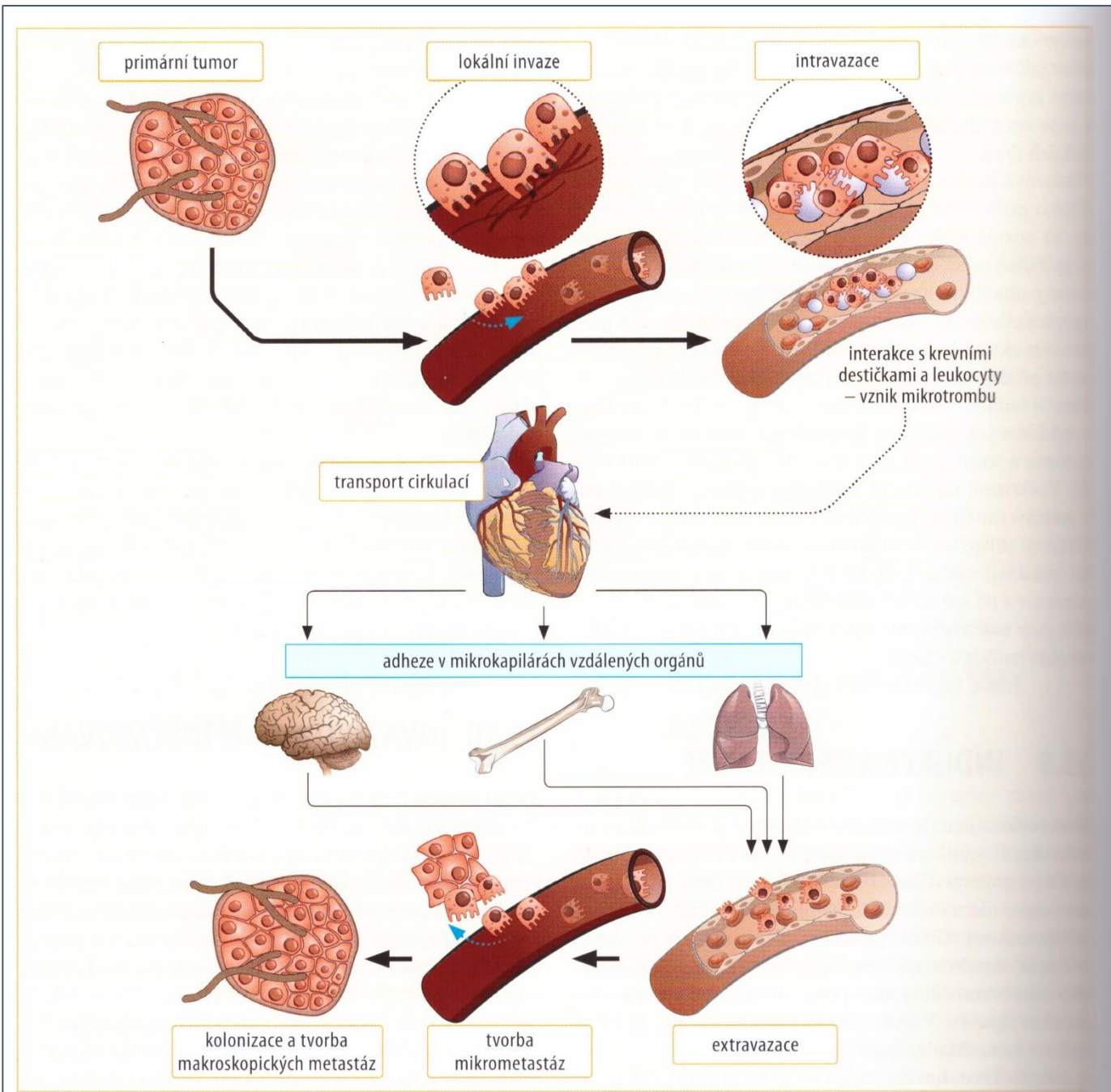
Metastatická kaskáda

migrace (ztráta adheze-E-kadherinu, epiteliálně mesenchymální tranzice, integriny podporující migraci, degradace extracelulární matrix matrixové metaloproteinázy)

prostoupení stěny cév – **intravazace** (mikrotromby)

extravazace

metastatická kolonizace- mikromts, správné prostředí, selekce subklonů s lepší adaptací, opět angiogenní switch- mts



Obr. 13.6 Metastatická kaskáda

Nádorový zánět

chronický zánět je predispozicí k rozvoji nádoru

Mikrobiální infekce- *Helicobacter pylori* – ca žaludku, lymfomy

Autoimunitní onemocnění – *m.Crohn, colitis ulcerosa* – ca
kolorecta

Nespecifické záněty- např. *prostatitis*- ca prostaty

PREVENCE nádorových onemocnění

- Primární prevence

- klade si za cíl **pokles výskytu zhoubných nádorů**
- snižování až eliminace rizikových faktorů, které mají prokazatelný a přímý vliv na vznik nádorů
- Systematické odstraňování a léčba prekanceróz-slizniční dysplazie, polypy, dysplastické névy, léčba chronických lézí a zánětů

Indikátorem úrovně primární prevence je vývoj incidence zhoubných nádorů

- **Boj proti kouření** – mladiství a ženy především
- **Boj s alkoholismem**- destiláty, chronické užívání
- **Ochrana kůže** před nadměrnou expozicí slunečního záření
- **Eradikace infekce žaludku *Helicobacter pylori***
- **Očkování proti hepatitidám**
- **Očkování proti papilomavirům HPV**
- **Výchova ke zdravé výživě a zdravému životnímu stylu, vhodnému sexuálnímu chování od dětství**

SUCHEJ ÚNOR



Nápoj	Podíl alkoholu v nápoji	Množství čistého alkoholu v 1 dcl nápoje	Obvyklé množství jednoho nápoje	Množství alkoholu, které je obsaženo v jednom typickém nápoji
Pivo 10 stupňů	4%	3,2 gramu	0,5 litru	16 g v 0,5 l
Pivo 12 stupňů	5%	4 gramy	0,5 litru	20 g v 0,5 l
Víno	10 – 14%	8 - 11,1 gramů	2 dcl	16 – 22 g v 2 dcl
Likér	20 %	16 gramů	0,5 dcl	8 gramů v 0,5 dcl
Silná fortifikovaná vína	20%	16 gramů	1 dcl	16 gramů v 1 dcl
Destiláty	35-40%	28 – 32 gramů	0,5 dcl	14 – 16 gramů v 0,5 dcl

Muži do 40 g alkoholu za den, ženy 20 g

- Sekundární prevence

- je zaměřena na záchyt invazivního nádoru v co nejčasnějším, lokálně omezeném stadiu, vyléčitelné onemocnění

Indikátorem úrovně je **poměr** zachycených zhoubných nádorů **v iniciálním stadiu k lokálně pokročilejším stadiím** a **vývoj úmrtnosti** na zhoubné nádory

Screening rakoviny prsu

Screening kolorektálního karcinomu

Screening nádorů hrdla děložního

Screening nádorů plic

Kampaň a osvěta v rámci **melanomového dne**, záchyt dysplazií

Dispenzarizace jedinců **se zvýšeným dědičným rizikem vzniku nádorů** na základě rodinné anamnézy, onkogenetické konzultace, genetického testování

Preventivní onkologické prohlídky zohledňující věkově specifická rizika

Teoretické předpoklady screeningu= sekundární prevence

- onemocnění je závažným problémem ve smyslu morbidity, mortality
- je zjistitelná preklinická fáze
- léčba nemoci v preklinické fázi je úspěšnější než v plně rozvinutém onemocnění
- onkologické preventivní kontroly jsou přijatelné z hlediska výtěžnosti a nákladů
- screeningový test je únosný pro jednotlivce, kteří jsou vystaveni riziku
- screeningový test je dostupný z finančního hlediska a má dostatečnou senzitivitu a specificitu

- **Sekundární prevence**

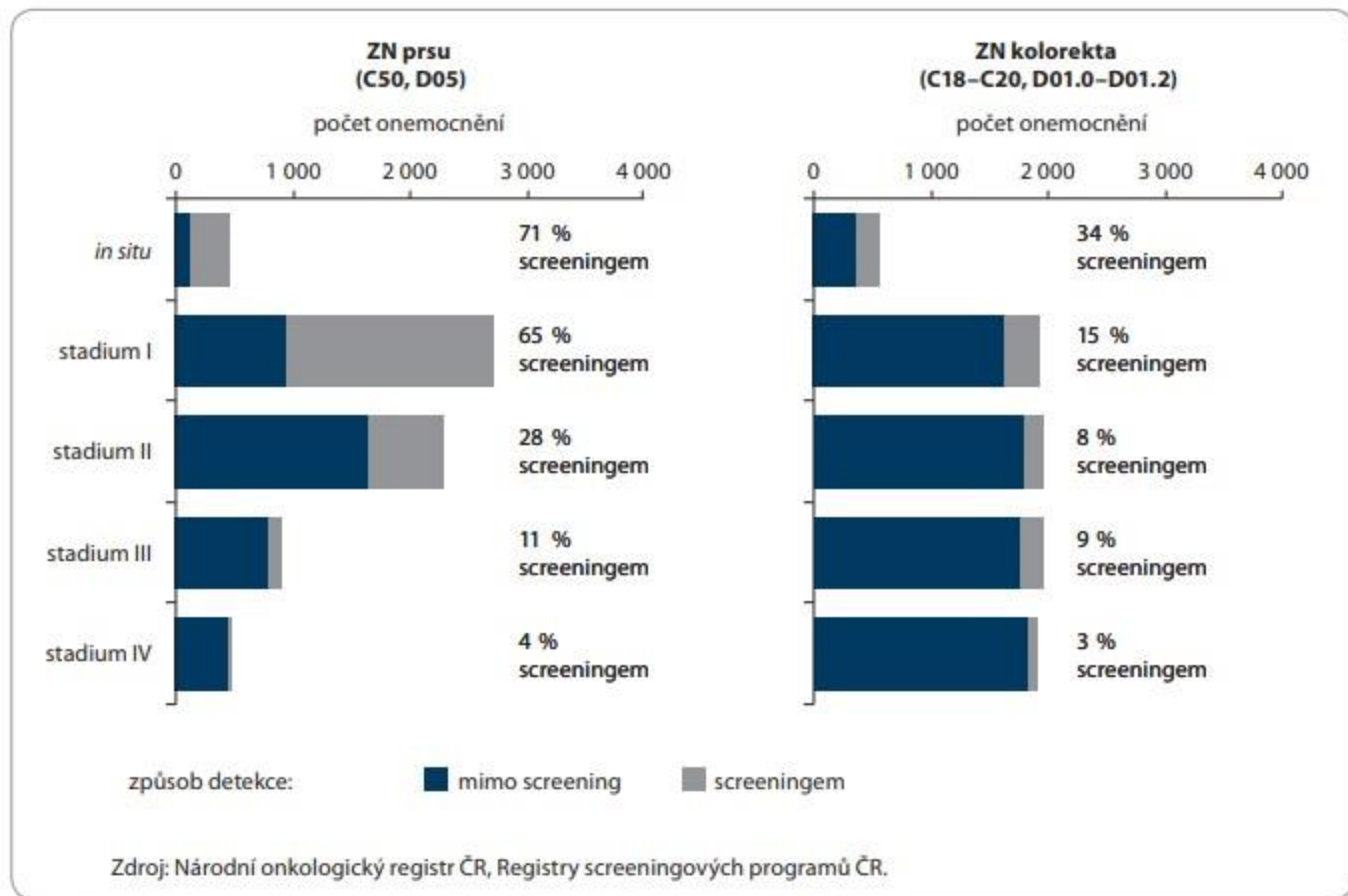
Pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii **časného záchytu rakoviny prostaty**

Pilotní studie zaměřené na diagnostiku **nádorů jater** (hepatitidy), **žlučových cest, pankreatu a ledvin**

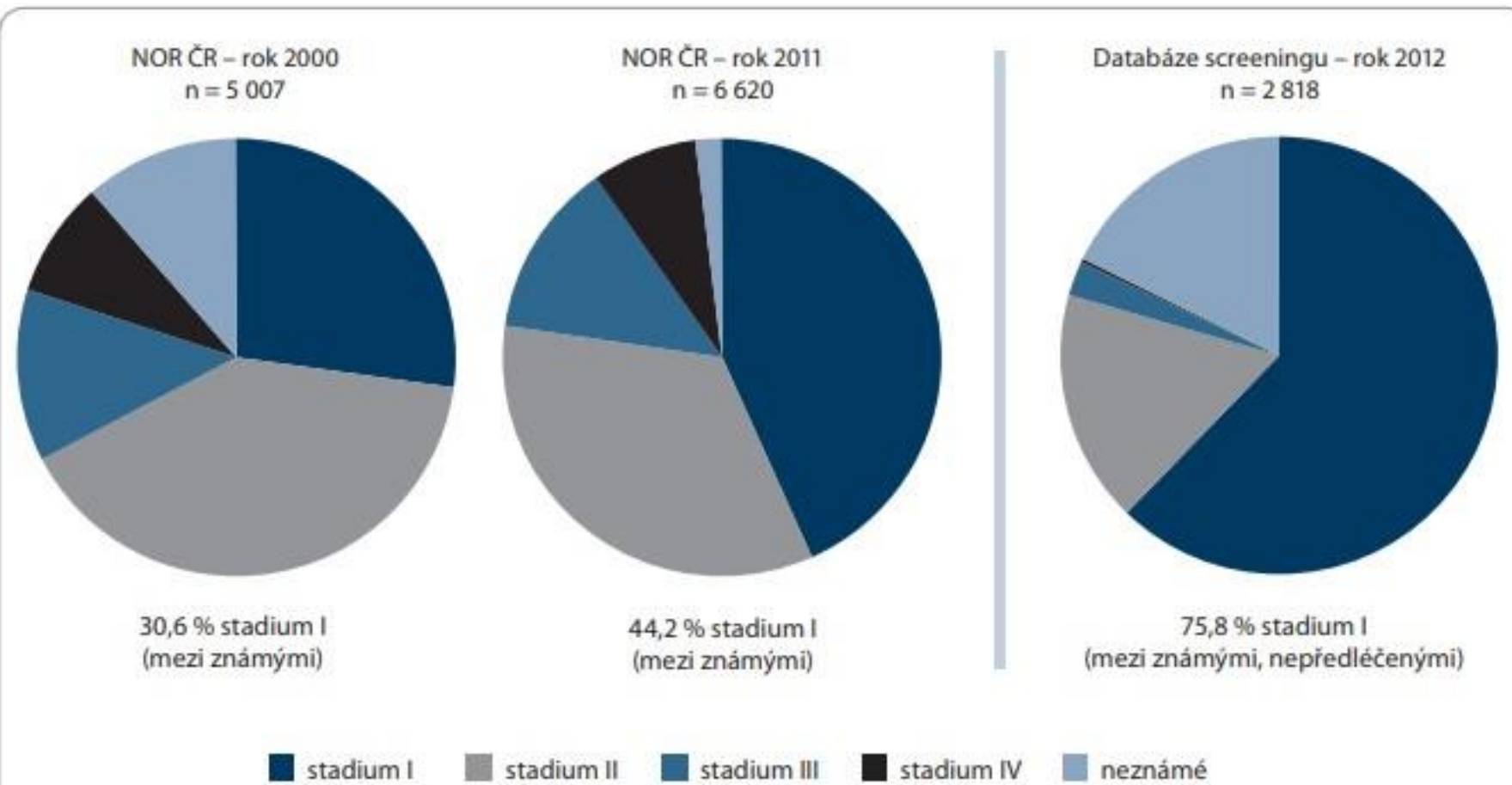
Pilotní studie zaměřené na časnou diagnostiku **nádorů u seniorů jako specifické skupiny s vysokým onkologickým rizikem** a limitovanými možnostmi léčby

Tab. 1. Programy pro screening nádorových onemocnění dle doporučení Rady EU a jejich dostupnost v ČR.

Preventivní program	Cílová populace	Screeningová metoda
Program screeningu karcinomu prsu	ženy ve věku od 45 let	mamografické vyšetření jednou za dva roky
Program screeningu kolorektálního karcinomu	muži a ženy ve věku od 50 let	50–54 let věku – test na okultní krvácení jednou ročně od 55 let věku – test na okultní krvácení jednou za dva roky NEBO primární screeningová kolonoskopie jednou za 10 let
Program screeningu karcinomu děložního hrdla	ženy ve věku od 15 let	cytologické vyšetření stěru z hrdla děložního jednou ročně



Obr. 3. Odhad zastoupení ZN prsu a kolorekta diagnostikovaných ve screeningu.

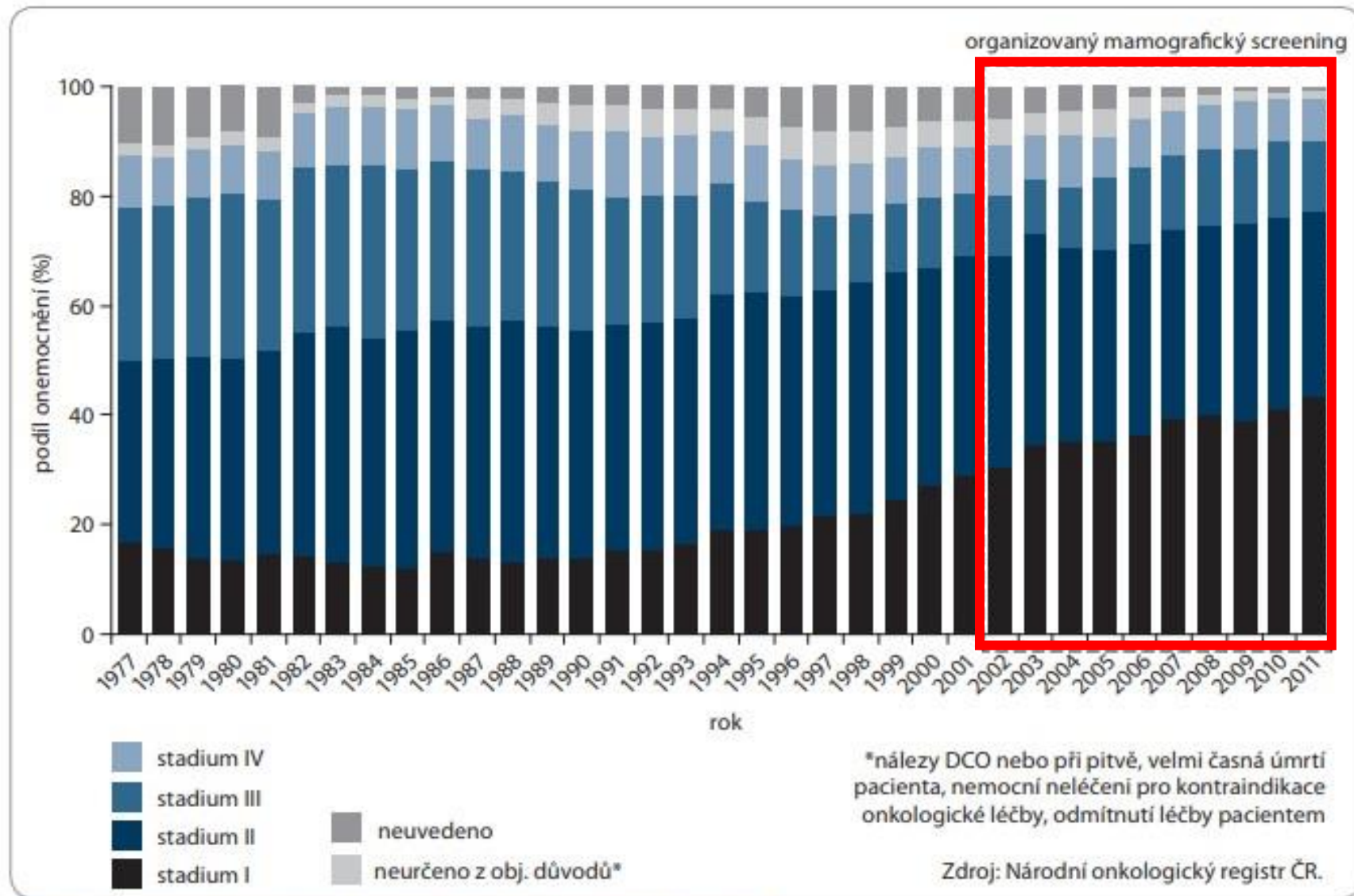


Zdroj: Národní onkologický registr ČR.

Zdroj: Registr screeningu karcinomu prsu, IBA MU.

V celé populaci postupně roste zastoupení nejčasnějšího stadia rakoviny prsu. V programu mamografického screeningu bylo v roce 2010 zachyceno 40 % všech nádorů. V samotném screeningovém programu je v prvním stadiu nalezeno 70 % onemocnění.

Obr. 3. Srovnání populačního zastoupení klinických stadií ZN prsu (jen invazivní) v různých obdobích (vlevo) a zastoupení klinických stadií u ZN detekovaných ve screeningu (vpravo).



Obr. 2. Časový vývoj zastoupení klinických stadií ZN prsu v české populaci.

Pro ZN tlustého střeva a konečníku, ZN prsu u žen a ZN hrdla děložního je v současné době v České republice zaveden screeningový program. U všech těchto diagnóz koresponduje jejich trend se zavedením příslušného screeningového programu.

Kolorektální screeningový program byl do praxe zaveden v roce 2000. Metoda joinpoint regrese ukázala změnu trendu v roce 2002. Po tomto roce dochází ke stabilizaci až mírnému poklesu nově diagnostikovaných případů. **Průměrná roční procentuální změna pro období po zavedení screeningu (2000–2018) byla zaznamenána –0,5 % (IS: –0,8 %; –0,1 %).**

Mamární screeningový program byl v České republice zahájen v roce 2002. Analýza pomocí joinpoint regrese odhalila změnu v trendu pro incidenci ZN prsu v roce 2007. Do tohoto roku docházelo k nárůstu nově diagnostikovaných případů o +2,9 % ročně (IS: + 2,4 %; +3,5 %), po roce 2007 již pouze o +1,2 % ročně (IS: +0,6 %; +1,8 %). **Průměrná roční procentuální změna po zavedení screeningového programu (2002–2018) však stále značí statisticky významný průměrný nárůst o +1,7 % ročně (IS: +1,3 %; +2,2 %).**

Organizovaný **cervikální screeningový program** byl v ČR zaveden v roce 2008. Lehký pokles v trendu nově diagnostikovaných případů je pro ZN hrdla děložního patrný již o něco dříve, než došlo k zahájení screeningu. Po zavedení screeningového programu je však pokles trendu ještě výraznější. **Průměrná roční procentuální změna po zavedení screeningu (2008–2018) ukazuje statisticky významný průměrný pokles o –3,2 % s každým rokem (IS: –4,1 %; –2,3 %).**

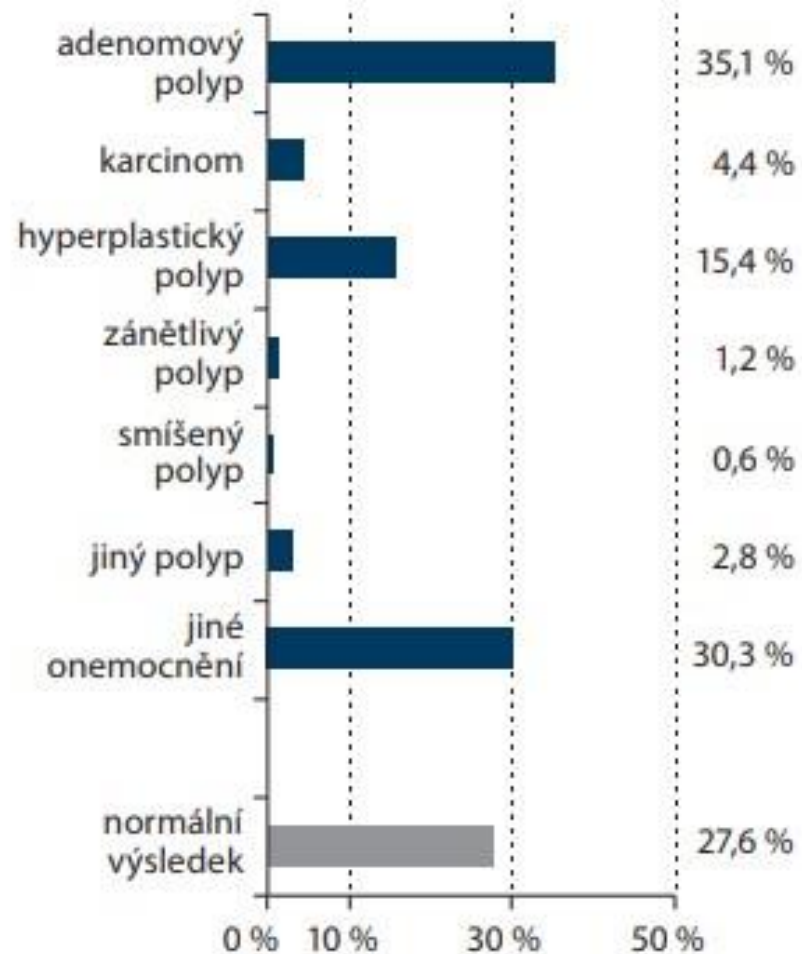
SCREENING NÁDORŮ TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU / Screeningová strategie:

1. testování na okultní krev ve stolici

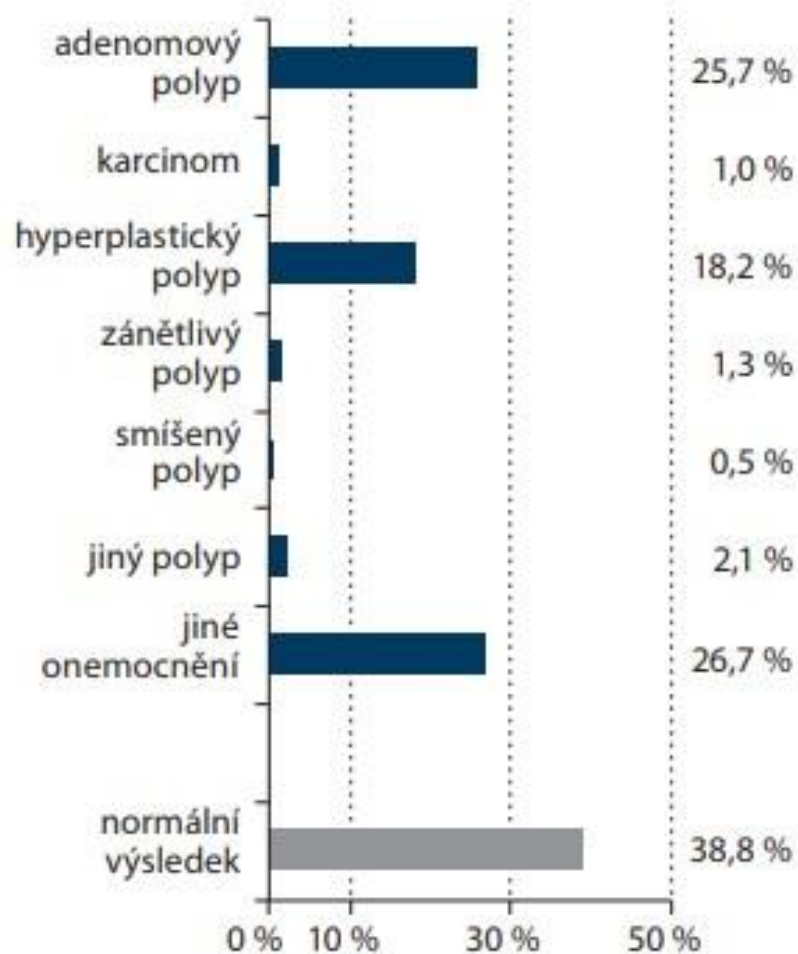
každoročně nebo 1x za 2 roky. Při pozitivním nálezu (přítomnosti krve ve stolici) následuje diagnostický program - kolonoskopie event. s odstraněním polypů. Randomizované prospektivní studie prokázaly snížení mortality o 15-33%. **Vyšetření je součástí bezplatné protinádorové prohlídky u praktického lékaře pro občany □ 50 let.**

2. kolonoskopie v intervalu 10 let od 55 roku věku , při negativním nálezu interval 10 let

Screeningová kolonoskopie (TOKS+)

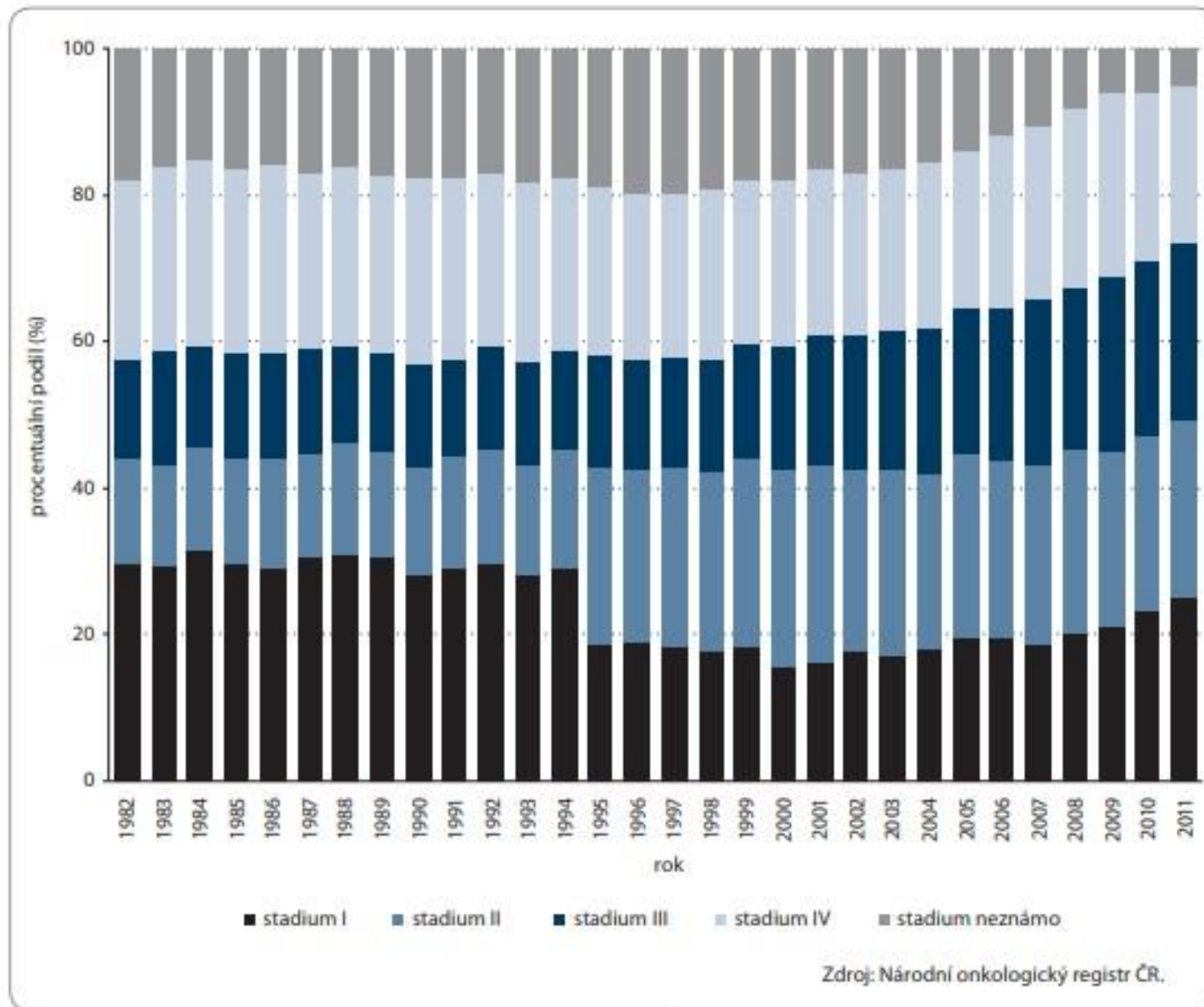


Primární screeningová kolonoskopie



Zdroj: Registr screeningu kolorektálního karcinomu, IBA MU.

Obr. 1. Podíly různých nálezů při screeningové a primární screeningové kolonoskopii (2006–2013).



Obr. 2. Vývoj zastoupení klinických stadií kolorektálního karcinomu v ČR.

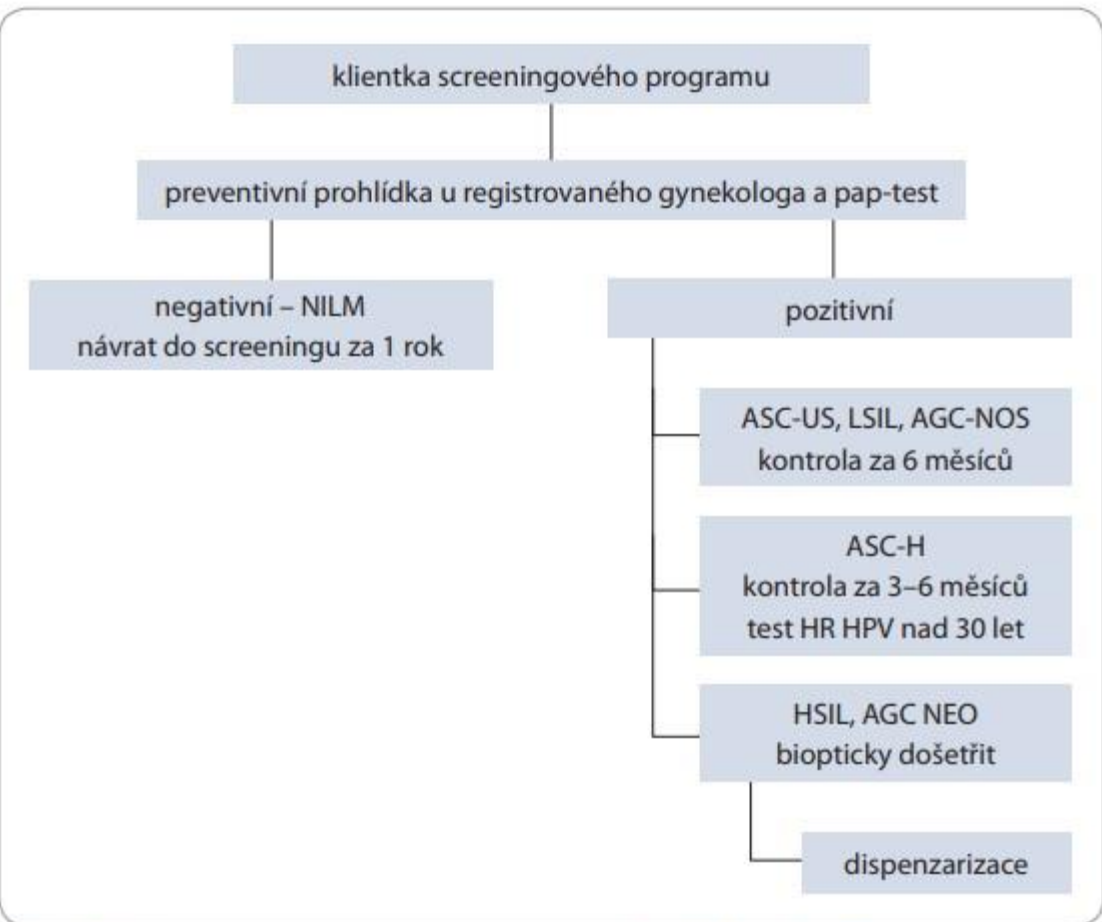
SCREENING NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU / zevních rodidel

Screeningová strategie:

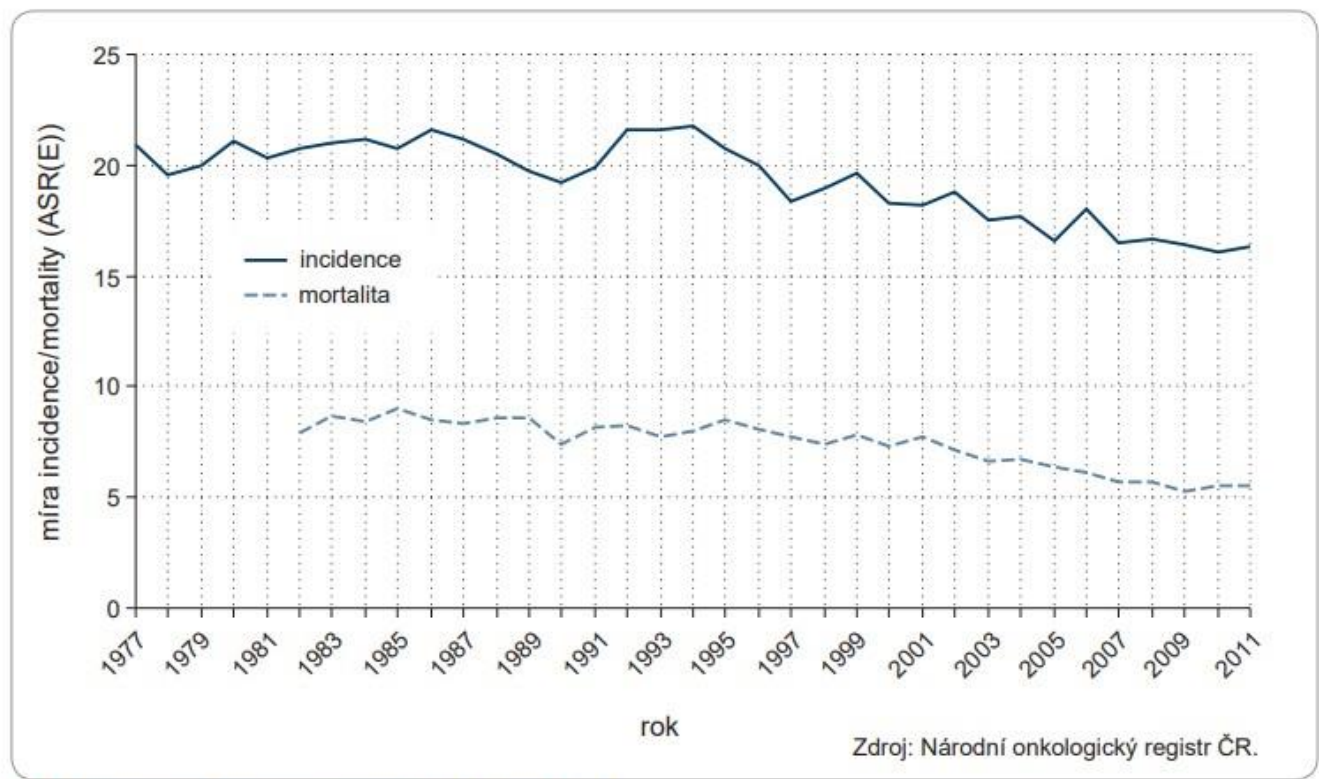
zraková kontrola při kolposkopickém vyšetření

odběr buněčného materiálu k cytologickému vyšetření nebo v případě nutnosti i odběru bioptického materiálu k přesnějšimu histologickému vyšetření

edukace pacienta: bezpečný sex , nestřídání pohlavních partnerů, nekuřáctví a vakcinace proti HPV infekci.



Obr. 1. Schéma procesu screeningu karcinomu hrdla děložního v ČR.



Obr. 2. Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního v ČR.

ASR-E – věkově standardizovaná míra – evropský standard.

Tab. 1. Výskyt závažnějších cytologických nálezů.

Cytologický závěr	Rok			Celkem
	2010	2011	2012	
HSIL	4 116	4 404	3 846	12 366
dlaždicobuněčný karcinom	142	153	126	421
HSIL – nelze vyloučit invazi	226	291	218	735
ostatní maligní nádory	20	16	15	51
adenokarcinom invazivní	63	56	42	161
adenokarcinom <i>in situ</i>	184	299	24	507
atypie žlázových buněk (spíše neoplastické)	329	390	252	971
Celkem	5 080	5 609	4 523	15 212

Nově screening nádorů plic od 1/2022 www.prevenceproplice.cz

časný záchyt rakoviny plic u rizikové populace věku 55-74 let, cílené **CT vyšetření plic**

- kuřáci 20 cigaret denně 20 a více let, , nebo 40 cigaret denně po dobu 10 let
- stopkuřáci – dříve 20 cigaret 20 let, 40 cigaret 10 let

<https://www.linkos.cz/onkologicka-prevence/screening/program-screeningu-karcinomu-plic/>



Screening nádoru prostaty – pilotní projekt Švédsko, jen pro klinicky významné nádory

Screening či spíše sledování pacientů s predispozicí pro nádor pankreatu

Rizikové pacienti s mutací v BRCA genu, s pozitivní rodinnou anamnézou, záněty pankreatu, polypózní syndrom
genetické riziko větší 5 %

Využití endosonografie a MR pankreatu

(liquid biopsy, krevní testy, biomarkery v pankreatické šťávě, změny lipidového spektra)

Biomarker- exozomy Glypikan GPC1+ crExos uvolněné nádorovými buňkami do krve

OBSAH PREVENTIVNÍ PROHLÍDKY U PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

doplnění osobní a rodinné anamnézy se zaměřením na rizikové faktory a profesní rizika (kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, cukrovku, poruchy metabolismu tuků a nádorová onemocnění, výskyt závislostí)

očkování proti tetanu

kompletní fyzikální vyšetření vč. onkologické prevence:

kůže, konečník, varlata, prsa + poučení o samovyšetřování

laboratorní vyšetření plazmatické hladiny tuků, cukru

- raději základního biochemického profilu, včetně jaterního souboru, SEDIMENTACE, moč+sed

stanovení okultního krvácení ve stolici od 50 let věku ve dvouletých intervalech

- **Terciární prevence**

- si klade za cíl **zachytit případný návrat** onkologického onemocnění po primární léčbě v bezpříznakovém období **včas, tedy stále ještě v léčitelné podobě**
- povinnost označit zdravotnické zařízení a lékaře zodpovědné za **dispenzarizaci onkologicky nemocného** po primární léčbě
- povinnost konzultace každého případu návratu choroby v jednu z 18 garantovaných onkologických center, ať je již očekávaný postup jakýkoliv
- poskytovat onkologicky nemocným dispenzarizovaným s jedním typem nádoru **preventivní vyšetření také pro časný záchyt jiných typů nádorů čili sekundární prevenci**
- **Kvarterní prevence**-předcházení komplikacím u pokročilých a neléčitelných stadií nemoci

Programy screeningu zhoubných nádorů v ČR

KARCINOM PLIC
PROGRAM ČASNÉHO ZÁCHYTU



Preventivní vyšetření u praktického lékaře
Samovyšetření prsou u žen a varlat u mužů



Programy Primární Prevence



Kouření, alkohol, drogy
látkové závislosti



On-Off
netolismus



Láska a sex
sexualita

Edukační brožury





Servis a pojištění
Vašeho auta ročně:

10 000,-



Pojištění a údržba
domácnosti ročně:

7 000,-



Prodloužení
Vašeho života:

5 000,-

Preventivní program www.mou.cz



Děkuji za pozornost