

Onkologie

minimum pro praxi

Jiří Tomášek a kol.

Úvod



Onkologie je mimořádně komplexní obor a stejně jako u jiných velkých oborů je velmi obtížné držet krok napříč všemi diagnózami a tématy, kterých se dotýká. Asi lze vsadit na to, že chvilkově dobrý přehled o celé specializaci má naučený atestant z klinické nebo radiační onkologie. Pacienty s konkrétním nádorovým onemocněním má ve své péči ale řada specialistů a každý onkologický pacient má svého praktického lékaře. Právě praktický lékař, podobně jako třeba internista, by měl mít orientační přehled po celé onkologii, měl by být schopen odpovědět na základní dotazy, které klade pacient při zjištění malignity nebo při podezření na ni. Mělo by být jasné, zda jde o nemoc dobře řešitelnou

v rámci okresní nemocnice, nebo bude nutná specializovaná péče komplexního onkologického centra, případně centra intenzivní hematologické péče. Obrovský a dynamický nárůst znalostí o molekulárním podkladu jednotlivých malignit vede k velmi rychlému zavádění nových cílených léků do běžné praxe; jejich indikace je často vázána na dobře provedené vyšetření molekulárních prediktorů.

Kniha je primárně určena lékařům neoncologům, aby se lépe orientovali v onkologických diagnózách a v současných možnostech diagnostiky a léčby. Své kapitoly zde ale naleznou i onkologové – například kapitoly věnované praktickým základům nutriční péče, paliativní péči a psychologické podpoře uveřejněné v obecné části. Lze zde najít i stručný návod, jak dát přiměřenou odpověď pacientovi, jenž se ptá na délku zbývajících života. Zajímavá je kapitola věnovaná informačním zdrojům v onkologii, kde je možné se dozvědět, jak snadno najít informace, které se do naší publikace nevešly.

Bez kapitol o hematologických malignitách by přehled úplný a jsem vděčný onkohematologům, že do naší publikace přispěli.

Věřím, že laskavému čtenáři publikace pomůže aktualizovat znalosti o krásném a dynamickém oboru, jakým onkologie nepochybně je, a že nalezne informace vhodné pro každodenní praxi.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

1 Morfologická klasifikace nádorů

Pavel Fabian

1.1 Výchozí Virchowův koncept histologicko-histogenetické klasifikace nádorů

Virchow rozpoznal, že nádorové buňky jsou modifikovanými fyziologických buňkami, některé vlastnosti mají společné a jinými se zase liší. Z této obecné definice vycházel Virchowův koncept klasifikace nádorů, který dále rozvíjel Borst. Klasifikace všech lidských nádorů vychází z principu přiřazení nádorové tkáně k výchozí zdravé tkáni. Částečně se uplatňuje i klasifikační hledisko ebyrogenetické.

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. Někdy se k nim na podkladě společného původu z embryonálního mezenchymu řadí i následující skupina.
3. **Hematopoetické nádory**, tj. lymfomy, leukemie, 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 melanocytární 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 žlutkového vaku, choriokarcinom).
6. **Smíšené nádory** jsou vytvářely uváděny 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 diferenciálních linií s příslušným morfologickým obrazem. Sem patří například již 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 neoplazii 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).

1.2 WHO klasifikace maligních chorob

Potřeba mezinárodní komunikace o maligních chorobách si vynutila vytvoření mezinárodní klasifikace maligních chorob. Bez ní by nebyly možné epidemiologické studie ani srovnávání výsledků léčby v rámci jednotlivých center v různých zemích.

Proto WHO podporovaná organizací UICC zahájila program tvorby mezinárodních histologických klasifikací. Tak vznikly knihy, kterým se celosvětově říká „modrá knížka“, jmenují se International Histological Classification of Tumors a vycházejí průběžně od roku 1967 v často výrazně pozměněných vydáních podle pokroku ve vědě. První série vyšla mezi lety 1967 až 1981. WHO vždy vydává knihu podle orgánového systému. Pokrok v poznání nádorů je tak rychlý, že v době, kdy se dokončí distribuce tištěné podoby těchto příruček, jsou již zastaralé, a proto se do budoucna plánuje výhradně on-line publikování s průběžnou aktualizací. Číselné kódy používané k jednoznačnému popisu nozologické jednotky jsou pro nádory určeny WHO publikací s názvem *International Classification of Diseases for Oncology*, ve zkratce ICD-O. Vznik nové nozologické jednotky je podmíněn naplněním více 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.

1.3 Rozdělení nádorů podle biologické povahy

Toto dělení je didakticky jednoduché, v praxi mnohdy velmi obtížné až nemožné. Podle chování k hostitelskému organismu dělíme nádory na maligní a benigní. Určení, zda je nádor benigní, či maligní, se provádí podle čtyř hlavních charakteristik: podle diferenciace 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 mohou sloužit nádor z buněk granulózy, feochromocytom či některé hraniční léze melanocytární. Důkazem maligního chování je u nich až vznik metastáz.

1.4 Odhad stupně malignity nádorů

V rámci jedné nádorové jednotky obvykle existuje široké spektrum biologického chování od velmi příznivých po vysoce agresivní. Empiricky je dlouho známo, že stupeň agresivity neoplazie je úměrný morfoloickým změnám. V současnosti jsou vypracovány a ověřeny systémy pro určení stupně malignity (gradingu) na podkladě histologických znaků. Jsou definovány se snahou o maximální jednoduchost, interpersonální reprodukovatelnost, a je tedy možné srovnání povahy nádorů v celosvětovém měřítku. Prognostický význam

2 Zásady odběru materiálu k histologickému, cytologickému a molekulárnímu vyšetření

Pavel Fabian, Zdeněk Rohan

Metody molekulární patologie tradičně zahrnují molekulárně genetickou analýzu nukleových kyselin, zejména DNA (analýza RNA není v rutinní praxi ještě zavedena), ale v širším slova smyslu do této oblasti spadají i rutinně užívané metodiky analýzy proteinů, nejčastěji metodikou imunohistochemie. Molekulárně genetické vyšetření je v současnosti pro některé nádory nezbytnou modalitou k určení definitivní diagnózy, umožní přesnější odhad chování dané malignity a tím se významně podílí na rozhodnutí o (ne) nasazení adjuvantní léčby (tzv. prognostické markery) a v případě pozitivní diagnózy některých solidních maligních nádorů pak umožní zvolit vhodnou modalitu chemoterapie či biologické léčby. V rutinní praxi je v současnosti užívána analýza tzv. prediktivních markerů u karcinomu kolorekta, gastrointestinálního stromálního tumoru, karcinomu prsu, melanomu či adenokarcinomu plic.

Během odběru, manipulace a vlastního zpracování vzorku je řada možností, jak značně ztížit či úplně znemožnit vyhodnocení a interpretaci výsledků. Pro chirurgy a další lékaře zajišťující vlastní odběr a odeslání vzorku do laboratoře je zásadní zaměřit se na optimalizaci procesů předcházejících vlastnímu vyšetření tkání – tzv. preanalytické fáze.

2.1 Vlastní odběr tkáně pro molekulárně genetické vyšetření

Při vlastním odběru je důležitý technický způsob jeho provedení – využití elektrochirurgických metod s sebou nese zvláště u drobných excizi vysoké riziko termického poškození tkáně a tím značné znesnadnění morfologické a molekulárně genetické diagnostiky. Vzhledem k tomu, že diferenciální diagnostika nádorových procesů je často značně svízelná, je výhodné ke každému bioptickému odběru nádorového procesu přistupovat, jako kdyby jeho primárním cílem mělo být právě molekulárně genetické vyšetření.

2.2 Nakládání se vzorkem po odběru

2.2.1 Doba teplé a studené ischemie

Pro zachování kvalitativně i kvantitativně dostačujícího množství DNA (RNA) či proteinů určených k analýze je vedle výše uvedených faktorů z praktického hlediska rovněž důležitá tzv. **doba studené ischemie**, což je doba, která uplyne mezi vlastním resekcčním výkonem a začátkem procesu fixace vzorku. V širším slova smyslu je důležité myslet i na dobu tzv. **teplé ischemie**, která začíná přerušením krevního zásobení oblasti, v níž se nachází inkriminovaná léze, a končí vlastním resekcčním výkonem. Po přerušení krevního zásobení totiž dochází k postupnému odumírání buněk doprovázenému degradací nukleových kyselin a proteinů v buňkách. Jakmile tedy dojde k přerušení cévního zásobení dané oblasti, dochází k postupnému znehodnocování vzorku, jehož kvalitu lze už jenom dále zhoršit. Ve studii analyzující vliv délky studené ischemie při tenkojehlových biopsiích u karcinomu prsu bylo zjištěno, že ke snížení imunoreaktivity rutinně sledovaných hormonálních receptorů došlo již po 2 hodinách v případě estrogenového a po 1 hodině studené ischemie v případě progesteronového receptoru. Rovněž bylo ovlivněno i následné vyšetření HER-2/neu (*c-erbB-2*) metodou FISH. Jedním z mechanismů, kterým lze proces autolýzy zpomalit, je zchlazení vzorku v případech, kde jde o větší tkáňové fragmenty. Zpravidla však tím nejdůležitějším a nejjednodušším pravidlem při odběru by mělo být, že čas pobytu odebraného vzorku mimo vitální tkáň a mimo fixativum by měl být co nejkratší při co nejnižší teplotě.

2.2.2 Fixace vzorku

Základním a velmi dobře ovlivnitelným preanalytickým faktorem je kvalita a doba fixace vzorku. Na ideální fixační činidlo jsou kladeny požadavky, které lze zjednodušit na dva základní: 1. zachování DNA (RNA) a proteinů nutných k molekulárně genetické diagnostice, 2. zachování vlastní morfologie tkáně. V současné době není ideální fixační činidlo, které by dostatečně splňovalo výše uvedené požadavky, rutinně k dispozici.

2.2.2.1 Fixace zmrazením

V případě odběru vzorku určeného pouze k molekulárně genetické analýze se nejčastěji k fixaci tkáně užívá zmrazení. Ke zmrazení vzorku dochází méně často přímo na pracovišti chirurgie, častěji je vzorek odeslán v nativním stavu na pracoviště patologie, kde se provede vlastní zmrazení a krátkodobá či dlouhodobá archivace vzorku následované molekulárně genetickým vyšetřením. Tato metoda s sebou nese výhodu zachování kvalitní DNA (RNA) v dostatečném množství, nicméně je nevyhovující pro spolehlivé morfologické určení charakteru odebrané nádorové tkáně. Proces zmrazení významně narušuje morfologické vztahy tkáně a zároveň neumožňuje plnohodnotné imunohistochemické vyšetření vzorku. Odběr vzorků k zmrazení je přitom neoddelitelný od makroskopického popisu a zpracování nádorových resektátů. Popis velikosti tumoru a jeho vztahu k okolním strukturám, stav a vzdálenost resekcčních okrajů apod. jsou informace zásadního charakteru, k jejichž získání je nezbytné, aby operační preparát byl neporušený. Jelikož tyto informace jsou součástí histopatologického výsledkového protokolu, zodpovědnost za ně nese patolog. Je tedy na něm, aby kombinoval

3 Prediktivní vyšetření solidních nádorů

Aleš Ryška

3.1 Úvod

Diagnostika a nové léčebné metody u některých solidních nádorů velmi názorně ilustrují, jak obrovský skok udělala medicína v posledních 10–15 letech. Pro kvalifikované rozhodování o volbě optimální onkologické léčby je tak na patologa kladeno stále více požadavků. Doby, kdy postačovalo stanovení vlastní diagnózy, grade a TNM stadia, jsou nenávratnou minulostí a součástí vyšetření mnoha různých nádorů je dnes stanovení řady dalších parametrů – morfologických, imunohistochemických i molekulárně genetických, které slouží klinickému lékaři jako prognostické, a zejména prediktivní markery pro indikaci systémové léčby.

Prediktivní diagnostika u maligních nádorů je jednou z nejdynamičtější se rozvíjejících oblastí diagnostiky a slouží ke zpřesňování a lepšímu cílení léčby nádorových onemocnění. Principiálně spočívá prediktivní diagnostika v detekci tzv. prediktivních markerů – znaků v nádorových buňkách, které mohou mít povahu abnormálně exprimovaných či naopak chybějících proteinů, přestaveb genů či bodových mutací.

Tab. 3.1 – Slovníček pojmů

- **imunohistochemie** – metoda umožňující stanovení přítomnosti různých proteinů v histologických tkáňových řezech (či v cytologických nátěrech – imunocytochemie). Může být používána jako kvalitativní (marker je nebo není přítomen – např. c-kit u GIST) nebo kvantitativní (intenzita barvení odpovídá množství detekovaného markeru – např. stanovení hormonálních receptorů ER a PR – či HER2 u karcinomu prsu, Ki67 při hodnocení stupně proliferace aktivity).
- **in situ hybridizace** – metoda detekující signály jednotlivých genů v jádře buněk. Může sloužit k detekci různých typů chromozomálních změn (delece, translokace, inverze u maligních lymfomů, sarkomů měkkých tkání apod.) nebo k vyhodnocení kvantitativních změn (zmnožení, tedy amplifikace – např. u HER2 v karcinomu prsu či žaludku).
- **PCR** – polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction) je metoda sloužící ke zmnožení vybraného úseku DNA. Principem je opakovaná replikace nukleových kyselin pomocí termostabilní polymerázy. Detekce a analýza nasyntetizovaného produktu se standardně provádí buď po skončení PCR reakce (gelová elektroforéza, sekvenace), nebo v průběhu samotné PCR reakce pomocí fluorescenčních barviv (real-time PCR). Metody založené na PCR slouží k detekci mutací DNA, např. mutace RAS u kolorektálního karcinomu, BRAF u maligního melanomu, EGFR u nemalobuněčných karcinomů plic.

Přítomnost prediktivního markeru je přitom jedním ze zcela zásadních faktorů rozhodujících o tom, který typ systémové terapie je pro daného pacienta optimální, tj. s nejlepším nadějí na efekt léčby a současně s minimalizací rizika vzniku nežádoucích účinků.

3.2 Karcinom prsu

Tradiční histopatologická diagnostika karcinomu prsu využívala (a stále využívá) posouzení vzhledu a charakteru růstu nádorových buněk a v histopatologickém závěru na základě zhodnocení těchto parametrů figuruje histologický typ nádoru (duktální, lobulární, mucinózní, tubulární atd.), charakter růstu nádoru (*in situ*, invazivní), histopatologický grade, vztah nádoru k cévám (lymfangiininvaze, invaze krevních cév) a k okolním strukturám (kůže, pectorální svaly). Na základě syntézy těchto údajů je vytvořena „tradiční“ histopatologická diagnóza.

Nicméně pouhé morfologické zhodnocení není schopno poskytnout všechny relevantní informace, které jsou nutné pro volbu optimální léčebné strategie. Z morfologie není možné předpovědět očekávanou odpověď na některé (zejména cílené) typy léčby, jako jsou blokáda hormonální osy či HER-2/neu signální dráhy. Z tohoto důvodu jsou dnes nedílnou součástí histopatologické diagnózy rovněž výsledky vyšetření exprese některých prognostických a prediktivních markerů rozhodujících o biologickém chování nádoru a odpovědi na léčbu – jmenovitě hormonálních receptorů (estrogenových – ER a progesteronových – PR), proteinu HER-2/neu a proliferačního antigenu Ki67.

„Nejstarším“ prediktivním markerem u karcinomu prsu (ale i v patologii solidních nádorů obecně) je průkaz exprese ER a později i PR. Tyto byly v minulosti detekovány pomocí biochemických metod z homogenizované nativní tkáně, ale s nástupem imunohistochemie se zlatým standardem jejich stanovení stalo právě imunohistochemické vyšetření z parafinového materiálu. Jeho výhodou je možnost rutinního provádění (je využita stejná tkáň jako pro běžné histologické vyšetření), nízké náklady, relativně snadné provedení umožňující vyšetřování v široké síti běžných laboratoří patologie a v neposlední řadě také možnost korelace mikroskopického nálezu s výsledkem průkazu exprese receptorů. Na rozdíl od biochemického vyšetření, které bylo závislé na relativním zastoupení nádorových buněk ve tkáni a v případech hypocelulárních nádorů tak mohlo podávat falešně negativní výsledek (a v případech hormonálně negativního karcinomu prorůstajícího do okolní normální žlázy s expresí ER i PR naopak výsledek falešně pozitivní), umožňuje imunohistochemie mikroskopickou verifikaci typu buněk, které hormonální receptory exprimují.

Druhou stranou mince imunohistochemického stanovení exprese ER a PR (toto ale platí i pro všechny další markery) je velká citlivost metody na dodržení podmínek tzv. preanalytické fáze vyšetření – tj. na způsob zacházení s nádorovou tkání před vlastním vyšetřením. Kritickým momentem je zejména optimální způsob fixace. Platí, že tkáň musí být fixována okamžitě po odběru, množství fixativa (takřka ve 100 % případech formalín) musí být dostatečné, aby byla umožněna rychlá difuze až do centra vzorku, délka doby fixace by neměla být kratší než 6 hodin a nepřesáhnout výrazně 24 hodin. Nedodržení těchto vcelku jednoduchých podmínek může mít za následek znehodnocení tkáně, kdy vyšetření prediktivních markerů je následně výrazně omezeno nebo v některých případech dokonce zcela znemožněno.

4 Klinické využití solubilních nádorových markerů

Dalibor Valík, Lenka Zdražilová Dubská

Nádorovým markerem v širším slova smyslu označujeme substanci přítomnou v nádoru, resp. produkovanou a uvolňovanou nádorem nebo hostitelem v odpověď na přítomnost maligního onemocnění. Přítomnost této substance lze využít k diferenciaci nádoru od normální tkáně nebo uvažovat o přítomnosti tumoru na základě analýzy tělních tekutin. Takovou substanci lze pak měřit kvalitativně nebo kvantitativně metodami chemickými, imunologickými anebo metodami molekulární biologie.

Mezi markery produkované tumorem patří **enzymy**, např. laktátdehydrogenáza, neuron specifická enoláza, thymidinkináza, prostatická kyselá fosfatáza, **imunoglobuliny** nebo jejich fragmenty či podjednotky (abnormální imunoglobuliny, tzv. „paraproteiny“), **hormony**, např. lidský choriogonadotropin (hCG), parathormon (PTH), adrenokortikotropní hormon (ACTH), kalcitonin, gastrin, **fragmenty komplexních glykoproteinů**, jejichž epitopy jsou rozpoznávané monoklonálními protilátkami (např. CA19-9, CA15-3, CA 125), **fragmenty cytokeratinů** – tkáňový polypeptidový antigen (TPA), tkáňový specifický polypeptidový antigen (TPS), cytokeratin fragment (CYFRA21-1), **onkofetální antigeny** – alfa-fetoprotein (AFP), karcinoembryonální antigen (CEA), **molekuly receptorové povahy** – estrogenový a progesteronový receptor, HER2. Většina nádorových markerů se stanovuje z odběru krve v séru; některé se stanovují v moči (např. 5-HIAA). Klasické solubilní sérové markery (tab. 4.1) mohou být klinicky informativní:

- pokud jde o screening onemocnění u asymptomatických jedinců (pouze PSA),
- v diferenciální diagnostice u symptomatického pacienta,
- jako prognostické ukazatele choroby,
- jako prediktivní ukazatele úspěšnosti terapie
- k detekci návratu choroby.

Nejčastější použití nádorových markerů je však ve sledování pacienta a určení návratu choroby.

Frekvence vyšetřování pro monitoring terapie se odvíjí od podstaty a léčby daného onkologického onemocnění. Obecně je vhodné vyšetřit hladinu tumorových markerů před chirurgickým výkonem, aby bylo možné posoudit radikality výkonu při měření hladin

Tab. 4.1 – Solubilní nádorové markery vhodné pro monitorování průběhu choroby a účinnosti terapie maligních, případně diagnostiku nehematoonkologických malignit

Nádor – lokalizace		Markery základní	Markery doplňkové	
Žaludek	Karcinom	CA72-4, CEA	CA19-9, AFP	
	Neuroendokrinní	CgA	5-HIAA, gastrin, somatostatin, ACTH	
Jícen	Horní třetina	SCCA	CYFRA 21-1	
	Dolní třetina	CA72-4, CEA		
Pankreas	Karcinom	CA19-9, CEA		
	Neuroendokrinní	Inzulin, NSE	CgA	
Játra	Hepatocelulární karcinom	AFP, CEA		
	Cholangiocelulární	CA19-9		
	Metastázy	CEA		
Tlusté střevo a konečník	Karcinom	CEA, CA19-9	GMT	
	Neuroendokrinní	CgA, 5-HIAA, NSE	hCG	
Mléčná žláza		CA15-3, CEA	HER2 , CYFRA 21-1, TPA/S, TK	
Ovarium	Nemucinózní	CA 125, HE4	TPA/S	
	Mucinózní	CA19-9, CA 72-4, inhibin	CEA	
	Germinativní	AFP, hCG		
Cervix	Epidermoidní	SCCA	CYFRA 21-1, CEA	
	Adenokarcinomy	CEA, CYFRA 21-1		
Corpus uteri		CA 125, CA19-9	HE4	
Vulva		SCCA		
Ledviny		CEA, LD, NSE		
Močový měchýř		TPA/S, CYFRA 21-1		
Prostata		PSA, fPSA	CgA	
Testes	Seminomy	hCG, LD	NSE	
	Neseminomy	hCG, AFP, LD		
Karcinoid		5-HIAA, NSE, CgA		
Štítná žláza	Medulární	CT, CEA	CgA, NSE	
	Diferencovaný	TG		
	Anaplastické	TPA/S		
Melanom		S100beta, NSE	LD, TK	
Plice	SCLC	CEA, NSE, proGRP	CYFRA21-1, CgA	
	NSCLC	Adenokarcinom	CYFRA 21-1, CEA	
		Skvamózní	SCC, CYFRA 21-1	CA15-3, CA 125
		Velkobuněčný nediferencovaný	CYFRA 21-1, CEA	CA15-3
Hlava, krk		SCCA, TPA/S	CYFRA 21-1, CEA,	
CNS	Neuroblastomy	NSE, CgA		
	Gliomy	CEA		
	Astrocytomy	TK		
Kostní metastázy		P1NP, beta-CTX	CgA	

Zkratky: CEA – karcinoembryonální antigen; SCCA – antigen skvamózních buněk, AFP – alfa-fetoprotein, hCG – lidský choriogonadotropin, CYFRA 21-1 – cytokeratin fragment, TPA – tkáňový polypeptidový antigen, TPS – specifický TPA, NSE – neuron-specifická enoláza, PSA – prostatický specifický antigen, fPSA – volný PSA, CT – kalcitonin, TG – thyroglobulin, TK – thymidinkináza, B2M – beta-2-mikroglobulin, LD – laktátdehydrogenáza, GMT – gama-glutamyltransferáza, 5-HIAA – kyselina 5-hydroxyindolová, ACTH – adrenokortikotropin, P1NP – N-terminální propeptid kolagenu typu 1, beta-CTX – C-terminální telopeptid kolagenu typu 1

5 Dědičná nádorová onemocnění

Lenka Foretová

5.1 Úvod

Nádory jsou ve většině případů multifaktoriální onemocnění, jejichž příčinou mohou být různé faktory vnitřního i zevního prostředí. Nejdůležitějším rizikovým faktorem je věk, v jehož důsledku dochází ke zvýšení frekvence nově vzniklých somatických mutací, postupně ke snižování reparačních schopností a ke snadnější kumulaci získaných chyb v DNA. Kumulací mutačních změn v protoonkogenech, tumor supresorových genech i DNA reparačních genech dochází k postupné poruše regulace proliferace, diferenciaci a k selekční růstové výhodě. Kromě přirozeného stárnutí organismu je závažným rizikovým faktorem u velké části pacientů i expozice různým mutačním agens.

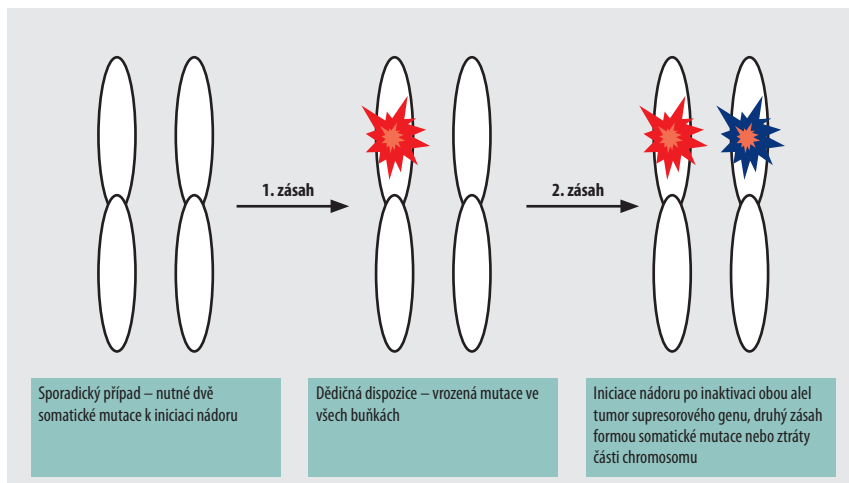
Velká většina nádorů vzniká jako náhodný proces. Pouze asi 5–10 % nádorových onemocnění vzniká na základě vrozené dědičné dispozice. Kvůli zárodečné mutaci přenášené z generace na generaci dochází k významné genetické predispozici k určitým typům nádorových onemocnění.

Testování dědičné etiologie se provádí u pacientů (nebo jejich příbuzných), pokud je klinické podezření na vysoce rizikový syndrom, v rodinách s kumulací určitých typů nádorů, s výskytem nádorů v časném věku a s výskytem vícečetných malignit. Každá rodina může mít svou genetickou příčinu dědičného onemocnění. Pokud je závažná mutace ve vysoce penetrantním genu prokázána, je možné testovat všechny příbuzné v riziku na přítomnost (nosičství) stejné mutace. Díky těmto postupům lze diagnostikovat vysoké riziko u mnoha členů rodiny a využít nejnovější metody nádorové prevence k časně diagnostice nebo předcházení onemocnění.

5.1.1 Vznik dominantně dědičných nádorových syndromů

Je známo více než 200 různých dědičných nádorových syndromů (databáze OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man). Většina z těchto syndromů je dědičná autozomálně dominantně s neúplnou, ale velmi vysokou penetrancí. To znamená, že se vloha dědí bez rozdílu pohlaví, nicméně klinické projevy mohou být různé podle pohlaví. Ne každý nosič rizikové mutace musí onemocnět, ale pravděpodobnost onemocnění je mnohem vyšší, než má ostatní populace.

Podle Knudsonovy dvojzásahové teorie (obr. 5.1) vytváří zděděná zárodečná (germinální) mutace v nádorové supresorovém genu první zásah, který způsobí velkou náchylnost



Obr. 5.1 – Knudsonova teorie dvojího zásahu – vyřazení obou alel tumor supresorového genu z funkce zárodečnou a somatickou mutací

k nádorům. Ke spuštění nádorového bujení stačí u takového člověka jen druhý zásah ve formě somatické mutace, tím dojde k vyřazení obou kopií důležitého genu z funkce a buňka získává selekční výhodu. Somatický zásah může být formou bodové mutace, ztráty velké části genu nebo utlumení činnosti genu změnou metylace.

Ztráta funkce strážných genů (gatekeepers) vede ke vzniku velmi agresivního rizika maligních onemocnění s téměř stoprocentní penetrancí, nádory se často objevují již v dětském věku. Tyto geny mají důležitou funkci při kontrole buněčného cyklu a přímé inhibici buněčného dělení. Jedná se například o geny *TP53* nebo *RBI*, které způsobují dědičný syndrom Liův-Fraumeniho a dědičnou formu retinoblastomu. Většina nádorových syndromů je však způsobena správcovskými geny (caretakers), které zajišťují stabilitu genomu. Při ztrátě obou alel je zvýšené riziko kumulace dalších mutací, zrychlení buněčného cyklu a přechod k malignitě. Onemocnění se u těchto genů objevují spíše v dospělém věku.

Frekvenčně **nejčastějším dědičným syndromem** je hereditární syndrom nádorů prsu a vaječníků a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom neboli Lynchův syndrom. Dědičné mohou být jakékoliv typy nádorových onemocnění, mohou se kumulovat v rodinách, mnohdy v mladém věku. U některých nádorových syndromů genetickou příčinu dosud neznáme.

S rozvojem molekulárně genetických metod se však objevují nové geny, které hrají důležitou roli při vytváření dědičného rizika nádorů. Vysoce rizikové geny většinou zvyšují riziko maligního onemocnění pěti- i vícenásobně ve srovnání s ostatní populací. Středně rizikové geny 2–4násobně a nízké rizikové geny méně než dvojnásobně. Z klinického hlediska je nejdůležitější role vysoce rizikových genů, jejich diagnostika a testování

6 Screeningová vyšetření

*Milana Šachlová, Miroslava Skovajsová,
Vladimír Dvořák, Ondřej Májek*

6.1 Úvod

Pod pojmem screening rozumíme pravidelné preventivní vyšetření obyvatel z dané cílové skupiny, u nichž nepozorujeme žádné příznaky daného onemocnění a kteří ani nemají zvýšené riziko pro jeho vznik. Časná diagnóza bezpříznakového onemocnění umožňuje léčit lokalizované onemocnění, nebo dokonce zabránit vzniku zhoubného nádoru. V ČR jsou v současnosti dostupné 3 screeningové programy, u kterých byl doložen přínos na populační úrovni: screening karcinomu děložního hrdla, prsu a tlustého střeva. Zásadní podmínkou pro úspěšnost programu, tedy snížení incidence a mortality, je ale dostatečná účast populace. Proto byl v roce 2014 odstartován projekt adresného zvaní.

6.2 Kolorektální screening

Národní program screeningu kolorektálního karcinomu byl v ČR zahájen v roce 2000 testováním stolice na okultní krvácení. Pokud je test pozitivní, následuje kolonoskopie. Iniciální metodou vyšetření stolice byl guajakový test. Počátkem roku 2009 došlo k zásadní změně programu zavedením imunochemických testů a primární screeningové kolonoskopie. Test na okultní krvácení vydává praktický lékař nebo gynekolog. Imunochemické testy jsou na trhu kvalitativní (používá je většina lékařů) a kvantitativní. Kvantitativní imunochemická detekce krve ve stolici (Fecal Immunochemical Test – FIT) se stává prioritou, doporučená hodnota tzv. *cut-off*, tedy minimální koncentrace hemoglobinu, aby byl test považován za pozitivní, je 75 ng/ml. Kvantitativní FIT tak umožňuje nastavení hodnoty *cut-off* podle požadované senzitivity a kapacity kolonoskopických center, vyšetření na analyzátorech není zkráceno subjektivním hodnocením, testy umožňují porovnávat výsledky v evropském měřítku, je možné ověřovat externí kontrolou kvalitu analýzy a testy nevyžadují dietní omezení v době odběru.

Screening kolorektálního karcinomu je i nadále určen pro asymptomatické jedince bez rodinné zátěže kolorektálním karcinomem, kterým je od 50 let do 54 let nabídnut 1× ročně test na okultní krvácení. V případě positivity testu je indikována kolonoskopie. V 55 letech byla zavedena možnost volby, a to buď opakovaně vyšetřovat test na okultní krvácení 1× za 2 roky (dvouetapový program), nebo přímo zvolit kolonoskopii (jednoetapový program). Základní výsledky programu screeningu kolorektálního karcinomu jsou uvedeny v tabulce 6.1. Při negativním kolonoskopickém nálezu je další preventivní vyšetření hrazeno zdravotní pojišťovnou za 10 let. Pokud se naleznou a odstraní polypy

Tab. 6.1 – Časový vývoj počtu vyšetřených osob a zachycených kolorektálních neoplazií v programu screeningu kolorektálního karcinomu

Rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Screening TOKS								
Počet osob vyšetřených TOKS	272 658	320 317	352 595	411 831	520 064	524 551	551 883	573 101
Počet osob s výsledkem TOKS+	9 709	10 555	14 628	20 564	31 736	35 067	38 309	42 704
Pozitivita TOKS	3,6 %	3,3 %	4,1 %	5,0 %	6,1 %	6,7 %	6,9 %	7,5 %
Počet osob vyšetřených kolonoskopií*	5 334	5 679	7 458	11 711	18 327	20 132	21 137	21 837
Nález adenomových polypů	1 578	1 635	2 367	3 781	6 234	7 134	7 802	8 660
Podíl při kolonoskopii	29,6 %	28,8 %	31,7 %	32,3 %	34,0 %	35,4 %	36,9 %	39,7 %
Nález karcinomu	335	337	446	599	828	733	778	803
Podíl při kolonoskopii	6,3 %	5,9 %	6,0 %	5,1 %	4,5 %	3,6 %	3,7 %	3,7 %
Screening primární screeningovou kolonoskopií								
Počet osob vyšetřených kolonoskopií				1 362	4 400	4 576	4 495	4 933
Nález adenomových polypů				345	1 076	1 162	1 145	1 348
Podíl při kolonoskopii				25,3 %	24,5 %	25,4 %	25,5 %	27,3 %
Nález karcinomu				24	43	42	35	48
Podíl při kolonoskopii				1,8 %	1,0 %	0,9 %	0,8 %	1,0 %

*Data z Registru screeningu kolorektálního karcinomu, nemusí zcela pokrývat všechny pacienty s pozitivním výsledkem TOKS.

Zdroj dat: Registr screeningu kolorektálního karcinomu, IBA MU, Národní referenční centrum

– prekancerózy, je pacient podle nálezu dispenzarizován. Zvýšené riziko rekurence je při nálezu pokročilého adenomu nebo více než 3 adenomů nebo věku nad 60 let.

V ČR je do screeningu zapojeno přibližně 170 endoskopických pracovišť, center pro screeningovou kolonoskopii, která musela splnit určitá kritéria a jejichž kvalita je průběžně kontrolována. Jejich seznam najdete na webových stránkách www.kolorektum.cz. Výsledky kolonoskopií se zadávají do Registru screeningu kolorektálního karcinomu, který spravuje Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. Podle evropských doporučení se sleduje například pokrytí screeningovým vyšetřením, podíl pozitivních testů na okultní krvácení, záchyt adenomů (ADR – adenoma detection rate) a provedení totální kolonoskopie (cecal intubation rate), stadium nádorů diagnostikovaných ve screeningu, míra komplikací, časový interval mezi pozitivním výsledkem ze stolice a kolonoskopií. Jedno

7 Radioterapie – základní terminologie

Ludmila Hynková, Pavel Šlampa

Radioterapie – využívá ionizující záření k léčbě nádorových a vybraných nenádorových onemocnění. Jako lokální metodu onkologické léčby ji podstupuje více než polovina pacientů s nádory v některé z fází jejich onemocnění.

7.1 Rozdělení podle léčebného záměru

Kurativní (radikální) radioterapie. Snahou je aplikovat maximální dávku záření ke zničení všech nádorových buněk, s přijatelnou mírou závažných komplikací (< 5 %).

Primárně se používá u řady nádorových onemocnění: s ekvivalentními výsledky s chirurgickou léčbou (nádory prostaty, počáteční stadia ORL nádorů, kožní nemelanomové nádory); bez mutilujícího chirurgického výkonu (nádory laryngu, anu, penisu) nebo tam, kde chirurgický výkon není vhodný (lokálně pokročilý karcinom děložního hrdla).

Paliativní radioterapie. Odstraňuje nebo zmírňuje symptomy pokročilého nebo metastatického nádorového onemocnění, nejčastěji bolesti. Zohledňuje komfort pacienta (ozáření v méně frakcích s vyšší dávkou na frakci až jednorázové ozáření, minimum nežádoucích účinků). I když paliativní radioterapií pacienta nevyлéčíme, může být jejím cílem i ovlivnění lokální kontroly onemocnění.

Radioterapie se uplatňuje i v případech akutních stavů; u hrozícího syndromu míšní komprese bez možnosti chirurgické intervence nebo u syndromu horní duté žíly.

Vztah radioterapie k základní léčbě onemocnění, obvykle k léčbě chirurgické:

Předoperační – neoadjuvantní radioterapie má za cíl zmenšení rozsahu nádoru, zlepšení nebo umožnění chirurgického výkonu (např. u lokálně pokročilých nádorů konečníku, jícnu). Operace následuje nejčastěji v odstupu 6–8 týdnů. Ozáření po operaci spočívá v ozáření předpokládané zbytkové mikroskopické choroby – **adjuvantní radioterapie** nebo se jedná o **pooperační ozáření reziduálního nádoru** s radikálním (např. při mikroskopickém reziduu) nebo již s paliativním záměrem. Interval mezi operací a zahájením ozáření je obvykle 4–6 týdnů, ale může být zařazena i v průběhu adjuvantní chemoterapie (např. u nádorů konečníku) nebo až po jejím ukončení (např. u nádoru prsu).

Intraoperační radioterapie (IORT) aplikuje jednorázové vysokou dávku záření přímo do nádoru nebo jeho lůžka v operačním poli. V České republice se jako součást multimodální léčby rutinně nepoužívá.

7.2 Rozdělení podle polohy zdroje záření

Zevní (externí) radioterapie (EBRT) – zdroj záření je mimo tělo ozařovaného pacienta, zpravidla ve vzdálenosti 100 cm.

Brachyterapie (brachyradioterapie, BRT) – zdroj záření je zaveden do těsné blízkosti nebo je v přímém kontaktu s nádorem. Ozařovací vzdálenost je tak velmi malá.

Obě modalitty se používají samostatně nebo se vzájemně kombinují (možnost navýšení dávky).

7.3 Kombinace radioterapie s dalšími léčebnými modalitami

Cílem je zvýšení léčebné odpovědi. Konkomitantní – souběžné podávání různých modalit.

Radioterapie s konkomitantní chemoterapií (chemoradioterapie) – radioterapie se současným podáváním chemoterapie. Zvyšuje se radiosenzitivita nádorových buněk, zároveň se ovlivňuje i případná vzdálená diseminace onemocnění do jiných orgánů. Existuje několik schémat podání chemoterapie (denně, 1× týdně, 1× za 3 týdny). Kombinovaná léčba vykazuje o něco vyšší léčebný účinek, avšak s vyšší toxicitou léčby. Používá se v léčbě mnoha nádorů (např. nádorů ORL oblasti, nádorů děložního hrdla, glioblastomu mozku, GIT nádorů). Může být použita jako samostatná kurativní léčba, neoadjuvantní nebo adjuvantní léčba.

Kombinace s biologickou léčbou (v praxi se používá konkomitantní léčba s cetuximabem u lokálně pokročilých ORL nádorů).

Kombinace s hormonální léčbou se používá u lokálně pokročilých nádorů prostaty.

Hypertermie – zahřívání nádorových tkání pomocí hypertermických souprav (nádorové buňky jsou termosenzitivnější než zdravé). Kombinuje se s ozářením i s chemoterapií. Používá se nejčastěji jako lokální léčba u povrchově uložených, zejména pokročilých nádorů.

7.4 Zdroje záření

Zdroje záření prošly velkým vývojem. Dále je v této kapitole uveden přehled ozařovacích přístrojů dostupných v České republice.

7.4.1 Zevní radioterapie

Lineární urychlovač tvoří univerzální součást radioterapeutických pracovišť. Představuje standardní přístroj pro zevní radioterapii, umožňuje použití obvyklých technik radioterapie a podle vybavení i složitějších stereotaktických technik. Produkuje fotonové (X-záření) a elektronové záření různých energií. V hlavici ozařovače se nachází vícelamelový kolimátor (MLC – multileaf collimator), který se skládá z několika desítek lamel a tvaruje a modifikuje svazek vysokoenergetického fotonového záření. Pacient je ozařován na dálkově ovladatelném polohovatelném stole s plovoucí deskou. K nastavení slouží zaměřovací lasery na stěnách ozařovny. Součástí příslušenství lineárního urychlovače je zobrazovací systém, který umožňuje verifikovat pozici pacienta pomocí dvojrozměrných na sebe kolmých nebo trojrozměrných (CT) snímků. Další součástí může být např. zařízení pro sledování dýchacích pohybů (obr. 7.1).

8 Protinádorová farmakoterapie – základní terminologie

Regina Demlová

8.1 Základní principy protinádorové farmakoterapie

V léčbě nádorových onemocnění se uplatňuje řada postupů, které se také vzájemně kombinují. Pokud je to možné, je nádor chirurgicky odstraněn spolu s částí svého okolí, případně mizními uzlinami. Některé nádory jsou citlivé na ozáření ionizujícím zářením a pacienti pak podstupují radioterapii. V této kapitole se soustředíme na základní principy protinádorové systémové farmakoterapie, kam patří především již dlouhou dobu používaná **cytostatika**, novější farmakoterapeutickou skupinu pak představují **cílená protinádorová léčiva**, jež se často v rámci režimů vzájemně kombinují. U hormonálně dependentních nádorů lze využít **hormonální léčbu**. Další skupina léčiv, která zejména v posledních letech zaznamenává rychlý rozvoj, je protinádorová **imunoterapie**.

8.2 Cytostatika

Cytostatika jsou léčiva, která působí cytotoxicky a mají antiproliferativní účinek, zastavují tedy **dělení buněk**. Cytostatika působí na většinu somatických buněk, jejich účinek se ale projeví především ve tkáních tvořených rychle se dělícími buňkami, což s sebou nese kromě účinku terapeutického také řadu nežádoucích účinků. Cytostatika se podávají nejčastěji parenterálně prostřednictvím bolusové injekce nebo infuze, mohou se podávat i perorálně (např. temozolomid v terapii glioblastomu). Dávka cytostatika se často udává v jednotkách hmotnosti na povrch těla pacienta – v mg/m^2 . Cytostatika se v onkologii používají buď v monoterapii, nebo se navzájem kombinují a podávají se ve specifických režimech. Některé známé režimy uvádí tabulka 8.1. Aplikace cytostatika nejčastěji probíhá v **sériích** po tzv. **cyklech**. Příkladem může být podání oxaliplatinu s 5-fluorouracilem a leukovorinem v terapii karcinomu tlustého střeva v infuzi jednou za 2 týdny. Tímto je jednak pacientovi poskytnuta doba na regeneraci a odeznění nežádoucích účinků, jednak toto podávání v cyklech souvisí s citlivostí nádorových buněk v dané fázi buněčného cyklu. Část nádorových buněk se totiž nachází ve stadiu G_0 (nedělící se buňky), a nejsou tak většinou cytostatik postiženy. V průběhu času ale tato frakce buněk může přejít do aktivního buněčného cyklu a být tak cytostatiky zasažena.

Tab. 8.1 – Příklady některých používaných kombinací cytostatik

Název režimu	Použitá léčiva	Indikace
BEP	bleomycin, etoposid, platinové cytostatikum	Nádory varlat
FOLFIRI	leukovorin, 5-fluorouracil, irinotekan	Kolorektální karcinom
ABVD	doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin	Hodgkinův lymfom
XELOX	kapecitabin, oxaliplatin	Metastatický kolorektální karcinom

8.2.1 Mechanismy účinku cytostatik

Cytostatika interferují s řadou intracelulárních pochodů. **Antimetabolity** zasahují do metabolismu nukleových kyselin, brání biosyntéze jednotlivých nukleotidů. Další velká skupina cytostatik narušuje funkci již hotové nukleové kyseliny. **Alkylační** a **interkalační** cytostatika a platinové deriváty se vážou na dvoušroubovici DNA, kterou tím poškozují, vytvářejí zlomy a brání nasedání replikačních enzymů. **Inhibitory topoizomerázy** brání rozvíjení nadšroubovicového vinutí DNA, což jednak vytváří na DNA zlomy, jednak také brání nasedání replikačních enzymů. Cytostatika mohou rovněž působit až přímo ve fázi mitózy – **rostlinné alkaloidy** způsobují alteraci dělicího vřetenka.

Na základě mechanismu účinku rozdělujeme cytostatika na fázově specifická a nespecifická. Fázově specifická cytostatika působí pouze na buňky v určité fázi buněčného cyklu, např. antimetabolity v S-fázi, ve které dochází k replikaci DNA buňky, nebo rostlinné alkaloidy v M-fázi, ve které dochází ke vzniku dělicího vřetenka. Fázově nespecifická cytostatika působí ve všech fázích buněčného cyklu (např. alkylační látky).

8.2.2 Přehled cytostatik

Antimetabolity

Antimetabolity se někdy také označují jako falešné substráty. Jsou blízké endogenním látkám, ale i mírné odlišnosti v jejich chemické struktuře způsobují, že se nemohou plnohodnotně účastnit chemických reakcí v organismu a tím je buď blokují, nebo vytvářejí biologicky nefunkční produkty reakcí. Biochemickým cílem antimetabolitů je biosyntéza nukleových kyselin. Účinnými se stávají teprve po intracelulární aktivaci, především fosforylaci různými kinázami. Podle struktury rozlišujeme tři podskupiny:

- 1. Antagonisté purinových bází.** Mezi purinová analoga patří **6-merkaptopurin**. Jeho metabolity vzniklé intracelulárně inhibují *de novo* syntézu purinů a vzájemnou konverzi purinových nukleotidů. Klinicky problematická je jeho biotransformace thiopurinmethyltransferázou (TPMT), u které byl prokázán genetický polymorfismus. **Kladribin** je prolečivo, které se na účinnou formu přeměňuje především v lymfatických a hematopoetických buňkách. Na rozdíl od ostatních antimetabolitů působí cytotoxicky i na buňky v klidové fázi a využívá se v terapii leukemií. **Fludarabin** inhibuje enzymy zodpovědné za replikaci DNA (DNA-polymerázu, ligázu, primázu apod.).
- 2. Antagonisté pyrimidinových bází.** Nejvýznamnějším pyrimidinovým analogem je **5-fluorouracil (5-FU)**, jehož mechanismem účinku je inhibice thymidylátsyntetázy

9 Zásady léčby vybraných nežádoucích účinků protinádorové léčby v kostce

Radka Obermannová

Rozsah textu umožňuje výběr několika skupin nežádoucích účinků chemoterapie, ostatní jsou stručně shrnuty v tabulce 9.3. Cílená terapie je v poslední dekádě novou skupinou protinádorové léčby v onkologii. I v rámci molekulárně cílené léčby se však setkáváme s řadou nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky cílené léčby a léčebná opatření shrnuje závěrečná tabulka 9.4.

Nežádoucí účinky léčby cytostatiky

9.1 Myelosuprese

Myelosuprese je nejčastějším důsledkem cytostatické léčby. Délka a hloubka myelosuprese závisí na druhu použitého cytostatika a fázi léčby. Alkylační látky způsobují déletrvající útlum kostní dřeně ve srovnání s antimetabolity (s výjimkou adenosinových analog). Počtem aplikovaných cyklů se vyčerpává rezerva kostní dřeně.

S výrazně sníženou rezervou kostní dřeně je nutno počítat u osob, které již mají za sebou mnoho cyklů chemoterapie (nebo ozáření osového skeletu) a u nichž se zvažuje opětovné zahájení cytostatické léčby. Nejzávažnějším případem myelosuprese je febrilní neutropenie.

Febrilní neutropenie

Febrilní neutropenie (FN) je stav, kdy pacientovi s absolutním počtem neutrofilů v periferní krvi menším než $0,5 \times 10^9$ naměříme jednorázově teplotu nad $38,5^\circ\text{C}$ nebo dvakrát v rozmezí 12 hodin nad $38,0^\circ\text{C}$. Definice existuje více, ale není v nich zásadní rozdíl. Anamnesticky i při fyzikálním vyšetření aktivně zjišťujeme příznaky infekce. Při vyšetření pacienta pátráme po infekci v dutině ústní, nosohltanu, plicích, okolí genitálu, na perineu, v okolí lůžek nehtů, dále zda nejsou příčinou provedená invazivní vyšetření nebo výkony či vstupy katétrů (portu, drumm či PICC katétru, epidurálního katétru, permanentního močového katétru). V přednemocniční fázi provedeme základní fyzikální vyšetření; důležité je změření tlaku k vyloučení hypotenze, dále základní laboratorní vyšetření včetně krevního obrazu s diferenciálním počtem a biochemického vyšetření jaterních a ledvinných funkcí, CRP, vyšetření moči a sedimentu. Podrobnější vyšetření probíhá až v nemocnici

Tab. 9.1 – MASCC skóre – stratifikace rizika FN

Příznaky/stav	Bodové hodnocení
Žádné nebo mírné příznaky nemoci	5
Závažnější příznaky základní nemoci	3
Nepřítomnost hypotenze	5
Nepřítomnost CHOPN	4
Solidní nádor	4
Nepřítomnost předchozí mykotické infekce	4 (pouze u hematologických pacientů)
Pacient ambulantní v době epizody FN	3
Nepřítomnost dehydratace	3
Věk do 60 let	2

(odběr materiálu na kultivaci – hemokultury z žilních vstupů a venepunkcí, moč, ster z krku, ran, okolí žilních vstupů, zobrazovací metody – RTG S+P atd.).

Stanovení závažnosti febrilní neutropenie

Pro ambulantní praxi praktického lékaře je v případě febrilního stavu u pacienta léčeného chemoterapií zásadní stanovení rizik a rozhodnutí, zda může léčba probíhat doma, či je nutnost hospitalizace. Výhodou léčby v domácím prostředí je snížení rizika nozokomiální infekce, pohodlí pacienta a minimální náklady. První podmínkou ambulantní péče o pacienta s FN je velmi dobrá spolupráce pacienta i jeho rodiny. Dále snadná dostupnost nemocnice v případě komplikací a nezávažné komorbidit pacienta. K stratifikaci rizika slouží skórovací systémy. V praxi je často doporučované MASCC skóre (tab. 9.1). Je-li MASCC skóre vyšší než 21, je pravděpodobnost nekomplikovaného průběhu FN.

Terapie febrilní neutropenie

Nejčastějšími grampozitivními patogeny jsou stafylokok koaguláza pozitivní, zlatý stafylokok, viridující streptokoky a enterokok. Z gramnegativních bakterií se jedná o kolidiformní bakterie (*E. coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*) a *Pseudomonas aeruginosa*. Incidence mykotických infekcí je v úvodu FN u solidních nádorů vzácná, bývá komplikující superinfekcí. Z patogenů *Candida species* jako komplikace mukozitidy, dále vysokou morbiditou a mortalitou zatížená infekce *Aspergillus species*. Z virových infekcí je zastoupen herpes simplex, respirační syncytiální virus (RSV), parainfluenza, influenza A a B. Léčba musí pokrýt základní gramnegativní a grampozitivní patogeny. Používají se baktericidní antibiotika. U nekomplikované infekce je rovnocenná perorální i intravenózní antibiotická terapie. Empirická volba se odvíjí od aktuální mikrobiologické situace na pracovišti, celkového stavu a komorbidit pacienta, intenzity chemoterapeutického režimu a předpokládané délky neutropenie. Základním antibiotickým schématem je v případě níže rizikového pacienta:

a) v ambulantním režimu – perorální kombinace ciprofloxacinu (2× 500 mg) a amoxicilin klavulanátu (2× 1 g)

10 Zásady nutriční péče v onkologii

Štěpán Tuček

10.1 Úvod

V posledních letech si význam nutriční péče v medicíně uvědomuje stále více odborníků i laické veřejnosti, v onkologii se stává nedílnou součástí protinádorové léčby. Malnutrici je mnohem snáze předcházet než léčit a některé změny jsou nevratné. 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.

10.2 Historie a současnost

Zmínky o enterální sondové výživě sahají až do starověkého Egypta a Řecka 3500 let zpátky, systematický rozvoj ale zaznamenala enterální výživa až ve 20. století (zavedení postpylorické sondy v roce 1910), rutinní použití a výrobu výživy ve víceméně současné podobě potom po roce 1970.

V posledních letech systematický rozvoj nutriční podpory v ČR vede k lepší dostupnosti této péče pro pacienty. Je více či méně zaveden systém vzdělávání, popsány a požadovány standardy screeningu a nutriční podpory v nemocnicích. V rámci ČR funguje síť nutričních ambulancí, zejména při větších nemocnicích. Tato síť není dostatečná a dostupnost nutriční péče je omezena kapacitou asi na 5 % onkologických pacientů, přičemž nutriční podporu potřebuje mnohem více z nich.

Tab. 10.1 – Stupňovitý systém nutriční podpory (Modrá kniha ČOS, 17. vydání, www.linkos.cz)

Stupeň	Intervence	Zajištění
1	léčba symptomů omezujících příjem stravy (léčba bolesti, deprese, zácpy, anorexie)	lékař onkolog
2	dietní rada (edukace pacienta, výživná strava)	nutriční terapeut (NT) částečně lékař onkolog, tištěné materiály
3	perorální nutriční suplementy (sipping)	lékař držitel licence F016 (úhrada ZP) onkolog nebo NT (úhrada pacientem)
4	umělá klinická výživa (enterální výživa, parenterální výživa)	lékař nutriční specialista (úhrada ZP)



Obr. 10.1 – Kachexie u pacienta s nádorem dutiny ústní. Anamnéza: 15 měsíců multimodální onkologické léčby, zhubnutí o 45 %. Až v tomto stavu odeslán k zavedení gastrostomie. Nenávratná kachexie 14 dnů před smrtí (s laskavým svolením doc. MUDr. Miroslava Tomíšky, CSc.)

V současné době se klinické výživě věnuje i v rámci ČR několik odborných společností – Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče (SKVIMP), v rámci onkologické problematiky pak Pracovní skupina nutriční péče v onkologii (PSNPO) při České onkologické společnosti ČLS JEP (ČOS). Tyto společnosti soustavně pracují na zkvalitňování systému poskytování nutriční péče v ČR, na osvětě a zlepšení dostupnosti odborných informací, na jednání o úhradách přípravků nutriční podpory s platci péče a v mnoha dalších odvětvích.

10.3 Malnutrice – některé mechanismy a pojmy

Malnutrice je **nepoměr příjmu a potřeby energie a živin** nebo **nedostatečnost přívodu** pouze některé ze složek potravy makro- i mikronutrientů.

V onkologii se většinou jedná o kombinaci více faktorů, například nedostatečný příjem energie nebo živin v důsledku postižení gastrointestinálního traktu či poruch, jako je nechutenství, nevolnost, nesnášenlivost některých potravin, dále jsou to poruchy trávení a vstřebávání způsobené chorobou nebo její léčbou, poruchy utilizace substrátů

dané základní chorobou, zvýšená zánětlivá odpověď organismu a zvýšené energetické nároky při obnově tkání poškozených chorobou nebo léčbou.

Jako **chátrání** (angl. wasting) se popisuje hmotnostní úbytek se snížením svalové síly, např. syndrom chátrání u AIDS (wasting syndrom).

Speciálním stavem je **nádorová kachexie**, chátrání organismu způsobené působením nádoru a odpovědí organismu na jeho přítomnost. Dlouhodobě zvýšené zánětlivé působky, zejména cytokiny a jiné mediátory, eventuálně přímé postižení gastrointestinálního traktu nádorovým procesem vedou k nechtěnému váhovému úbytku provázenému **katabolickými pochody rezistentními na zvýšený přívod živin**.

Prosté hladovění je stav čistého nedostatku energie i proteinů vedoucí k **marantické podvýživě**. V takové situaci většinou zprvu nedochází k depleci viscerálních bílkovin a albuminu, nedochází k systémové zánětlivé odpovědi, dochází k úbytku tukové tkáně.

11 Management nádorové bolesti

Ondřej Sláma

11.1 Prevalence nádorové bolesti

Bolest představuje jeden z nejdůležitějších a nejobávanějších projevů nádorového onemocnění. Prevalence bolesti velmi závisí na typu a stupni pokročilosti nádoru. Z rozsáhlých průzkumů (Beuken van Everdingen et al., 2007) vyplývá, že v okamžiku diagnózy trpí významnou bolestí asi jedna třetina nemocných. V průběhu protinádorové léčby udává bolest více než 50 % pacientů. V pokročilých stádiích trpí bolestí asi 70 % a v konečné (terminální) fázi nemoci asi 90 % nemocných. Přibližně 10 % pacientů v dlouhodobé remisi trpí významnou chronickou bolestí v důsledku předchozí onkologické léčby.

11.2 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,
- intenzita bolesti.

Před zahájením léčby a v jejím průběhu je rovněž třeba komplexně zhodnotit osobnost pacienta a jeho způsob zvládání nádorové nemoci a léčby (pacient s vysokou hladinou úzkosti a distresu obvykle udává vyšší intenzitu bolesti) a podle toho stanovíme komplexní léčebný plán.

11.3 Cíle léčby

Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta neomezovala v jeho aktivitách a minimálně ovlivňovala jeho prožívání. S pacientem je třeba průběžně komunikovat, zda bylo tohoto cíle dosaženo.

11.4 Léčba nádorové bolesti

Při léčbě nádorové bolesti kombinujeme modalitu protinádorové („kauzální“) léčby s postupy analgetické farmakoterapie, anestezie, neurochirurgie, rehabilitace a psychologie („symptomatická léčba“).

Protinádorová léčba

V rámci protinádorové léčby mají v klinické praxi největší význam metody chirurgické (např. přímé operační odstranění nádoru nebo stabilizace páteře a dlouhých kostí při patologických frakturách) a radioterapie (např. zevní ozáření bolestivých kostních metastáz nebo aplikace radionuklidů při mnohočetné kostní diseminaci). U chemosenzitivních nádorů (např. malobuněčný nádor plic nebo mnohočetný myelom) je zmenšení nádorové masy po podání systémové léčby obvykle rovněž spojeno s výrazným ústupem bolestivosti.

Symptomatická léčba

Základním pilířem symptomatické léčby nádorové bolesti je farmakoterapie.

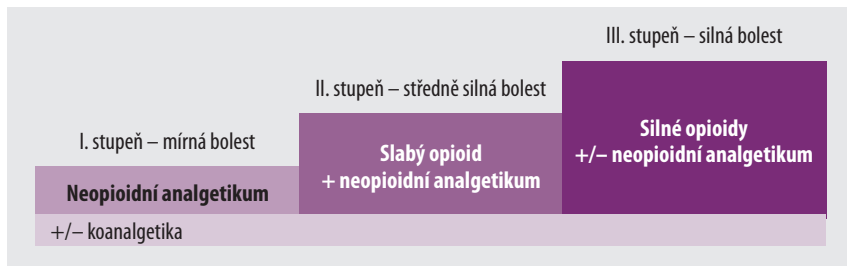
Obecná pravidla farmakoterapie nádorové bolesti:

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti.
2. Analgetika volíme podle intenzity bolesti. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO (obr. 11.1).
3. V léčbě neuropatické a smíšené bolesti zahajujeme léčbu podáváním koanalgetik pro léčbu neuropatické bolesti (antikonzulziva, antidepresiva) v kombinaci s analgetiky (obvykle II. nebo III. stupně).
4. Při trvalé bolesti podáváme analgetika v pravidelných časových intervalech. Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
5. 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.
6. Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
7. Pravidelně hodnotíme výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

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,

Obr. 11.1 – Analgetický žebříček WHO



12 Principy paliativní léčby a péče

Ondřej Sláma

12.1 Definice paliativní péče podle 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,
- vychází z úcty k životu, ale považuje umírání za přirozený proces,
- neurychluje, ale ani uměle neoddaluje smrt,
- systematicky do péče integruje také psychosociální a spirituální rozměr,
- snaží se vytvářet podpůrný systém, který by pacientovi umožnil žít co nejaktivněji až do smrti,
- snaží se vytvářet podpůrný systém pro rodinu v průběhu pacientovy závažné nemoci i v době zármutku a truchlení po jeho smrti,
- využívá týmový interdisciplinární přístup při řešení pacientových mnohostranných potřeb,
- snaží se pozitivně ovlivnit kvalitu života a přitom může také příznivě ovlivňovat průběh základního onemocnění,
- je aplikovatelná již v časných stadiích závažné nemoci, současně s léčebnými modalitami zaměřenými na prodloužení života (např. chemoterapie nebo radioterapie). Důležitou součástí paliativní péče je také diagnostika a léčba komplikací základního onemocnění.

12.2 Principy paliativní péče v onkologii

Významná část pacientů s nádorovými onemocněními je diagnostikována v pokročilém stadiu a záměr protinádorové léčby je od počátku nekurativní („paliativní“). Část pacientů léčených zpočátku s kurativním záměrem časem relabuje a jsou dále také léčeni nekurativně. Komplexní paliativní péče se u této skupiny nemocných týká následujících oblastí:

- správná indikace nekurativní protinádorové léčby,
- efektivní léčba bolesti a dalších symptomů,

- psychosociální a spirituální podpora pacienta a jeho rodiny,
- včasná indikace hospicové péče.

12.3 Indikace nekurativní („paliativní“) protinádorové léčby

Postavení a relativní přínos nekurativní systémové léčby u konkrétního pacienta se samozřejmě velmi liší v závislosti na typu nádoru, předlécenosti a efektu předchozí léčby. Jako diametrálně odlišnou je třeba považovat např. roli první linie paliativní systémové léčby u metastatického nádoru prsu nebo kolorektálního karcinomu a přínos druhé a vyšší linie systémové léčby u nádoru žaludku, slinivky či plic. Indikaci nekurativní systémové protinádorové léčby (chemoterapie a cílené biologické léčby) je třeba zvažovat z následujících hledisek:

- **Vliv léčby na celkovou délku přežití** – O kolik měsíců daná léčba prodlouží celkové přežití ve srovnání s kvalitní paliativní péčí bez protinádorové léčby?
- **Vliv léčby na kvalitu života** – Povede léčba ke zmírnění symptomů nádorové nemoci? Jak velkou zátěž léčba pro pacienta představuje?
- Nezanedbatelnou roli může hrát otázka **finanční nákladnosti pro pacienta** v situaci, kdy léčba není zcela hrazena z veřejného zdravotnictví.

Rozhodování o indikaci nekurativní protinádorové léčby není pouze odborným rozhodnutím lékaře na základě histologického typu, klinického stadia 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 pacientovi jako autonomní bytosti je jeho adekvátní pochopení vlastní situace. Při komunikaci o nekurativní léčbě by proto pacientovi mělo být srozumitelně sděleno, že:

- jeho onemocnění není danou léčbou vyléčitelné,
- systémová léčba mu pravděpodobně získá několik měsíců (zcela 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, dušnost, krvácení),
- systémová léčba může mít závažné nežádoucí účinky, které ale umíme moderní podpůrnou léčbou částečně mírnit.

Teprve takto informovaný pacient může dělat autonomní rozhodnutí, např. podepsat informovaný souhlas s léčbou nebo tuto léčbu informovaně odmítnout.

V případech, 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 nesmírně důležité, aby v této fázi byla pacientovi aktivně nabídnuta a zajištěna komplexní symptomatická paliativní péče.

12.4 Léčba bolesti a dalších tělesných symptomů

Důležitou součástí komplexní paliativní péče je efektivní léčba bolesti a dalších symptomů. Hodnocení a léčbě bolesti je věnována samostatná kapitola (viz kapitola 11).

13 Alternativní medicína v onkologii

Bohuslav Konopásek

13.1 Co nazýváme alternativní medicínou a co k ní patří

Setkáváme se s pojmy, jako je východní či čínská medicína, celostní medicína, alternativní medicína. Medicína je však jen jedna a ta chce pomoci nemocnému, i když často rozdílnými cestami. Ve vyspělých zemích se snaží medicína vycházet ze zásad založených na důkazu (*evidence-based medicine*). V zásadním rozporu stojí postupy, kde zmíněný průkaz zcela chybí. To znamená, že v konkrétním případě může sice přinést prospěch, ale v mnoha dalších situacích je zcela bez efektu, a někdy může dokonce uškodit. Máme-li zaujmout racionální stanovisko k určitému postupu alternativní léčby (doporučit, připustit nebo zcela odmítnout), měli bychom alespoň rámcově znát podstatu. V následujícím textu bychom uvedli některé nejběžnější (podle Klenery):

1. **Nutriční metody** – doporučují nejrůznější dietní opatření, makrobiotiku, hladovky (populární se stala Breusova dieta). Zejména hladovění může být v onkologii velmi nebezpečné. Představa vyhladovění nádoru je iracionální.

2. **Spirituální a psychologické metody** – psychotronika předpokládá možnost transmise psychických impulzů na nemocného. Biotronika – schopnost vysílat „bioenergie“ s léčivými účinky. Předpokladem jsou mimosmyslové kontakty. Údajný přenos se může dít přes fotografii, telefonem, televizí. Jde o oblast magie a okultismu. V onkologii se může dostavit nanejvýše placebo efekt.

3. **Léčba přírodními látkami** – herbalismus, Bachova květinová léčba, doporučení nejrůznějších čajů, léčba kameny. V onkologii lze většinou připustit, i když efekt je opět především placebový.

4. **Léčebné a diagnostické přístroje** – přístroje sestavené inventurními psychopaty „přijímají kosmickou energii, usměrňují a depolarizují“. K velmi přitažlivým patří postupy, které využívají geopatogenní zóny. Pro onkologii je zcela bezcenná.

5. **Manipulační metody** – podstatu tvoří chiropraxe, reflexní léčba, akupunktura. V onkologii mají význam především v léčbě algického syndromu. Protinádorový účinek však nikdy nebyl doložen.

Nejrozšířenějším postupem je použití nejrůznějších medikamentů.

1. **Homeopatie** – nejstarší alternativní léčba. Za jejího zakladatele můžeme považovat Samuela Hahnemanna. Teorie vychází z podobnosti následované dynamizací (důkladné

třepání) a vícestupňovým ředěním. Velmi oblíbený léčebný postup, který nabízí často lékaři. V onkologii nemá prakticky své místo.

2. **Latril (amygdalin)** – alkaloid glykosidové povahy získaný z hořkých mandlí (populární hlavně v USA).

3. **Irisap** – směs saponinů a iritidu.

4. **Ovosan** – přípravek obsahující fosfolipidy a slunečnicový olej (potravinový doplněk).

5. **Avemar** – mikronizovaný extrakt z pšeničných klíčků.

6. **Isador** – extrakt ze jmelí (oblíbený od 20. let minulého století). Jeho popularita nezanikla a dodnes se objevuje v armamentariu nejen léčitelů, ale i lékařů.

7. **Ukrajín, Mumio, Alizivatis, Beresovy kapky, žraločí chrupavka, gulden juka** a mnoho dalších.

Preparátů k léčbě rakoviny je nezměrné množství a neustále se objevují nové a nové. Za zmínku stojí též medikamenty silně podporované komerční reklamou a nabízené též z rukou lékaře (Wobenzym, vysoké dávky vitamínu C). Jde o preparáty, kde doposud chybí jednoznačný průkaz protinádorové efektivity.

13.2 Jaký vztah má alternativní medicína ke klasické onkologické léčbě

Velká přitažlivost nejrozumnějších alternativních postupů nevzniká ani tak vlastní metodou jako spíše sugestibilními schopnostmi jejího nositele (léčitele a někdy i šarlatána). Tabulka 13.1 se snaží o zachycení některých rysů jejich činnosti, které je odlišují.

K některým charakteristikám léčitele

1. Většinou není vzdělaný v lékařském oboru (velmi často má technické sklony, často se setkáváme s inženýrem). Je obdařen nadpřirozenou silou, energií, kterou dokáže přenášet.

2. Je obvykle sugestibilní, je dobrým psychologem a dokáže velmi dobře tyto vlastnosti využívat.

Tab. 13.1 – Rozdíly mezi činností lékaře a léčitele

Lékař	Léčitel
• chce pomoci • vystudoval medicínský obor • jen někdy dobrý psycholog • odstup • v lékařském prostředí • má nedostatek času • hovoří často nesrozumitelně • evidence-based medicine • dokumentuje • slibuje vyléčení pouze omezeně • léčbu řídí autoritativně • je zodpovědný	• chce pomoci • je obdařen „silou, energií“ apod. • sugestibilní • familiární • v domáckém prostředí • má dostatek času • hovoří srozumitelně • argumentuje jednotlivými případy • nedokumentuje • slibuje vyléčení • vtahuje do léčby • není nikomu zodpovědný

14 Psychologická podpora – sdělování diagnózy a prognózy

Marta Romaňáková, Veronika Šutorová, Lucie Kryšková

14.1 Úvod

Termín, jímž by se dala pojmenovat zcela zásadní oblast, jakou je sdělování závažných diagnóz pacientům, by byl: umění. Obvykle se budoucí lékaři a sestry či jiní zdravotníci setkají s podobnými tématy na několika málo hodinách psychologie v rámci vzdělání na vysoké (střední) škole, následně se dostávají do praxe a v ní se postaví tváří v tvář reálnému pacientovi, v tom nejtěžším období jeho života, nezřídka na konci jejich životní cesty. Tlak, který je na zdravotníky kladen v této oblasti, je enormní. Nikdo je nemůže naučit a zprostředkovat jim návod – postup, který by je osvobodil od ochromujících pocitů, ať už uvědomovaných, či nikoliv – daných tématem – onkologická diagnóza či prognóza. Jejich sdělení ale nepochybně ovlivní nemocného, pomáhá mu nebo ho blokuje v adaptaci na nemoc. Obecně jsou zdravotníci informováni o nutnosti být k pacientům chápaví a empatičtí, ale taky jasní a určující. Ve snaze zorientovat se jim nabízejí kurzy antirepresivního a podpůrného chování či komunikačních dovedností a asertivity. Sdělování diagnózy onkologické nemoci je obtížné v několika rovinách: lékařské, psychologické, existenciální, osobní atd. Je komplikováno procesem rozpoznávání nemoci – tedy dobou výrazné nejistoty, které je nemocný vystaven před sdělením diagnózy a kdy přichází do kontaktu se zdravotnickým prostředím. Lékař přináší „špatné zprávy“, z nichž pacienti předem, ve své osobní historii, mívají strach a onemocnění vnímají tragicky. Přijetí informace záleží nejen na příjemci, ale také, a to zásadně, na způsobu, jakým bude informace sdělena.

Na straně lékařů se setkáváme se snahou tématu se vyhnout, ale taky otevřenému a přímému sdělování, nebo s postojem, který hraničí s jakousi tvrdou přímočarostí, až nekompromisností, která s citlivým přístupem nemá nic společného. Prožívání pacienta v tomto období je definované významným napětím, nejistotou, pocity ohrožení a chaosu.

Porozumění diagnóze pacientem je závislé na vzájemném vztahu pacienta a lékaře, navázání komunikace a faktorů (na straně lékaře), jakými jsou schopnost lékaře hovořit laicky o nemoci, umění osobního přístupu a schopnosti empatie, vhodného managementu setkání s pacientem, dostatku času na nemocného, porozumění nemocnému atd.

Na straně pacienta je porozumění diagnóze závislé na individuální (rozumové) kapacitě porozumět sdělovanému, osobnostních charakteristikách, jakými jsou např. nezdolnost (houževnatost), angažovanost a vlastní odpovědnost, schopnost adaptace a zpracování zátěže, vnímaná osobnostní zdatnost (self-efficacy), životní historie pacienta, jeho zkušenosti „s medicínou i nemocí“, ale taky důvěra k lékaři, umění otevřené komunikace, asertivní postoj. Významnou roli zde hraje taky zázemí a opora pacienta – rodina, přátelé, mikrosociální prostředí (prostředí nemocnice či pracovního zázemí apod.).

Neporozumění (resp. nedorozumění) lékaře a pacienta ve sdělení diagnózy se liší humanistickým *versus* medicínským postojem k nemoci. Často pozorujeme odlišné vnímání jednotlivých situací obou zúčastněných.

V konečné fázi psychicky zatěžuje důsledek sdělení jak pacienta, tak i zdravotníka, který nepředvídá reakci pacienta, není mu tedy známé, jak sdělení přijme. Obvykle se lékař drží informací týkajících se zdravotního stavu v tom smyslu, že pacient má na tyto informace právo, avšak jejich rozsah není stanoven ani v dokumentu Práva pacientů z roku 1992. V poslední době se prosazuje názor, že pacientům je třeba sdělit „plnou pravdu“.

Vzhledem k jednotlivým fázím kdy se pacienti vyrovnávají se sdělenou diagnózou závažného onemocnění (tab. 14.1), je zřejmé, že je poškozující pacientovi sdělit onu pravdu kdykoliv. Nebo jinak, je to možné, ale je potřeba si uvědomit, jakou reakci na straně pacienta můžeme očekávat a jaké důsledky to může přinést. Je vhodné znát svůj (lékařský) motiv při sdělení. Zda se jedná o „povinnost“ obeznámit člověka s diagnózou, nebo jsme připraveni se angažovat v pomoci pacientovi s utrpením. Pokud lékař nabízí pomoc, pak tato pomoc bude užitečná, prostřednictvím pojmenování (definice) reálné naděje a tím pacientovi umožní smysluplný život i v době nemoci. Můžeme vycházet z toho, že sami cítíme potřebu znát informace o svém zdravotním stavu. Otázkou tedy asi není

Tab. 14.1 – Americká lékařka Elizabeth Kubler-Rossová (1992) objasnila základní fáze psychického prožívání po sdělení život ohrožující diagnózy

Fáze	Projev	Co s tím
NEGACE Šok, popření	„Ne, já ne, pro mne to neplatí. To není možné.“ „To je určité omyl.“ „Zaměnili výsledky.“	Navázat kontakt, získat důvěru, která dovolí, že pacient přijde tzv. podruhé.
AGRESE Hněv, vzpoura	„Proč zrovna já?“ „Či je to vina?“ „Vždyť mi nic nebylo.“ Zlost na zdravotníky, zlost na zdravé lidi. Vycítá nespravedlnost atd.	Dovolit odreagování, nepohoršovat se.
SMLOUVÁNÍ Vyjednávání	Hledání zázračných léků, léčitelů a diet, pověr. Ochoten zaplatit cokoliv. Činí velké sliby.	Maximální trpělivost, setrvání v akceptaci pacienta, ale pozor na podvodníky (je potřeba s pacientem o nich mluvit).
DEPRESE Smutek	Smutek z utrpené ztráty. Smutek z hrozící ztráty. Strach z účtování. Strach o zajištění rodiny.	Trpělivě naslouchat, podpořit urovnání vztahů a hledání řešení (zajištění rodiny atd.).
SMÍŘENÍ Souhlas	Vyrovnaní, pokora, skončil boj, je čas loučení. „Dokonáno jest.“ „Do tvých rukou...“	Mlčenlivá lidská přítomnost, držet za ruku, utřít slzu. Pozor – rodina možná potřebuje pomoc víc než pacient!

15 Jak informovat pacienta o vlivu paliativní protinádorové léčby na délku celkového přežití

Jiří Tomášek

Každý pacient léčený paliativní protinádorovou léčbou by měl být přiměřeně informován o reálném cíli této terapie. Měl by vědět, zda je reálná šance na dlouhodobou kontrolu nemoci řádově v letech nebo v mnoha měsících, nebo zda paliativní chemoterapie dokáže prodloužit život pravděpodobně jen o týdny nebo několik málo měsíců proti léčbě podpůrné. Každé rozhodnutí o paliativní léčbě by mělo být společnou volbou lékaře a pacienta. Aby se pacient mohl svobodně rozhodovat, musí být lékař schopen mu dát informaci tak, aby jí pacient porozuměl.

Je nutné si uvědomit, že většina nemocných přesně nerozumí odborné terminologii, kterou obvykle hovoříme o rozsahu, dynamice a prognóze onemocnění (medián, průměr, regrese, progrese, stabilizace...). Z výsledků studií zaměřených na informovanost pacienta o prognóze vyplývá, že velké procento nemocných nezná rozsah nádorové nemoci, nedokáže určit cíl vlastní léčby a výrazně nadhodnocuje pravděpodobnou délku přežití. Pacient, který vidí svůj stav a prognózu nepřiměřeně optimisticky, může volit řešení, které není optimální a které může jeho vlastní zájem poškozovat. Nejběžnějším příkladem je rozhodování o x-té linii protinádorové léčby, kde je malá reálná šance na dlouhodobější stabilizaci nemoci.

Hlavní zásady pro podání realistické informace pacientovi o plánované paliativní protinádorové léčbě:

- Potlačit paternalismus a umožnit pacientovi samostatné rozhodnutí. V českém prostředí ale nelze u většiny nemocných doporučit kompletní tvrdou informaci o prognóze hned během prvního setkání s pacientem.
- Opakovaně během hovoru zjišťovat, jakou formu informovanosti si pacient přeje. Pacientů, kteří si o prognóze nepřejí vědět nic, je minimum. Pokud se pacient zeptá na prognózu, musí od lékaře dostat informaci, není možné toto téma zamluvit. Pacienta často stojí úsilí tento dotaz položit. Je nutné odpovědět i na nepřímou položenou otázku o prognóze. Zvolit i podle přání pacienta formu sdělení (čísla, grafy, popis).

16 Statistika v onkologii – přehled vybraných metod a terminologie

Ladislav Dušek, Ondřej Májek, Tomáš Pavlík

16.1 Úvod – specifika statistické analýzy onkologických dat

Vzhledem k omezenému rozsahu nemůže tato kapitola přinést vyčerpávající přehled všech statistických metod a pojmů. Text jsme tedy zaměřili na vybrané oblasti analýzy dat, které v současnosti vykazují zajímavý pokrok a vzájemně se stimulují s vývojem samotné klinické vědy. Úvodem zdůrazníme, že metody využitelné pro onkologická data se nijak neliší od metod používaných pro medicínská data obecně. V onkologii, tak jako v jiných oblastech medicíny, odhadujeme různé statistiky doplněné intervaly spolehlivosti či jinými ukazateli variability anebo provádíme statistické testy platnosti nejrůznějších hypotéz. Přesto ale onkologická onemocnění ze své podstaty nabízejí určitá specifika, která ovlivňují zpracování dat a představují výzkumnou výzvu pro současnou aplikovanou matematiku a biostatistiku. Z tohoto hlediska jsou důležitá zejména následující fakta:

- **Odlišný etiologický původ i vývoj různých diagnostických skupin zhoubných nádorů.** Tato různorodost determinuje spektrum hodnocených parametrů a omezuje univerzální řešení analýz. V onkologii se tak můžeme setkat prakticky se všemi typy statistických metod.
- **Různorodost nádorových onemocnění se projevuje i epidemiologicky;** najdeme zde vzácné i četné diagnózy, které navíc postihují různé věkové skupiny populace. Predikce populační zátěže tak představuje velmi náročný statistický úkol.
- **Význam diagnostiky a určení rizikivosti nádorového onemocnění.** V onkologii hraje velkou roli správné rozlišení prognostických a prediktivních faktorů dané nemoci. Narůstající počet známých faktorů, které je nutné respektovat při hodnocení léčby, zvyšuje význam složitějších statistických metod a komplikuje klasické srovnávací studie.
- **Reálný nástup personalizované medicíny** snižuje význam zastřešujících diagnostických skupin. V rámci jedné diagnózy může existovat několik např. molekulárně definovaných skupin s rozdílnou léčbou a prognózou vývoje nemoci. Tato „molekularizace“ moderní onkologie zvyšuje význam metod individualizujících statistické predikce.

- **Různorodost cílů terapie daná pokročilostí nemoci a stavem pacienta.** Cíle terapie se liší mezi stavy kurabilními a inkurabilními. S tím koresponduje i velmi široké spektrum metod využívaných pro hodnocení cílových stavů; od krátkodobé léčebné odpovědi, přes analýzu přežití až po kvantifikaci různých skóre kvality života.
- **Objektivně omezené možnosti léčby.** V onkologii je v rámci každé diagnostické skupiny známa hranice (daná pokročilostí nemoci nebo rizikovými faktory), kde účinnost léčby klesá a nelze očekávat úplné vyléčení pacienta.
- **Toxicita a vedlejší účinky protinádorové terapie** mohou být samy příčinou komplikací a zdravotních intervencí. Bezpečnost léčby je častým předmětem analýz, který nelze oddělit od sledování účinnosti protinádorové terapie.
- **Chronická podstata většiny nádorových onemocnění vynucující dlouhodobé sledování pacienta.** Krátkodobé a dlouhodobé výsledky léčby nemusí vzájemně korelovat. Tento fakt komplikuje plány klinických studií a posiluje význam dlouhodobých klinických dat.
- **Integrující charakter ukazatelů kvality.** Informační hodnota dlouhodobých ukazatelů je snížena tím, že se do nich promítají různé vlivy, které již s terapií nesouvisí (např. při hodnocení celkového přežití). U méně rizikových diagnóz a stavů s dobrou prognózou jsou tyto parametry obtížně interpretovatelné ve vztahu k léčbě nemoci a mohou být i zavádějící.

16.2 Zdroje dat pro statistická hodnocení v klinické praxi

Zhoubné nádory v drtivé většině představují chronická onemocnění, kde musíme počítat s rizikovým vývojem v čase. Komplexnosti onemocnění pak musí odpovídat i struktura dat, která jej mají popsat. Koncepční model takového systému by měl zahrnovat tři dimenze:

1. **Riziková a diagnostická typologie nemoci,** především jeho pokročilost, předurčující dosažitelné výsledky. Příkladem těchto dat může být klinické stadium onemocnění, které má pro hodnocení léčby často větší význam než diagnóza sama. Nastupující éra personalizované medicíny přináší v tomto směru doslova revoluci a diagnostika nádoru dnes může zahrnovat i rozsáhlá cytologická, genetická nebo molekulárně biologická data.
2. **Longitudinální data o vývoji onemocnění.** Návrat primárního onkologického onemocnění ve formě relapsu anebo progresu zásadně mění prognózu onemocnění. Dlouhodobá až doživotní dispenzarizace onkologického pacienta je významná také z toho důvodu, že hrozí výskyt dalších primárních malignit, ve stejné nebo jiné lokalizaci.
3. **Data o léčebných nákladech,** adekvátně strukturovaná. To znamená rozlišení modalit protinádorové terapie, podpůrné péče a řešení komplikací či toxicity.

Výše popsaná multidimenzionální data samozřejmě nemůže zajistit jediný informační systém. Pro komplexní hodnocení v klinické praxi potřebujeme propojit následující datové zdroje:

1. **Diagnostická data a markery.** Tyto záznamy jsou v běžném provozu zdravotnických zařízení většinou dostupné v plně parametrické a standardizované podobě.

17 Jak a kde hledat zdroje informací v onkologii

Jana Halámková, Jiří Kratochvíl

Společně s rozvojem digitálních technologií a větší dostupností elektronických dat širší populaci dochází i ke změnám ve vyhledávání informačních zdrojů. Tištěné publikace jsou sice stále důležitým zdrojem informací, avšak elektronické informační zdroje (EIZ) nabývají na stále větším významu. Jedná se o zdroje informací, které jsou uchovávány v elektronické podobě a jsou dostupné prostřednictvím počítačových sítí či jiných technologií distribuce digitálních dat (např. CD-ROM, DVD aj.). Zdroje mohou být primární (původní publikace), sekundární (zdroje informující o existenci původních publikací, např. katalog knihovny) či terciární (zdroje informující o existenci zdrojů sekundárních, např. stránka s odkazy na EIZ).

Výhody elektronických informačních zdrojů, zvláště těch on-line:

- snadný a rychlý přístup k informacím,
- možnost zpřístupnění informací pro více uživatelů současně,
- jsou snadno přenositelné,
- lze je aktualizovat,
- obvykle cenově výhodnější než tištěné informační zdroje.

EIZ jsme povinni užívat v souladu s tzv. autorským zákonem č. 121/2000 Sb. a smluvními licenčními podmínkami poskytovatele příslušného zdroje. Znamená to využívat EIZ za účelem přístupu k informacím pro osobní nebo studijní/výzkumnou potřebu bez jejich poskytování dalším osobám, je zakázáno hromadné stahování dat a jejich ukládání ve sdílených účtech na počítači apod.

17.1 Věrohodnost informačních zdrojů

Běžné internetové vyhledávače mohou nalézt řadu textů obsahujících mnohdy neobjektivní, případně zavádějící informace. Pro vyhledání a identifikaci kvalitního zdroje odborných informací lze učinit následující:

- vyhledávat vhodným vyhledávačem, jakým je např. Google Scholar, Medline PubMed apod.,
- zjistit cíle vydavatele a správce stránky, zdali jsou komerční, osobní, neziskové atd.,
- věnovat pozornost aktuálnosti stránky, neobsahuje-li zastaralé informace,
- identifikovat doménu nejvyššího řádu ve webové adrese, kdy například doménu .gov využívají pouze vládní instituce USA, .edu vzdělávací instituce v USA a ac.in nebo ac.uk akademické instituce britského Commonwealthu, zatímco domény .cz, .sk, .com

či .org mohou být registrovány kýmkoliv a je potřeba kvalitu na nich zveřejněných zdrojů posuzovat pozorněji,

- identifikovat autora textu (fyzická nebo právnická osoba), je-li v příslušné oblasti dostatečně renomovaným a erudovaným,
- ověřit možnost verifikace v textu uvedených zjištění, tj. je-li v něm uvedený výzkum popsán, aby jej bylo možno rekonstruovat, a jsou-li převzaté informace řádně citovány.

17.2 Typy EIZ a přístup k nim

Pro vyhledávání v EIZ je nezbytný počítač, v případě on-line EIZ i připojení k internetu. V EIZ bývají plné texty obvykle zpřístupňovány ve formátu HTML či PDF, přičemž jejich obsah odpovídá typu databáze:

- **bibliografické** – obsahují bibliografické záznamy publikací bez jejich plných textů (např. Medvik),
- **citační** – obsahují bibliografické záznamy publikací včetně údajů o jejich citovanosti (Web of Science a Scopus),
- **plnotextové** – obsahují bibliografické záznamy publikací včetně jejich plných textů,
- **encyklopedické** – obsahují výklady pojmů (slovníkové databáze),
- **faktografické** – obsahují konkrétní fakta, tabulky, chemické vzorce, čísla, statistiky atd. (např. Knovel).

Možnosti využití těchto databází uživateli se liší od typů přístupu k nim:

- **placené** – přístup k plným textům či dokonce do vlastní databáze je zpoplatněn a poplatek hradí buď samotný uživatel, nebo instituce, v níž působí. Pro vlastní vstup do databáze je nutné používat počítač s adresou IP (internetový protokol) uživatele instituce nebo provést konfiguraci tzv. vzdáleného přístupu vyžadujícího uživatele institucionální přihlašovací údaje,
- **zdarma** – přístup k obsahu databáze podle jejího typu není zpoplatněn (např. Medvik, Directory of Open Access Journal apod.),
- **zkušební** – k obsahu databáze je dočasně přístup bez poplatku; obvykle se jedná o situaci, kdy distributor instituci nabízí svou databázi a umožňuje zkušebním přístupem ověřit zájem o ni mezi uživateli.

17.3 Vyhledávání v on-line EIZ

Vyhledáváme pomocí klíčových slov, přičemž v téměř každé databázi lze navíc specifikovat typ hledaných dokumentů, období jejich vydání, jejich jazyk apod. Při tvorbě vyhledávacího (rešeršního) dotazu je třeba klíčová slova upravit a spojit pomocí následujících operátorů.

Wildcards – zástupné/rozšiřovací/maskovací znaky

Pojmem wildcards se označují znaky umožňující v hledaném výrazu nahradit jeden nebo více znaků kvůli vyhledávání více variant konkrétního slova:

* – nahrazuje 0 až libovolný počet znaků na různých místech ve slově, přičemž symbol lze ve slově použít pouze jednou a musí být spojen minimálně se třemi znaky (např. *rehabilit** hledá slova *rehabilitace*, *rehabilitovat*, *rehabilitační*, *rehabilitation*, *rehabilitated* atd.),

? – nahrazuje pouze jeden znak (*Ga?er* hledá slovo *Gajer* i *Gayer*).

18 Nádory CNS

Radek Lakomý, Tomáš Kazda

Nádory centrálního nervového systému (CNS) představují heterogenní skupinu neoplazií. Podle místa vzniku se dělí na nádory primární, vznikající z mozkové tkáně nebo okolních struktur, a na nádory sekundární. Sekundární nádory (mozkové metastázy) mají původ mimo CNS a jsou až 10× častější. Podle anatomické lokalizace dělíme mozkové nádory na supratentoriální (80–85 %), infratentoriální (15–20 %) a nádory v mozkovém kmeni (2–5 %). Ačkoliv primární nádory mozku obecně nemetastazují, mohou se některé histologické typy šířit likvorovými cestami (meduloblastomy, ependymomy, lymfomy, germinální nádory). Výjimečně dochází k hematogenní diseminaci (např. meduloblastomy). Dětské nádory se svým biologickým chováním, citlivostí k léčbě a prognózou liší od nádorů u dospělých.

18.1 Epidemiologie

Primární nádory CNS představují jen asi 2 % ze všech nádorů. Incidence v ČR v roce 2011 byla 7,66/100 000 obyvatel s lehkou převahou u mužů; mortalita 6,21/100 000 obyvatel. Incidence má 2 vrcholy, jeden u dětí do 5 let a pak po 6. dekádě. Většina dětských nádorů vzniká v zadní jámě lební, v úzkém vztahu k mozkovému kmeni. U dospělých naopak dominuje lokalizace supratentoriální, v obou hemisférách.

18.2 Etiologie

Etiologie primárních mozkových nádorů je pravděpodobně multifaktoriální. Za jasně prokázaný vyvolávající faktor je považováno ionizující záření a dlouhodobá imunosuprese (infekce HIV, imunosupresivní léčba). Ostatní potenciální etiologické faktory nebyly studiemi jasně potvrzeny (úrazy hlavy, kouření, elektromagnetické pole – používání mobilních telefonů, aromatické uhlovodíky a další). U přibližně 5 % pacientů můžeme pozorovat familiární výskyt mozkových nádorů. Zhruba v 1 % případů vznikají tyto nádory v rámci známých genetických syndromů (např. Liův-Fraumeniho syndrom, Turcotův syndrom, neurofibromatóza typu 1).

18.3 Histopatologická klasifikace

U nádorů mozku se nepoužívá tradiční TNM klasifikace. V současnosti se všeobecně akceptuje WHO klasifikace z roku 2007 umožňující lepší odhad prognózy onemocnění. Zohledňuje jak tkáňový původ, tak i diferenciaci nádoru (tzv. grading). WHO klasifikace dělí nádory CNS 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 pocházejí z neuroektodermu – podpůrné mozkové tkáně (neuroglie) a nazýváme je gliomy (asi 50 %). Méně často mají původ v mezodermu, který dává základ mozkovým obalům (nejčastější jsou meningeomy).

18.4 Klinický obraz

Klinické projevy mozkových nádorů souvisí s jejich lokalizací, velikostí a biologickým chováním. Časté jsou ložiskové příznaky (iritační a zánikové). Při supratentoriální lokalizaci je nejčastější senzo-motorický deficit, poruchy řeči, kognitivních funkcí a epileptické záchvaty (časté u pomaleji rostoucích *low grade* gliomů). Infratentoriální nádory jsou doprovázeny mozečkovou a kmenovou symptomatologií s parézami hlavových nervů. U pokročilejších nádorových procesů při vzestupu nitrolebního tlaku může dojít k rozvoji syndromu nitrolební hypertenze – bolesti hlavy, zvracení, změna psychiky, hypoventilace, somnolence, případně až porucha vědomí a úmrtí (temporální, okcipitální konus).

18.5 Diagnostické metody

Základní zobrazovací metodou je magnetická rezonance (MR) a její modality (difúzní MR, spektrální MR, perfúzní MR, funkční MR). V porovnání s CT vyšetřením poskytne lepší zobrazení mozkových struktur a je nezbytná jak při rozhodování o operabilitě nádorového procesu, tak při následné léčbě a sledování. Pozitronová emisní tomografie (PET) poskytuje informace o metabolické aktivitě v ložisku a tím může být užitečná při diferenciální diagnostice – odlišení mozkového nádoru od jiných procesů (např. post-radiační nekróza). K dalším diagnostickým metodám patří vyšetření očního pozadí, elektroencefalografie (EEG), histologické vyšetření nádoru, cytologické vyšetření likvoru, molekulárně genetické vyšetření a další.

18.6 Terapie

Strategie léčby závisí na biologickém charakteru nádoru, na jeho velikosti, lokalizaci v mozku, věku a celkovém stavu pacienta. Mezi základní možnosti terapie nádorů mozku patří chirurgická resekce, radioterapie a chemoterapie. Probíhají klinické studie s imunitními terapiemi, genovou terapií a cílenou léčbou. Léčba nádorů mozku vyžaduje multioborovou spolupráci.

Chirurgie

Radikální chirurgická resekce bez poškození funkčně důležitých struktur je základním cílem neurochirurga při operaci většiny mozkových nádorů. Při resekcích blízko eloquentních zón (funkčně důležitých) se s výhodou využívá funkční MR (fMR) a peroperační neurofyzilogický monitoring. U nádorů lokalizovaných v řečové oblasti je možné probudit nemocného během operace a kontrolovat řeč v průběhu výkonu (awake surgery). Pokud je nádor uložený ve funkčně důležitých oblastech a resekce není možná, pak je indikována alespoň stereotaktická biopsie s cílem histologické verifikace procesu. U lézí v oblasti mozkového kmene, kde ani biopsie není bezpečná, je diagnóza výjimečně stanovena pouze na základě zobrazovacích metod a klinických

19 Nádory hlavy a krku

Petr Burkoň

19.1 Úvod

Nádory hlavy a krku pod sebou skrývají malignity z oblasti spadající do kompetence otorinolaryngologie, tj. nádory dutiny ústní, faryngu, laryngu, dutiny nosní, paranasálních dutin a rovněž nádory slinných žláz. Téměř polovinu nově diagnostikovaných případů tvoří nádory laryngu. Na rozdíl od jiných nádorů známe jejich hlavní etiologické faktory – kouření, alkohol a také infekci lidským papilomavirem (HPV). V léčbě těchto onemocnění dochází v posledních dekadách ke značným změnám. Dříve používané metody – operace či radioterapie – se kombinují navzájem a také s jinými modalitami léčby. Přístup k léčbě je jednoznačně multidisciplinární. Dochází k začlenění chemoterapie či cílené léčby do radioterapeutických schémat, používají se speciální frakcionační režimy či moderní techniky záření. Velký důraz je kladen na kvalitu života pacienta; poměr mezi účinkem léčby a její toxicitou. Záměrem nových léčebných metod je zlepšení účinnosti léčby za současného udržení její toxicity na přijatelné úrovni.

19.2 Etiologie

Malignity ORL oblasti tvoří v Evropě a Severní Americe kolem šesti procent všech nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů. Incidence nádorů hlavy a krku v našich zeměpisných šířkách za posledních 30 let vzrostla téměř na dvojnásobek. Tento razantní nárůst jde především na vrub nádorů orofaryngu a hypofaryngu, zatímco incidence karcinomu laryngu je prakticky stacionární. Na rozdíl od USA, kde se incidence nových onemocnění mírně snižuje, je situace v Evropě a Asii horší. Vina je přičítána malému úspěchu protikuřáckých kampaní. V Evropě je ročně zjištěno přibližně 150 000 nových případů, 70 000 jich umírá.

19.3 Epidemiologie

Nádory hlavy a krku jsou tradičně spojovány s konzumací tabáku, a to v jakékoli formě – kouřením, šňupáním i žvýkáním. Při současném abúzu alkoholu je riziko mnohonásobně vyšší – alkohol chronickým drážděním sliznic usnadňuje prostup karcinogenů přes buněčné membrány. Kancerogenní účinky, dokonce silnější než u tabáku, byly prokázány také u marihuany. Vliv na vznik nádorů má i malhygiena dutiny ústní, malnutrice, konzumace solených uzenin, žvýkání betelových oříšků, ionizující záření a řada profesních faktorů (dřevěný prach, těžké kovy, polycyklické uhlovodíky a další). Genetická predispozice hraje významnou roli u karcinomu nazofaryngu, endemicky se vyskytujícího v jihovýchodní Asii. V poslední době se diskutuje vliv lidského papilomaviru (HPV)

jako rizikového faktoru vzniku karcinomu orofaryngu a dutiny ústní. Incidence HPV pozitivních karcinomů se v posledních letech v USA i Evropě zvyšuje. Tyto nádory se vyskytují u mladších nemocných, většinou nekuřáků, a vyznačují se výrazně lepší prognózou než HPV negativní karcinomy. Jedním z hlavních důvodů, které vedou ke zvýšené orální infekci HPV, jsou zřejmě změny v sexuálních praktikách.

19.4 Příznaky

Příznaky ORL nádorů se liší podle lokalizace onemocnění. I přes dobrou vyšetřitelnost bývají dlouho nepoznané. Řada nádorů dutiny ústní a orofaryngu se projeví slizničními lézemi od ztlustění až po okem patrný exofyt či vředový útvar. Na nádorovou etiologii by mělo být pomýšleno u jakéhokoliv delší dobu se nehojícího defektu; rovněž každý chraptot či kašel trvající déle než 3–4 týdny, především u rizikové skupiny pacientů, by měl být vyšetřen pro suspekci z karcinomu laryngu. Rozsáhlé nádory se projeví dysfonií, dysfagií, odynofagií, bolestmi krku, foetorem ex ore, krví ve slinách, popřípadě až hemoptýzou či obstrukcí dýchacích cest. Zvláště nádory hypofaryngu bývají zjištěny v pozdních stádiích. Rovněž nádory nosohltanu či paranazálních dutin zůstávají dlouho skryté. Mohou napodobovat běžné zánětlivé onemocnění, až později se setkáme s nosní neprůchodností, zápachem, krvácením či patologickým výtokem, bolestí, exoftalmem a poruchami zraku, čichu či sluchu, popřípadě zduřením na patře či tváři. Velmi častým symptomem je nebolestivá rezistence na krku, kterou si pacient sám nahmatá a jejíž postupné zvětšování ho dovede k lékaři. Rezistence na krku znamená zpravidla zvětšené krční uzliny, může se však jednat i o primární nádor slinných žláz, nejčastěji parotidy.

19.5 Diagnostika a staging

Typický pacient s karcinomem dýchacích či polykacích cest je muž nad 50 let, s nižším socioekonomickým zázemím, s nezdravou stravou a malhygienou dutiny ústní, kuřák a alkoholik trávící svůj čas ve špatně ventilovaných a zakouřených místnostech. Fyzikální vyšetření může odhalit patologii v dutině ústní, části orofaryngu či slinných žlázách a samozřejmě i zvětšené lymfatické uzliny na krku a v nadklíčcích. Nutností je podrobné ORL vyšetření; při podezření na malignitu se provádí endoskopie v celkové anestezii s odběrem vzorku na histologické vyšetření. Ultrazvuk (UZ) vyšetří povrchově uložené tumory a lymfadenopatii. Počítačová tomografie (CT) či magnetická rezonance (MR) zobrazí rozsah postižení a vztah k okolním strukturám. Při nejasnosti, zvláště při odlišení fibrózních změn od nádoru, může pomoci pozitronová emisní tomografie (PET). V případě diagnózy maligního onemocnění doplňujeme k vyloučení vzdálené diseminace RTG plic, UZ jater, dále základní laboratoř a stomatologické vyšetření.

19.6 Histologie

Většina nádorů této oblasti vychází z povrchového epitelu, proto je nejčastějším maligním nádorem karcinom – epidermoidní, vřetenobuněčný, verukózní či nediferencovaný. Karcinomy jsou charakterizovány lokálně invazivním až destruktivním růstem a lymfogenním metastazováním do regionálních lymfatických uzlin. Vzdálené metastázy tvoří

20 Nádory plic

Jana Skříčková

Nádory plic a průdušek představují velmi nesourodou skupinu nádorů, které mohou na počátku vyrůstat v oblasti průdušnice, velkých průduškách, průdušinkách, ale také v plicních sklípcích a plicní tkáni. Většina nádorů plic a průdušek je zhoubných. Ze zhoubných nádorů je nejčastější karcinom plic. Jeho zastoupení mezi všemi nádory plic a průdušek je 90 %. Ve vyspělých zemích představuje karcinom plic téměř třetinu všech úmrtí na maligní nádory. Plice jsou také velmi častým místem metastáz nejrozličnějších maligních nádorů. Méně časté jsou nezhoubné (benigní) nádory, které mohou také vyrůstat v dýchacích cestách i v plicním parenchymu.

20.1 Karcinom plic

20.1.1 Definice

Termínem **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 rozdílné histologické typy. Poslední morfologická klasifikace bronchogenního karcinomu je z roku 2009. V posledních letech především u nemalobuněčného karcinomu závisí výběr vhodného preparátu na přesné morfologické diagnóze a molekulárně genetickém vyšetření.

20.1.2 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 % onemocnění ze všech nemocných s plicními nádory. NSCLC zahrnuje všechny výše histologické typy mimo malobuněčný karcinom. Plicní nádor ale může obsahovat komponentu SCLC a současně buňky jiného histologického typu. Takový nádor se označuje jako **kombinovaný karcinom**.

SCLC rychle roste, brzy vytváří vzdálené metastázy, což je důvodem omezených chirurgických možností léčby. Onemocnění je obvykle senzitivní k chemoterapii a radioterapii. Doba odpovědi na léčbu ale bývá limitována. Obtížná bývá léčba recidiv nemoci.

NSCLC obvykle vykazuje ve srovnání s malobuněčným karcinomem pomalejší růst, takže v praxi bývají příznivější možnosti chirurgické resekce za předpokladu, že nádor již nevytvořil metastatická ložiska. Senzitivita k chemoterapii a radioterapii bývá obvykle nižší.

20.1.3 Epidemiologie

Podle údajů z roku 2009 vykazuje v České republice bronchogenní karcinom u mužů druhou nejvyšší incidenci (87,5/100 000) ze všech maligních onemocnění a současně je u mužů nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory (mortalita u mužů je 76,1/100 000). U žen zaznamenala incidence karcinomu plic prudký nárůst: v roce 2009 s incidencí 35,7/100 000 se karcinom plic dostal u žen na 3. místo (v roce 1980 byla incidence u žen 10/100 000). Celková incidence v roce 2009 byla v České republice 61,1/100 000. Bronchogenní karcinom bývá obvykle diagnostikován ve věku 35–85 let, nejčastěji vyskyt je mezi 55. a 80. rokem života.

20.1.4 Etiologie

Z endogenních příčin byla popsána souvislost se zvýšenou aktivitou cytochromu P450, 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**. Epidemiologické studie nezvratně prokázaly zvýšené riziko bronchogenního karcinomu u kuřáků. Jako „těžký kuřák“ je definován ten, kdo kouřil alespoň 20 cigaret denně po dobu alespoň 20 let nebo 40 cigaret denně po dobu 10 let atd. Těžký kuřák má 10–15% pravděpodobnost, že se u něj rozvine plicní karcinom. Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po 20 let, mají 20× 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**. Významným rizikovým faktorem vzniku bronchogenního karcinomu je **radon**. Radon může pronikat do obytných domů z geologického podloží i z nevhodně použitých stavebních materiálů. Dále se mezi látky vyskytující se v pracovním prostředí, které zvyšují riziko vzniku bronchogenního karcinomu, řadí **azbest**, anorganické sloučeniny arzenu, bischlormetyléter, sloučeniny chromu, niklu a polyvinylchloridu. Rizikovým faktorem je i ionizující záření.

20.1.5 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: intratorakální neboli lokální plicní příznaky (jejich výskyt závisí především na lokalizaci nádoru), extratorakální neboli metastatické příznaky a paraneoplastické příznaky.

Intratorakální příznaky. Nově vzniklý dlouhotrvající kašel u osoby netrpící chronickou bronchitidou či jinými respiračními chorobami, přetrvává-li déle než 3–4 týdny i přes léčbu bronchitidy, je indikací ke skiagramu hrudníku. V době stanovení diagnózy bronchogenního karcinomu trpí kašlem asi 80 % nemocných. **Změna charakteru chronického kuřáckého kašle** (větší frekvence, intenzita, úpornost, dráždivost, okolnosti výskytu) u kuřáka, který neprestal kouřit, je varovným znamením. **Hemoptýza** vzniká, jakmile primární tumor eroduje

21 Nádory pleury a mediastina

Stanislav Špelda

21.1 Maligní mezoteliom

21.1.1 Definice

Maligní mezoteliom je mezenchymální nádor (sarkom), který nejčastěji vychází z pleury. Kromě pleury mezoteliom vzniká v mezenchymální tkáni jiných orgánů: perikard, peritoneum, tunica vaginalis testis, ovarium. Asi 80 % maligních mezoteliomů má pleurální původ.

21.1.2 Epidemiologie

Mezoteliom nepatří v České republice mezi časté nádory. Nádor je častější u mužů. V roce 2003 se nádor vyskytl u 41 mužů a 20 žen a incidence činila 0,8/100 000 mužů a 0,4/100 000 žen. Celková incidence mezoteliomu byla v České republice v roce 2003 0,6/100 000.

21.1.3 Etiologické faktory

Azbest

Azbest je považován za nejdůležitější rizikový faktor pro vznik mezoteliomu. Je to křemičitanový nerost obsahující hořčík, vápník a železo. Jsou popsány dva základní tvary azbestových vláken. Vlákná ve tvaru jehlice se označují jako amfiboly. Vlákná ve tvaru spirály se nazývají chrysotily. U skupiny amfibolových vláken se rozlišují další podtypy (amosit, tremolit, krocidolit). Předpokládá se, že spirálovitá vlákna typu chrysotilu představují menší riziko pro vznik maligního mezoteliomu. Často se ale oba typy vláken vyskytují společně a vliv jednotlivých typů na vznik maligního mezoteliomu je obtížné stanovit. Detailní karcinogenní mechanismus azbestu není dosud jednoznačně objasněn. Neexistuje metodologie pro určení celkové expozice a není stanovena minimální prahová dávka, jejíž překročení by riziko vzniku mezoteliomu zvyšovalo. Má se ale za to, že vyšší expozice riziko vzniku mezoteliomu zvyšuje. Doba latence mezi expozicí a rozvojem klinického onemocnění dosahuje 20–40 let.

Kontakt s azbestem byl dokumentován u 16–94 % všech nemocných s maligním mezoteliomem. Ke vzniku mezoteliomu dojde ale jen u malé části lidí, kteří byli s azbestem v kontaktu.

Nejohroženější jsou osoby v přímém, především profesionálním, kontaktu. Zde se celoživotní riziko vzniku nádoru odhaduje na 20 %. Vznik maligního mezoteliomu byl

pozorován u < 5 % horníků těžících azbest. Mezoteliom se ale vyskytl i u jejich manželek, které byly vystaveny vláknům azbestu ulpívajících v oděvech.

K ohroženým osobám patří i lidé, u nichž je dlouhodobě nepřímý kontakt s azbestem, jako je například pobyt v budovách, na jejichž konstrukci byl použit azbest.

Genetické vlivy

V Turecku byl popsán geograficky lokalizovaný familiární výskyt mezoteliomu v několika malých vesnicích. V těchto omezených lokalitách byl mezoteliom příčinou všech úmrtí nejméně u poloviny obyvatel. Mezoteliom se ale opakovaně vyskytoval jen v určitých rodinách, zatímco v jiných rodinách mezoteliom nebyl vůbec zaznamenán. U nemocných postižených mezoteliomem byl zjištěn autozomálně dominantní přenos onemocnění. Předpokládá se kombinovaná etiologie vzniku mezoteliomu, kde se u geneticky predisponovaných osob na rozvoji nemoci podílí expozice azbestu. V dané lokalitě byl azbest ve zvýšené míře obsažen v nerostu erionit, který se používal na stavby prakticky všech domů.

Byly zaznamenány i ojedinělé případy familiárního výskytu mezoteliomu v Evropě a v Americe. Kvůli malé velikosti rodin nebylo možné jednoznačně prokázat genetický přenos onemocnění.

Další etiologické faktory

Jako etiologický faktor byla zvažována i kontrastní látka Thorotrast, která byla používána ve 30. až 50. letech 20. století. Tento preparát obsahoval radioaktivní oxid thoričitý (ThO_2) emitující alfa záření. Vliv Thorostratu na vznik mezoteliomu však nebyl v populačních studiích jednoznačně prokázán.

Uvažuje se o možném vzniku mezoteliomu jako sekundárního nádoru po předchozím ozáření pleury nebo peritonea. Má se za to, že počet mezoteliomů vzniklých jako sekundární nádory po předchozím ozáření je velmi nízký.

Kouření ve spojitosti s působením azbestu výrazně zvyšuje riziko vzniku maligního mezoteliomu. Samo o sobě se však kouření nepovažuje za rizikový faktor pro vznik maligního mezoteliomu.

21.1.4 Morfologie

Existují tři histologické varianty maligního mezoteliomu: epiteliální, sarkomatózní a smíšený typ obsahující sarkomatózní a epiteliální elementy současně. Smíšený typ se vyskytuje nejčastěji. Poměrně obtížné může být rozlišení epiteliální formy maligního mezoteliomu od buněk adenokarcinomu. V pleuře se mohou vyskytovat metastázy adenokarcinomu z jiných orgánů nebo adenokarcinom prorůstající z plicního parenchymu.

21.1.5 Diagnostika

Je důležité odlišit mezoteliom od jiných onemocnění s příznivější prognózou. Průkaz mezoteliomu by měl být proveden histologickým vyšetřením nádorové tkáně, což je obvykle důvodem pro torakoskopický nebo torakotomický chirurgický zákrok. Cytologické

22 Nádory trávicí trubice

Luboš Petruželka, Jiří Tomášek (22.1, 22.2, 22.3)

Jiří Tomášek, Igor Kiss (22.4)

22.1 Zhoubné nádory jícnu

22.1.1 Epidemiologie a etiopatogeneze

V horní a střední části jícnu se vyskytují nejvíce **spinocelulární karcinomy (SCC)**, kdežto v dolní části jícnu a v oblasti gastroezofageální junkce (GEJ) jsou nejčastější **adenokarcinomy (ADC)**. Incidence SCC je stabilizovaná, incidence ADC narůstá a v současnosti tvoří více než polovinu všech karcinomů jícnu (signifikanční nárůst je pozorován zvláště ve věkové skupině 45 až 65 let). Incidence SCC je geograficky rozdílná. Nejvyšší je v Asii (zvláště v Číně a Singapuru), Africe a Iránu. Incidence nádorů jícnu v ČR byla v roce 2011 5,05 na 100 000 obyvatel, mortalita 4,31 na 100 000 obyvatel.

Hlavní rizikové faktory pro SCC jsou kouření a nadměrná konzumace alkoholu, ADC se vyskytují nejčastěji u nemocných s gastroezofageálním refluxem a vyšším BMI. Barrettův jícen je spojen s 30× vyšším rizikem. Riziko zvyšuje zvýšená spotřeba červeného masa. Požívání horkých nápojů a jídel zvyšuje riziko termálním poškozením sliznice jícnu. Nebyl prokázán vztah k nadměrnému pití čaje a kávy (bez ohledu na teplotu). Rozdíly v rizikových faktorech pro SCC a ADC jsou odrazem jejich odlišné patobiologie. ADC jsou častější u mužů a bělochů, alkohol není pravděpodobně rizikovým faktorem pro ADC, střídma konzumace vína může působit protektivně. Obezita je spojena s ADC, a ne se SCC. HPV infekce je uváděna jako možný rizikový faktor pro SCC. Tylosis – vzácné onemocnění s hyperkeratózou dlaní a plosek nohou je uváděno ve spojení s výskytem SCC (Howellův-Evansův syndrom). Riziko snižuje dostatek čerstvého ovoce a zeleniny.

22.1.2 Klinická manifestace

ADC a SCC mají podobné klinické příznaky, ADC jsou častěji v distální části jícnu nebo gastroezofageální junkci (GEJ). U nemocných s lokálně pokročilým onemocněním je nejčastějším příznakem dysfagie spojená s váhovým úbytkem. Obvykle se objevuje při zúžení lumen pod 13 mm. Časné symptomy jsou často nenápadné včetně dysfagie. Pacienti si někdy stěžují na retrosternální diskomfort. Regurgitace stravy se objevuje u pokročilého onemocnění. Málo častá je aspirační pneumonie. Chrapot souvisí s postižením *n. laryngeus recurrens*. Chronické krvní ztráty jsou časté a výsledkem může být sideropenická anémie. Pozdní komplikací může být tracheobronchiální fistula, která se projevuje neztišitelným kašlem a opakovanými plicními záněty. Doba dožití (life expectancy) při této komplikaci je kratší 4 týdnů.

22.1.3 Léčba

Léčba lokoregionálně ohraničeného onemocnění jícnu a GEJ zaznamenala v posledních 15 letech značný vývoj. Většina nemocných je léčena kombinovanou multimodální léčbou spíše než samostatnou lokální terapií. Jde o kombinaci chirurgické léčby, radioterapie a chemoterapie. Optimální postup nelze jednoznačně definovat. V případě stenozujícího nádoru jícnu a zhoršeného příjmu potravy nastupuje velmi rychle malnutrice. V takovém případě je snaha udržet enterální příjem potravy úpravou diety, zavedením jícnového stentu, pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG), nutritivní gastrostomie nebo jejunostomie. Volba metody záleží na záměru léčby (kurativní *versus* paliativní), komorbiditách, celkovém výkonnostním stavu a odhadované prognóze pacienta.

Dva základní histologické typy SCC a ADC byly v řadě klinických studií směřovány, ale je jednoznačně doloženo, že se liší v patogenezi, epidemiologii, nádorové biologii a prognóze. SCC jícnu a ADC jícnu a GEJ by měly být hodnoceny odděleně. Léčba adenokarcinomů GEJ je proto uváděna v následující kapitole společně s nádory žaludku.

22.2 Zhoubné nádory žaludku a GEJ

22.2.1 Epidemiologie a etiopatogeneze

Výskyt karcinomu žaludku má klesající tendenci, přesto představuje závažný problém. Existuje značná geografická variabilita s nejvyšším výskytem ve východní Asii, Jižní Americe a s nejnižším výskytem v USA a v centrální a západní Evropě. V celosvětovém měřítku představují karcinomy žaludku čtvrté nejčastější nádorové onemocnění a druhou nejčastější příčinu úmrtí na nádorové onemocnění. V celoevropském měřítku představují karcinomy žaludku páté nejčastější nádorové onemocnění při čtvrté nejčastější příčině úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním. Při celkovém poklesu incidence byl zaznamenán relativní vzestup nádorů lokalizovaných v ezofagogastrické junkci a v oblasti kardié. V České republice byla v roce 2011 incidence nádorů žaludku 14,74 na 100 000 obyvatel a mortalita 10,99 na 100 000 obyvatel.

Karcinomy žaludku netvoří jednu homogenní diagnostickou jednotku, mají rozdílné biologické chování a různou odpověď na léčbu a ukazuje se, že také léčebné algoritmy nemohou být jednotné. Podle klasické Laurenovy klasifikace se dělí nádory žaludku na intestinální a difuzní, později byl přidán ještě smíšený typ. Intestinální typ karcinomu žaludku se makroskopicky i mikroskopicky podobá karcinomu tlustého střeva, difuzní má růst infiltrativní, šíří se ve formě disociovaných nádorových buněk celou šířkou stěny žaludku.

Novější je dělení karcinomů žaludku na proximální, kam patří nádory oblasti gastroezofageální junkce, difuzní typ a nádory distální, které odpovídají intestinálnímu typu karcinomů. Tyto tři skupiny mají významné rozdíly v molekulárních charakteristikách.

22.2.2 Rizikové faktory

Přesná příčina vzniku karcinomu není jasná, je multifaktoriální, s významným vlivem zevních činitelů. Vliv na pokles incidence karcinomu žaludku má jistě změna dietetických zvyklostí v průběhu času.

23 Nádory jater

Jiří Tomášek, Igor Kiss

23.1 Hepatocelulární karcinom

23.1.1 Základní popis

Hepatocelulární karcinom (HCC) patří v České republice mezi vzácnější malignity. V roce 2011 bylo hlášeno v ČR 916 nově diagnostikovaných případů HCC, což odpovídá incidenci 8,72 /100 000 osob. Incidence má mírný vzestup. Mortalita byla ve stejném roce 7,03/100 000 osob a je v posledních 10 letech přibližně stacionární. Dominantní většina HCC vzniká u našich pacientů podobně jako u celé evropské populace v terénu jaterní cirhózy.

S vysokým rizikem vzniku HCC je spojena alkoholická cirhóza, cirhóza při chronické virové hepatitidě B a C, z metabolických onemocnění je to cirhóza vyvolaná pozdní kožní porfyrií a hereditární hemochromatózou, s menším rizikem je spojena cirhóza na podkladě autoimunní hepatitidy, Wilsonovy choroby, deficeence α -1 antitrypsinu. Uvažován je také vztah HCC k nealkoholické steatohepatitidě. V našich podmínkách je vzácnou příčinou vzniku HCC expozice aflatoxinu.

23.1.2 Symptomatologie

V naprosté většině případů je v časných stádiích HCC asymptomatický. Nespecifické příznaky zahrnují anorexii, váhový úbytek, ikterus, nevolnost, tlak a bolestivost v horní polovině břicha. Tyto příznaky jsou v mnohém společné s jaterní cirhózou. Fyzikálním vyšetřením lze zjistit ascites a hepatomegalii. Méně často je HCC provázen paraneoplastickými příznaky, ke kterým patří hyperkalcemie, hypercholesterolemie, hypoglykemie. Další symptomatologie se často překrývá s příznaky jaterní cirhózy a snížené jaterní funkce. Patří sem poruchy koagulace, snížená hladina albuminu nebo projevy jaterní encefalopatie. Při invazi nádoru vznikají trombózy jaterních žil s portální hypertenzí, hepatomegalie, splenomegalie, klinické varianty záleží na rozsahu a lokalizaci trombotického postižení (Buddův-Chiariho syndrom).

23.1.3 Diagnostika hepatocelulárního karcinomu

Do screeningového programu HCC musí být zařazeni všichni pacienti s jaterní cirhózou a chronickou HBV infekcí, kterým lze v případě zjištění HCC poskytnout některý způsob protinádorové léčby. Metodou screeningu je ultrazvukové (UZ) vyšetření jater v intervalu 6 měsíců. Vyšetření by mělo být prováděno na pracovištích s odpovídajícím přístrojovým a personálním vybavením. Kromě zdravotního stavu je nutný také předpoklad elementární spolupráce. Podle doporučení České hepatologické společnosti z roku 2011 není sledování markeru AFP v rámci screeningu doporučeno. Důvodem je skutečnost, že je

velmi malá pravděpodobnost zachytu malého ložiska na základě tohoto vyšetření. Indikaci vyšetření AFP je třeba posuzovat individuálně.

Diagnóza HCC může být stanovena na základě histologie nebo na základě zobrazovacích vyšetření. Jaterní parenchym je ze 70–80 % procent zásobován krví portální žilou, nádorová ložiska HCC mají většinové zásobení z jaterní tepny.

Toho se využívá v diagnostice HCC, kdy průkazem je arteriální syčení léze kontrastní látkou během vyšetření počítačovou tomografií (CT), magnetickou rezonancí (MR) nebo UZ a následné vymytí kontrastní látky (wash-out) ve fázi portovenózní. UZ vyšetření s kontrastní látkou v diagnostice HCC je spíše doplňkové, jako samostatná metoda není k diagnostice HCC dostatečné. Aby bylo vyšetření validní, musí být provedeno přesně podle protokolu vyšetření jater danou metodou. Diagnózu HCC lze považovat za jistou při typickém CT či MR obraze ložiska většího než 1 cm v cirhotických játrech. Ložisko v játrech menší než 1 cm nalezené při screeningu by mělo být kontrolováno po 3–6 měsících.

Často je ale tumor jater zachycen na CT celého břicha a pánve, kdy není zachycena arteriální fáze nebo je algoritmus vyšetření jinak modifikován a diagnózu HCC tak nelze z provedeného vyšetření stanovit. V 50–75 % je HCC provázen elevací AFP. Elevace AFP má v neinvazivní diagnostice HCC podpůrný význam, zásadní je typický obraz MR nebo CT. V běžné praxi není v současné době zatím na mnohých radiologických pracovištích běžné stanovení diagnózy HCC pouze na základě zobrazovacích metod. O to důležitější je spolupráce s centrem, kde druhé čtení radiologické dokumentace umožní stanovit diagnózu nebo naplánovat optimální diagnostický postup.

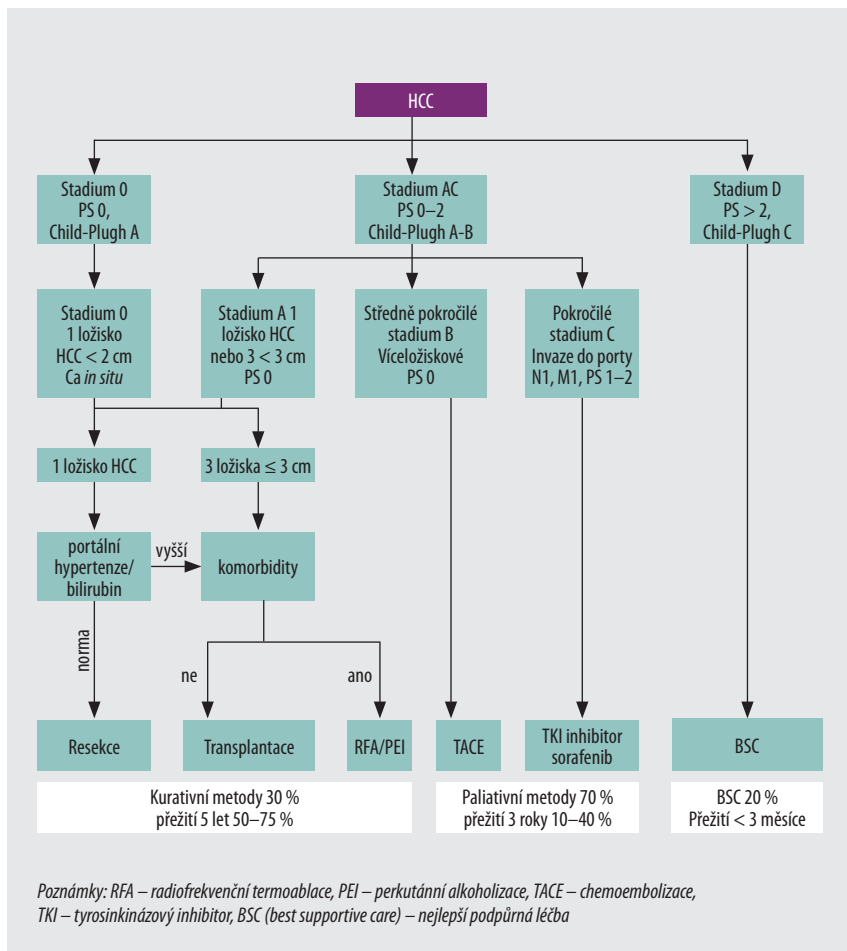
23.1.4 Klasifikace pacientů s hepatocelulárním karcinomem

Základní vyšetření ke zjištění rozsahu onemocnění (staging) zahrnuje rentgen plic nebo CT hrudníku a CT (případně MR) břicha. Další zobrazovací vyšetření jsou indikována podle potřeby. Rozsah nádoru vyjádřený TNM klasifikací a celkový výkonnostní stav pacienta určují algoritmus léčby u většiny nádorových onemocnění. V případě HCC je pro prognózu a možnosti léčby určující také funkční stav jaterního parenchymu popsaný Childovou-Pughovou klasifikací (tab. 23.1). Přítomnost symptomů nemoci má také prognostický význam.

Tab. 23.1 – Childova-Pughova klasifikace funkčního hodnocení jater u pacientů s cirhózou

Klinické a laboratorní parametry	Bodová hodnota parametrů		
	1	2	3
Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	< 35	35–50	> 50
Albumin [g/l]	> 35	28–35	< 28
Ascites	0	reverzibilní	íreverzibilní
Encefalopatie	0	mírná (1 a 2)	zřetelná (3 a 4)
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



Obr. 23.1 – Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění, adaptováno podle BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer

Komplexním systémem, který vyjadřuje dobře prognózu pacientů s HCC a bere v úvahu všechny zmíněné faktory, je klasifikace BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer staging system), která je používána celosvětově (obr. 23.1). Klasifikace BCLC popisuje také léčebný algoritmus. Jsou ale i jiné klasifikační systémy, např. CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) nebo japonský Okudův skórovací systém. V případě zvažované transplantace jater jsou pacienti skórováni podle MELD skórovacího systému (Model for End-stage Liver Disease).

24 Karcinom pankreatu

Eva Sedláčková

24.1 Incidence

V Evropě je karcinom pankreatu sedmým nejčastějším zhoubným nádorem, představuje asi 2,8 % nádorů u mužů a 3,2 % nádorů u žen, ale je v Evropské unii na 5. vedoucí pozici v mortalitě, v USA dokonce na 4. pozici u obou pohlaví (za plicními nádory, nádory prsu, prostaty a kolorektálním karcinomem). Patří k nejfatálnějším nádorům, více než 95 % nemocných s touto diagnózou umírá. Je to zejména kvůli pozdní diagnóze, až v metastatickém stadiu choroby, a nízké odpovědi nádoru na chemoterapii a radioterapii. Incidence stoupá s věkem, většina případů se objevuje ve věku nad 65 let. Zatímco celková incidence pomalu stoupá, snížení mortality není výrazné. Mortalita mírně poklesla u resekabilních nádorů přidáním adjuvantní terapie a u pokročilých stadií choroby použitím kombinačních režimů.

24.2 Diagnóza

Existují tři histologické typy karcinomu pankreatu. V 80 % se jedná o infiltrující duktální adenokarcinom, v 20 % jde o karcinom z acinárních buněk nebo o neuroendokrinní nádory. Více než 80 % pankreatických karcinomů má mutovaný *K-ras* onkogen, což negativně ovlivňuje anti-EGFR terapii. Asi 60 % nádorů má mutace nebo epigenetické alterace *CDKN2* genu, 50 % nádorů mutaci supresorového genu *p53* a *DPC4/Smad4* genu. Časná diagnóza je vzácná. V současnosti neexistují žádné screeningové programy vhodné pro celou populaci.

Vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu (18násobné) je u přímých příbuzných nemocných. Riziko zvyšuje i kouření, alkoholismus, obezita, chronická pankreatitida. Další riziko je spojeno s některými genetickými syndromy, jako je syndrom hereditární pankreatitidy, Lynchův syndrom, hereditární atypický melanomový syndrom (FAMM), *BRCA2* mutace a Peutzův-Jeghersův syndrom. Pro nemocné ve vysokém riziku je doporučen screening prostřednictvím NMR a endoskopického ultrazvuku. Hereditárně podmíněných nádorů je jen kolem 5–10 %, sporadických přes 90 %; 75 % všech duktálních pankreatických nádorů bývá v hlavě a krčku pankreatu, 15–20 % v těle a 5–10 % v kaudě pankreatu.

Časné příznaky nádoru chybí, i pozdější mohou být velmi nespecifické (bolest břicha nebo zad). Klinicky se nádor pankreatu obvykle projevuje ztrátou váhy, bolestmi v epigastriu s iradiací do zad a ikterem. Ikterus je typický pro karcinom hlavy pankreatu, bolest pro karcinom těla a kaudy pankreatu. Až u 10 % nemocných může být prvním projevem choroby nově diagnostikovaný diabetes. U starších nemocných se nádor může skrývat pod obrazem pankreatitidy.

Tab. 24.1 – Stadia karcinomu pankreatu

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1,T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Preferovanou vyšetřovací metodou pro karcinom pankreatu je CT, které odhalí primární nádor a jeho velikost, vztah k přilehlým velkým cévám (nádorovou invazi), eventuální trombózu, zvětšení peripankreatických lymfatických uzlin,

invazi do retroperitonea, peritoneální diseminaci nebo vzdálené metastázy. Pro malé nádory je vhodný endoskopický ultrazvuk (EUS), který umožňuje i provedení tenkojehlové biopsie (FNB) a cytologického vyšetření.

Nádorové markery jako CA 19-9 mají omezenou diagnostickou hodnotu. Nejsou specifické pro karcinom pankreatu. Stovkové hodnoty mohou být i u pankreatitidy, naopak nemocní, kterým chybí Lewisův antigen, neumí syntetizovat CA 19-9. Tento marker slouží spíše k monitorování efektu léčby a sledování.

U neresekabilních nádorů je nezbytná biopsie z pankreatu. V případě metastatického postižení jater je výhodnější biopsie z jaterní metastázy pod CT nebo US kontrolou. U těch pacientů, kde předpokládáme radikální chirurgický výkon, se předoperační perkutánní biopsie nedoporučuje z důvodu možného vzniku pankreatické píštěle nebo implantačních metastáz.

Staging nádoru je stanoven podle CT, EUS, další informace může přinést i MR cholangiopankreatiografie (MRCP). PET/CT není v diagnostice pankreatického karcinomu standardně doporučováno. Některá zahraniční pracoviště provádí diagnostickou laparoskopii, která může odhalit drobné jaterní nebo peritoneální metastázy až u 15 % nemocných a tím zásadně změnit léčebnou strategii.

NCCN guidelines poskytují zobrazovací kritéria pro hraničně resekabilní a určitě neresekabilní karcinom pankreatu podle rozsahu venózní a arteriální invaze. Definitivní staging a možnost provedení resekce je však vždy až záležitostí operačního výkonu.

24.3 Terapie

Terapie karcinomu pankreatu se podřizuje dvěma různým cílům. Prvním je snaha o vyléčení nemocného prostřednictvím radikálního chirurgického zákroku a adjuvantní terapie. To je možné pouze v časném stadiu choroby, většinou ve stadiu I, někdy II. Ve všech ostatních případech se jedná o léčbu paliativní, jejímž cílem je zmírnění symptomů spojených s tímto onemocněním.

Stadium I a některé nádory stadia II – resekabilní nádory

Léčbou volby je zde radikální (R0) resekce pankreatu. V případě nádoru hlavy slinivky je to hemipankreatoduodenektomie, v případě těla a kaudy je to distální (levostranná) hemipankreatektomie, jejíž rutinní součástí je i splenektomie. V některých případech je nutná totální pankreatektomie. R0 resekce je možná bez ohledu na infiltraci sousedících orgánů tumorem (např. duodenum). Infiltrace porty nebo horní mezenterické žíly také

25 Neuroendokrinní nádory

Eva Sedláčková

25.1 Úvod

U mnohobuněčných organismů, tedy i u člověka, je stálost vnitřního prostředí v odpovědi na změny vnější i vnitřní zajišťována třemi komunikačními mechanismy: nervovým, endokrinním a neuroendokrinním. Nervový přenos ovládá přímo výkonnou buňku, se kterou je nervové zakončení v kontaktu, příkladem jsou třeba kosterní svaly. Endokrinní přenos je založen na tom, že endokrinní buňky produkují hormony, které jsou vyplavovány do krevního oběhu a ovlivňují tak i vzdálené buňky kdekoli v organismu. Příkladem endokrinních žláz je třeba kůra nadledvin. Neuroendokrinní přenos je založen na tom, že nervová zakončení stimulují specializované buňky k produkci působků, které pak při vyplavení do krevního oběhu ovlivňují činnost vzdálených buněk.

Neuroendokrinní funkci mají tzv. neuroendokrinní žlázy, například epifyza v mozku, příštítná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Mimo tyto neuroendokrinní žlázy je neuroendokrinní tkáň difúzně rozptýlena v různých orgánech a systémech, zejména v zažívacím traktu, plicích, slinivce břišní, žlučových cestách, močovém traktu, v kůži a jinde. Neuroendokrinní buňky ve střevě za fyziologických okolností řídí peristaltiku a zpětné vstřebávání vody.

Jako kterékoliv jiné buňky v organismu mohou se i neuroendokrinní buňky vymknout regulaci růstu a přirozeného zániku a stát se zdrojem zhoubného bujení. Pokud v tomto procesu nedojde k jejich velké dediferenciaci a neztratí svou původní vlastnost produkovat aktivní látky, může se jejich nadměrné množství navenek projevovat typickými soubory příznaků, jež závisí na druhu látky, kterou produkují.

Nádory větších neuroendokrinních žláz jsou velice vzácné, daleko častěji se vyskytují nádory vycházející z rozptýleného neuroendokrinního systému. Nejčastěji se tyto nádory nacházejí v zažívacím traktu, plicích a slinivce břišní. Ročně je v České republice nově diagnostikováno přibližně 200 neuroendokrinních nádorů, je však pravděpodobné, že mnohé unikají pozornosti svých nositelů i jejich ošetřujících lékařů. Celosvětově i podle výsledků statistik Národního onkologického registru České republiky totiž výskyt neuroendokrinních nádorů všech lokalizací stále stoupá, a to i rychleji než výskyt ostatních nádorů. Příčina zvyšování jejich výskytu není zcela jasná, kromě zlepšování diagnostiky se na něm mohou podílet i stravovací návyky a vlivy vnějšího prostředí.

25.2 Klinické projevy a diagnostika

Absolutně nejčastější neuroendokrinní nádor (NET) je náhodně nalezený, klinicky zcela němý, karcinoid **appendixu**, který je histologicky zjištěn při vyšetření slepého střeva po

appendektomii pro zánětlivé změny. Pokud má tento nádor velikost do 2 cm a neprorůstá do hlubších vrstev červovitého přívěsku ani do jeho závěsu, je appendektomie dostatečným léčebným výkonem. V opačném případě je doporučena ileocekální resekce nebo lépe pravostranná hemikolektomie.

Velmi často se neuroendokrinní nádory vyskytují rovněž v oblasti přechodu tenkého střeva do tlustého (ileocekální), ale i kdekoli jinde v **tlustém a tenkém střevě i žaludku**. Mohou se projevit poruchami pasáže nebo krvácením s anemizací. Není neobvyklé, že bývají zachyceny až ve stadiu, kdy metastaticky postihují játra. Postižená játra nestačí odbourávat aktivní látku, kterou nádor produkuje, serotonin, a to se navenek projevuje tzv. karcinoidovým syndromem: záchvatovitým červenáním typicky v obličeji a ve výstřihu (flush), průjemovitou stolicí několikrát denně, zvýšením krevního tlaku a bronchokonstrikcí. Příznaky se mohou vyskytovat i izolovaně. Záchvaty mohou být provokovány alkoholem (mnohdy stačí doušek piva), některými jidly, fyzickou námahou nebo duševním pohnutím, někdy i vyšetřením postižených jater pohmatem. Při delším trvání onemocnění může vlivem serotoninu docházet k subendokardiální fibróze s chlopenními vadami i ke zmnožení vaziva v dutině břišní – retroperitoneální fibróze, která může zhoršovat průchodnost střevní. Echokardiografie se u nemocných s metastatickým karcinoidem doporučuje 1× za 6 měsíců, u lokálně pokročilého a funkčního nádoru stačí 1× ročně.

Od karcinoidového syndromu je třeba pečlivě odlišovat zejména průjmy při tzv. dráždivém tračníku a návaly u žen v přechodu.

Při podezření na karcinoidový syndrom se vyšetřuje moč sbíraná za 24 hodin po dietě bez banánů, avokáda, oříšků a kaka na přítomnost metabolitu serotoninu 5-hydroxi-indoloctové kyseliny a krevní vzorek na přítomnost markerů chromograninu A a NSE (neuron-specifické enolázy). Pozor na falešnou pozitivitu chromograninu u nemocných s jaterním a ledvinným onemocněním, a zejména u nemocných užívajících dnes velmi rozšířené inhibitory protonové pumpy. Ty musí být před odběrem alespoň 3 týdny vysazeny a nahrazeny H_2 inhibitory. Nejdůležitější je však endoskopické vyšetření s odběrem vzorku nádoru na histologické vyšetření, eventuálně biopsie z jaterní metastázy. Rozsah postižení organismu nádorem stanoví třídenní octreotidový sken, metoda z oboru nukleární medicíny, která využívá vazbu octreotidu značeného radioaktivní látkou na somatostatinové receptory na povrchu neuroendokrinních buněk. Nověji a rychleji lze rozsah postižení stanovit specializovaným, nikoliv klasickým, PET/CT vyšetřením (Ga 68 PET/CT, F-DOPA/PET/CT).

Neuroendokrinní nádory žaludku se dělí do 3 typů. Nejčastější (70–80 %) je **typ I**, spojený s autoimunní atrofickou gastritidou a perniciózní anemií a mnohočetným výskytem drobných nádorků. Hladina gastrinu v důsledku atrofické gastritidy je zvýšená, podávání inhibitorů protonové pumpy je u nich absolutně nevhodné.

Typ II vzniká na podkladě hypergastrinemie u Zollingerova-Elisonova syndromu při gastrinomu pankreatu a je mnohem vzácnější. Zde je naopak podávání inhibitorů protonové pumpy plně indikováno.

Typ III (sporadický) bez zvýšení hodnot gastrinu se projevuje solitárními nádory a má nejhorší prognózu.

26 Karcinomy štítné žlázy

Andrea Jurečková, Karel Starý

26.1 Základní popis

Nádory štítné žlázy jsou poměrně vzácné, jejich incidence činí 36–60 případů na 1 milion obyvatel (tj. 0,5–1 % všech zhoubných nádorů). Vykazuje však stoupající trend. Tvoří velmi mnohotvarou skupinu nádorů s variabilní biologickou aktivitou. Dělíme je na diferencované karcinomy – DTC (papilární – PTC, folikulární – FTC, z Hürthleho buněk), medulární karcinom – MTC a nediferencovaný (anaplastický) karcinom.

Karcinomem je postiženo asi 5 % všech uzlů štítné žlázy, jejichž výskyt je v populaci poměrně častý. Vyskytují se 4–5× častěji u žen než u mužů. Incidence významně stoupá s věkem. Ve štítné žláze se vzácně mohou objevit také lymfomy, metastázy jiných malignit nebo sarkomy.

26.2 Rizikové faktory

- Předchozí radiační zátěž,
- pozitivní rodinná anamnéza,
- absence substituční léčby levothyroxinem po strumektomii,
- jiné tyreopatie, jodový deficit.

26.3 Symptomatologie

Nádory mohou být zpočátku bezpříznakové. U větších tumorů lze při palpaci zjistit tuhý, nebolestivý uzel ve štítnici, popř. zvětšení regionálních lymfatických uzlin – na téže straně jako primární tumor nebo i kontralaterálně. Nádor se může projevit také chrapotem, dysfagií nebo dušností, eventuálně příznaky z metastatického rozsevu u velmi pokročilého onemocnění. Funkční příznaky (hyper- nebo hypofunkce) se vyskytují spíše vzácně.

26.4 Diagnostika

- Anamnéza, genetické vyšetření (familiární forma MTC, MEN),
- klinické vyšetření, palpce (tuhý uzel, krční lymfadenopatie, chrapot),
- laboratorní vyšetření: TSH, f-T4, tyreoglobulin, protilátky proti tyreoglobulinu, kalcitonin, hladina vápníku v séru,
- ultrazvukové vyšetření štítné žlázy a spádové lymfatické oblasti (solitární uzel, poly-nodózní struma), elastografie, scintigrafie ¹³¹I, CT vyšetření, magnetická rezonance, PET vyšetření,
- tenkojehlová aspirační biopsie uzlů či patologické lymfadenopatie s cytologickým vyšetřením (Bethesda I–VI).

26.5 Chirurgická léčba

Léčba většiny karcinomů štítné žlázy je chirurgická. Jedná se o provedení totální tyreoidektomie, tj. odstranění obou laloků štítné žlázy včetně istmu, které snižuje riziko lokální recidivy. Tento výkon by měl provádět zkušený chirurg, školený v operativě karcinomu štítné žlázy. Tím se výrazně omezí výskyt komplikací, zejména léze *nervus laryngeus recurrens* nebo pooperační hypoparatyreózy. Je tak zaručena i radikálnost strumektomie.

V případě solitárního, dobře diferencovaného karcinomu štítné žlázy o průměru menším než 1 cm (tzv. mikrokarcinomu), bez prokázaných uzlinových nebo vzdálených metastáz, bez anamnézy předchozí expozice ozáření, může být podle některých autorů postačující výkon ve formě lobektomie na straně uzlu.

Význam profylaktické centrální lymfadenektomie krčních mízních uzlin, pokud není před operací nebo peroperačně prokázáno jejich postižení, je sporný. Mikrometastázy se vyskytují až u 60 % maligních nádorů štítnice, jejich význam či vliv na přežití však není jednoznačný. Nebylo prokázáno, že by tento typ lymfadenektomie výrazně omezil výskyt lokální recidivy nebo prodloužil přežití pacientů. Zvyšuje se také riziko komplikací proti samotné tyreoidektomii.

Modifikované blokové disekce lymfatických uzlin se provádějí, pokud byly před operací nebo peroperačně nalezeny metastázy.

26.6 Diferencovaný karcinom štítné žlázy

Papilární karcinom představuje 40–80 % a folikulární karcinom 15 % tyreoidálních malignit.

Léčba diferencovaných karcinomů je chirurgická s následnou terapií radiojodem ¹³¹I v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci tyrogenem, která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití.

Indikace léčby radiojodem:

- operační výkon, který je v menším rozsahu než totální tyreoidektomie,
- invaze nádoru do lokoregionálních struktur mimo štítnici,
- velikost tumoru nad 2 cm,
- nepříznivý histologický typ nádoru (nízce diferencovaný DTC, karcinom z Hürthleho buněk),
- vaskulární invaze,
- přítomnost protilátek proti tyreoglobulinu, zvýšená pooperační hladina nestimulovaného tyreoglobulinu,
- multifokální postižení,
- metastázy v krčních uzlinách,
- vzdálené metastázy.

Po operaci je nutná celoživotní terapie hormony štítné žlázy v tzv. supresních dávkách (nulová hladina TSH je terapeutický záměr).

Z dalších léčebných modalit se používá zevní radioterapie, která je indikována u tumorů neakumulujících radiojod jako adjuvantní, kurativní nebo paliativní léčba. Chemo-terapie má u diferencovaných karcinomů velmi omezenou účinnost a jen okrajový

27 Nádory ledvin

Tomáš Büchler

27.1 Základní popis

Nejčastějším histologickým typem zhoubného nádoru ledvin je adenokarcinom (85 %) (synonymum: karcinom z renálních buněk – RCC). Jeho hlavním podtypem je světló-buněčný karcinom vznikající z buněk proximálních tubulů (75 % všech adenokarcinomů). Přibližně u 25 % pacientů je diagnostikován jiný histologický typ karcinomu, jako například papilární karcinom typu 1 nebo 2 (15 %), multilokulární cystický karcinom (3 %), chromofobní karcinom (5 %), karcinom z buněk sběrných kanálků (< 1 %), renální medulární karcinom (< 1 %) a nefroblastom dospělého věku (< 1 %).

Incidence renálního karcinomu (MKN kód C64 – nádor ledviny mimo ledvinou pánevku) v České republice je z dosud neobjasněných důvodů nejvyšší na světě, asi o třetinu vyšší než průměrná incidence v Evropské unii nebo Spojených státech. V roce 2011 byla incidence u nás 28,6/100 tisíc obyvatel a mortalita 11,1/100 tisíc obyvatel. Výskyt karcinomu ledviny se ve vyspělých krajínách zvyšuje, u nás asi o 18 % za posledních 10 let. Mortalita je ale stabilní a vzestup incidence lze připsat na vrub vzrůstajícímu zachytu nepokročilých nádorů (stadium I), pravděpodobně díky lepší dostupnosti sonografického vyšetření. Karcinom ledviny je nejčastěji diagnostikován ve věku 65–75 let, poměr muži : ženy je 1,75 : 1.

27.2 Symptomatologie

Nádory ledvin v časném stadiu jsou obvykle asymptomatické a jejich záchyt je možný jen náhodně při sonografickém vyšetření pro nesouvisející příčinu. V pozdějších stádiích je nejčastější hematurie s postupnou anemizací, bolesti zad a/nebo náhle vzniklá jednostranná varikokéla následkem invaze karcinomu ledviny do *vena renalis* nebo *vena cava inferior*. V pozdějších fázích jsou přítomné obecné známky pokročilé malignity, jako hubnutí, bolesti, zvýšená unavitelnost, dušnost. Karcinom ledviny občas způsobuje paraneoplastické projevy, jako je polyglobulie, neutrofilie, trombocytémie, hyperkalcémie, hypertenze či horečka.

27.3 Etiopatogeneze

U renálního karcinomu nebyl dosud identifikován silný rizikový faktor. Riziko onemocnění zvyšuje kouření, bydlení ve městě a rodinný výskyt tohoto typu nádoru. Nosiči mutace *von Hippelova-Lindauova (VHL)* genu (autozomálně dominantní onemocnění s prevalencí 1/39 000 až 1/50 000) mají 40% pravděpodobnost onemocnění karcinomem ledviny, který u nich bývá multiplicitní a bilaterální. U sporadických karcinomů ledviny je gen *VHL* inaktivován asi u 75 % případů.

28 Nádory močového měchýře

Alexandr Poprach, Radek Lakomý

28.1 Epidemiologie

Zhoubné nádory močového měchýře jsou nejčastější malignitou urologického traktu. Přibližně ⅓ onemocnění se vyskytují u obyvatel ČR ve věku 65 let a výše (medián 69 let), muži onemocní častěji než ženy (poměr mužů k ženám 2,8 : 1). U mužů se jedná o 5. nejčastější malignitu (u žen toto onemocnění představuje 14. nejčastější zhoubné onemocnění). Incidence a mortalita byly v roce 2010 v České republice 20,72, respektive 7,63 na 100 000 obyvatel.

28.2 Etiologie

Podobně jako u ostatních onkologických onemocnění není etiologie známa. Mezi zevní faktory, které mají největší vliv na vznik karcinomu močového měchýře, řadíme na první místo kouření. Odhadem se kouření přímo podílí na 50 % onemocnění u mužů a 35 % u žen (kuřáci mají 2–4× vyšší riziko). Kouření přispívá ke změnám urotelu, atypie epitelu nacházíme jen u 4 % nekuřáků, u kuřáků pak až u 50 % z nich.

Dalším zevním rizikovým faktorem je expozice polycyklickým aromatickým aminům (například: 2-naftylamin, 4-aminobifenyl, benzidin, benzen – vznikají při výrobě barev, zpracovávání gumy, výrobě pneumatik, v textilním průmyslu, zpracovávání ropy); ty totiž zvyšují proliferální aktivitu výstelky močového měchýře. Jednoznačný průkaz kancerogenů je komplikován dlouhou dobou latence 5–40 let od expozice a také skutečností, že osoby přicházejí do styku s více druhy chemicky příbuzných látek. Z dietetických faktorů se pak nejvíce podezírá zvýšená konzumace smaženého masa a tuků. Taktéž se předpokládá vztah mezi vznikem nádorů močového měchýře a užíváním některých léků (fenacetin, cyklofosamid – v souvislosti s uroteliálním karcinomem horních močových cest). Jednoznačný vliv pak byl prokázán u chronické infekce, zejména u paraplegiků s dlouhodobě zavedeným močovým katétre, taktéž urolitiáza predisponuje především ke skvamóznímu karcinomu. Tropická infekce schistostomiázou pak může vyvolat jak karcinom skvamózní, tak i z přechodného epitelu.

Předpokládá se, že genetické vlivy zapříčiňují až 10 % zhoubných nádorů močového měchýře. V této souvislosti se často v literatuře zmiňuje Lynchův syndrom II nebo se popisují samostatné jednotky s autozomálně dominantním způsobem přenosu – geneticky podmíněná větší vnímavost na některé kancerogeny, např. geneticky daný polymorfismus v aktivitě N-acetyltransferázy (pomalí a rychlí acetylátory).

29 Karcinom prostaty

Daniel Macík, Ivo Kocák

29.1 Etiologie

Etiologie karcinomu prostaty není přesně známa, podle dostupných dat je vznik karcinomu prostaty multifaktoriálně podmíněn. Vliv na patogenezi mají věk, rasová příslušnost, hladina pohlavních hormonů, dietické vlivy (zvýšený příjem živočišných tuků, protektivní vliv antioxidantů), profesionální vlivy (herbicidey, pesticidy, radioaktivní záření) a popisován je též hereditární výskyt.

29.2 Epidemiologie

V České republice je od roku 2005 karcinom prostaty nejčastějším zhoubným nádorem. V roce 2010 bylo hlášeno 6771 případů zhoubných novotvarů prostaty, v přepočtu na obyvatele se jednalo o 131,2 případu na 100 tisíc mužů.

Vyšší incidence nádorů prostaty je vysvětlována stárnutím populace, především však rutinním preventivním vyšetřováním hodnot prostatického specifického antigenu (PSA). Míra standardizované úmrtnosti na karcinom prostaty po roce 2004 klesla a dále neroste.

29.3 Diagnostika

Stanovení diagnózy zhoubného novotvaru prostaty je možné pouze histologickým vyšetřením. Základem vyšetřovacího algoritmu je pečlivý odběr anamnézy, digitální rektální vyšetření (DRV), stanovení PSA (prostatický specifický antigen) v séru. Při patologických hodnotách předchozích vyšetření doplňujeme TRUS (transrektální ultrasonografické vyšetření) s odběrem punkční biopsie.

29.3.1 Anamnéza

Anamnesticky nás zajímá hlavně výskyt karcinomu prostaty v rodině a nejbližším pokrevním příbuzenstvu. Obecně je symptomatologie karcinomu prostaty velmi nespecifická, potíže jsou v podstatě identické se symptomy benigní prostatické hyperplazie a symptomy dysurie/polakisurie – LUTS (lower urinary tract symptoms).

29.3.2 DRV – digitální rektální vyšetření

U mužů by mělo být součástí preventivního vyšetření praktickým lékařem od věku 40–45 let. U zdravého pacienta je vyšetření nebolestivé, hodnotíme tonus svěrače, rezistence a stěnu análního kanálu. Normální prostata je obvykle velikosti 3×3 cm, hladká, elastická, ohraničená, s vyznačenou střední rýhou, palpačně nebolestivá. K suspekci na tumor prostaty nás upomíná asymetrie prostaty, tuhé uzly, případně tužší až kamenné

tuhý celý lalok nebo celá prostata. Nejasné ohraničení prostaty bývá především u lokálně pokročilých nádorů, invadujících přes pouzdro prostaty.

29.3.3 PSA (prostatický specifický antigen), odvozené parametry PSA

Stanovení hladiny PSA patří do základního diagnostického algoritmu. Jedná se o glyko-protein, který je primárně produkován v epiteliálních buňkách prostaty. Funguje jako proteolytický enzym při zkapalnění spermatu. V séru cirkuluje ve volné nebo vázané formě.

Za normálních podmínek je u zdravého muže poměr volného a vázaného PSA asi 1 : 4. V závislosti na patologických změnách prostaty dochází ke změnám tohoto poměru. V současné době je PSA považován za nejlepší nádorový marker a jeho význam při detekci karcinomu, ale především při observaci již léčeného karcinomu prostaty, je jedinečný. Problematická je specifita PSA, která při hladině vyšší než 4 ng/ml kolísá podle literatury mezi 25–91 % (při 70–75% senzitivitě). Za normální hodnoty je považována hladina PSA do 4 ng/ml obecně (viz dále věkově specifická stratifikace). Hodnoty mezi 4–10 ng/ml jsou považovány za suspektní (tzv. šedá zóna). Při opakovaném potvrzení elevace PSA v tomto rozmezí (v krátkém časovém horizontu – 2 měsíce) by měla následovat biopsie prostaty. Hladina PSA nad 10 ng/ml je vysoce suspektní a biopsie prostaty by měla být provedena vždy. Dostupnost vyšetření PSA při screeningu odhaluje více pacientů s lokalizovaným onemocněním, než bylo možné v minulosti. Nejvyšší prevalence je u nádorů T1c a T2 (více než 50 %).

Přesto zůstává vysoké procento (45 %) pacientů, u kterých je v době stanovení diagnózy onemocnění lokálně pokročilé. Ve snaze zvýšit senzitivitu PSA bylo stanoveno několik odvozených stratifikací PSA. Existuje přímá závislost věku a hladiny PSA (tab. 29.1) a byly stanoveny *cut-off* hladiny PSA pro určité věkové kategorie, které nám pomáhají při indikaci biopsie prostaty (tab. 29.1).

Upřesňujícím parametrem je stanovení poměru volného a vázaného PSA. U karcinomu prostaty je snížený podíl volné frakce PSA, což zvyšuje specifitu tohoto testu. Při hladině PSA v rozmezí 4–10 ng/ml je poměr volného a vázaného PSA pod 20 % suspektní z karcinomu prostaty a podíl nad 20 % odpovídá spíše benigní hyperplazii prostaty.

PSA velocita je dalším ukazatelem, který sleduje změnu celkového PSA v čase. PSA velocita při hodnotě 0,75 ng/ml/rok a vyšší má 72% senzitivitu a 90% specifitu. Výpočet PSA velocity vyžaduje tři po sobě následující odběry v průběhu 2 let.

Novějším markerem, který je možné použít ve spojení se standardizovaným diagnostickým algoritmem jako pomůcku pro diagnózu karcinomu prostaty, je PCA3. Jde o nekódující prostata-specifickou RNA, která je ve vysoké míře exprimována v buňkách karcinomu prostaty. Vyšší skóre PCA3 koreluje s vyšší pravděpodobností pozitivní biopsie prostaty.

Tab. 29.1 – Věkově specifické hodnoty PSA (v ng/ml) pro bělošské obyvatelstvo

Věk [roky]	Bílá rasa PSA [ng/ml]
40–49	0,0–2,5
50–59	0,0–3,5
60–69	0,0–4,5
70–79	0,0–6,5

30 Zhoubné nádory varlat

Jitka Abrahámová

30.1 Úvod

Testikulární germinální nádory jsou v současnosti nejlépe léčitelné malignity dospělého věku. Jejich pětileté přežití činí u nás 95 %. Stále však přichází část nemocných v pokročilém stadiu onemocnění. Vzhledem ke standardizaci a úspěšnosti komplexního diagnosticko-léčebného programu je jedinou možností ke zlepšení situace pouze časnější diagnóza.

Nádory varlat (zejména nádory germinální) patří k relativně málo početným nádorovým skupinám. Fakt, že postihují mladé muže v produktivním věku, a skutečnost, že mohou být zcela vyléčeny, jsou-li diagnostikovány včas, z nich činí problém celospolečenského významu. Během posledních čtyř desetiletí se z nádoru obávaného a ve většině případů smrtícího stalo onemocnění vyléčitelné. Geminální testikulární nádory se staly modelem kurabilního nádoru dospělého věku. Přesto jsou však dosud muži, kteří v důsledku pozdní diagnózy tomuto onemocnění podlehnou. Význam epidemiologie zhoubných nádorů varlat v současnosti narůstá, zejména v důsledku setrvale rostoucí incidence a prevalence těchto onemocnění. Nejde přitom jen o prostou kvantifikaci počtu nemocných. Novodobým úkolem epidemiologie je také objasňování příčiny zvyšující se populační zátěže. Zhoubné nádory varlat vykazují velmi výraznou věkovou, geografickou i rasovou distribuci, přičemž stále není plně objasněna jejich etiologie ani význam rizikových faktorů.

30.2 Epidemiologický přehled

Ačkoli jde o počtem relativně malou diagnostickou skupinu, představují nádory varlat nejčastější zhoubný nádor mužů ve věku 20–40 let. Je to onemocnění typické pro mladší muže a jako takové vykazuje ve srovnání s jinými onkologickými diagnózami dospělých řadu etiologických zvláštností. Nevystačíme s paušálním předpokladem kumulace rizikových faktorů, které vedou k růstu rizika s rostoucím věkem. Rizikové faktory je u mladých pacientů nutné hledat už v prenatálním období, a to se zvláštním důrazem na genetické faktory. O to více alarmující je nárůst incidence nádorů varlat hlášený v současnosti z většiny rozvinutých zemí.

Jde o relativně malou skupinu pacientů, neboť toto onemocnění představuje asi 1–1,5 % všech zhoubných nádorů u mužů. Na světový standard vztažená věkově standardizovaná incidence je pro bílou populaci 5–6 nálezů na 100 tisíc obyvatel a celoživotní riziko onemocnění (do 75 let věku) je přibližně 0,5 %, což znamená postižení 1 z asi 200 mužů. Incidence nádorů varlat obecně stoupá od východu k západu a od jihu k severu, přičemž můžeme současně pozorovat (jak již bylo řečeno) nejen geografickou, ale také rasovou

a věkovou distribuci. Česká data potvrzují opakovaně publikovaný fakt, že incidence u bílé rasy, a především evropské populace je významně vyšší než u ostatních rasových skupin. Nádory varlat (C62) jsou co do četnosti na 14. místě a představují u nás 1,2 % zhoubných novotvarů u mužů.

30.3 Patologie

Vzhledem k výrazné věkové distribuci incidence i mortality musí být všechny hodnoty vždy věkově standardizovány. Ve věkové skupině 15–35 let jde o nejčastější nádory mužské části populace (až 40 %). Při všech analýzách se však musí respektovat histologický typ nádorů varlat, minimálně členěný na většinovou skupinu germinálních nádorů a menšinovou skupinu negerminálních nádorů. Germinální nádory se dále dělí na seminomy a nádory neseminomového typu (NSGTC – non seminomatous germ-cell tumors). Situaci komplikuje relativně četný výskyt smíšených morfologických typů nádorů varlat. Věkové rozložení u seminomů a neseminomů se liší a NSGTC postihují spíše mladší muže (věkový peak je kolem 25 let), seminomy mají věkový vrchol přibližně o decennium později.

Nádory testis jsou histologicky (i biologicky) velmi pestré. Většina dnešních klasifikací respektuje při jejich třídění základní histogenetická hlediska. Prakticky nejvýznamnější je skupina germinálních nádorů.

30.3.1 Klasifikace nádorů varlat

Germinální nádory

1. Seminom typ klasický M – 9061/3, seminom anaplastický M – 9062/3, seminom trofoblastický M – 9060/3, seminom spermatocytární M – 9063/3
2. Embryonální karcinom M – 9070/3
3. Nádor ze žloutkového váčku (nádor endodermálního sinu) M – 9071/3
4. Polyembryom M – 9072/3
5. Choriokarcinom M – 9100/3
6. Teratom
 - a) teratom (diferencovaný) zralý, „koetánní“ M – 9080/0, dermoidní cysta M – 9084/0, karcinoid M – 8240/1
 - b) teratom (diferencovaný), nezralý M – 9080/1,3
 - c) teratom (diferencovaný) zralý s „maligní transformací“ (jedné ze složek) M – 9084/3; M – 9080/0; M – 8070/3
7. Teratokarcinom (= embryonální karcinom + teratom) M – 9081/3
8. Jiné kombinované nebo komplexní nádory
 - a) choriokarcinom + kterýkoli jiný typ GN – M – 9101/3 (je však možné užít podvojného kódování)
 - b) ostatní kombinace, které je nutno specifikovat a většinou podvojně kódovat

Nádory ze stromatu zárodečných pruhů nebo nádory ze specifického mezodermu gonád

1. Nádor z intersticiálních (Leydigových) buněk M – 8650/0,1,3
2. Nádor ze Sertoliho buněk M – 8640/0,1,3

31 Nejčastější gynekologické nádory

Josef Chovanec

31.1 Maligní nádory děložního čípku

31.1.1 Definice

Z maligních nádorů je nejvíce zastoupen dlaždicobuněčný (spinocelulární) karcinom (80 %). Adenokarcinomy tvoří 10–15 %. Další typy zhoubných nádorů děložního hrdla jsou vzácné. Karcinom děložního čípku je nádorový proces vycházející z oblasti povrchového epitelu čípku – exocervixu nebo cylindrického epitelu děložního kanálu – endocervixu. Vzniku choroby předchází období vývoje dysplastických změn označovaných termínem cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN I–III).

31.1.2 Epidemiologie

Dříve nejčastější gynekologická malignita, nyní je třetím nejčastěji se vyskytujícím nádorem v naší republice. Jeho incidence se postupně snižuje. V roce 2011 incidence v ČR dosáhla hodnoty 19,3/100 000 žen. Epiteliální dysplazie jsou nejčastěji diagnostikovány ve věku 25–34 let, carcinoma *in situ* ve věku 35–44 let a invazivní karcinomy ve věku 45–54 let. Za nejdůležitější etiologický faktor se v současnosti považuje infekce lidským papilomavirem (HPV), především jeho onkopotentními typy 16 a 18 (způsobují asi 70 % onemocnění), 31, 33, 35 a 51 (zbylých 30 % onemocnění). Mezi rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost infekce papilomavirem řadíme: časný počátek sexuálního života, sexuální promiskuitu, genitální infekce, vysoký počet porodů a potratů, první porod ve velmi mladém věku, kouření a špatné socioekonomické podmínky. Adenokarcinomy děložního hrdla mohou být součástí některých dědičných syndromů.

31.1.3 Symptomy nemoci

Ke vzniku a růstu karcinomu čípku děložního dochází buď na povrchu čípku děložního (exocervikální forma – je častější a tvoří květákovité křehké, kontaktně krvácející nádorové masy), nebo v cervikálním kanále (endocervikální forma – roste často dlouhou dobu zcela bez příznaků s invazivním charakterem růstu směrem do parametrií). Nádor se postupně šíří do lymfatické spádové oblasti. Poškozené lymfatické uzliny vytvářejí pakety, adheující k ilickým cévám a ureterům. To má za následek poruchy žilního odtoku z dolních končetin se vznikem trombózy a urologické komplikace následkem městnání moči. Růstem nádoru do okolí (močový měchýř, rektum) mohou vznikat tumorózní

rekto-veziko-vaginální píštěle. Vzdálené metastázy postihují nejčastěji játra a plíce. Časná stadia jsou bezpříznaková, výskyt klinických symptomů (krvácení, vodnatý fluor, urologické komplikace apod.) signalizuje již pokročilé stadium nemoci.

31.1.4 Diagnóza

Přístupnost vyšetření a efektivní screeningové vyšetřovací metody vytvářejí předpoklad časně diagnostiky onemocnění. Metody, které jsou používány k diagnostice karcinomů, dělíme na prebioptické a bioptické. Prebioptické metody jsou neinvazivní techniky signalizující možný přednádorový stav. Jedná se o onkologickou cytologii, kolposkopické vyšetření, spektroskopii a HPV testaci. Diagnóza musí být vždy potvrzena odběrem tkáně – biopsií. Histologickou verifikaci můžeme provést formou minibiopsie (diagnostický výkon je prováděn u klinicky evidentního invazivního karcinomu), cílené excize (diagnostický výkon u klinicky suspektního invazivního karcinomu) nebo kyretáží děložního hrdla (diagnostický výkon u klinicky vysoce suspektního endocervikálně lokalizovaného karcinomu).

Při potvrzení karcinomu následuje vyšetření k upřesnění rozsahu nemoci, vyloučení vzdálených metastáz a stanovení TNM a FIGO klasifikace. Mezi obligatorní vyšetřovací metody patří komplexní gynekologické vyšetření včetně vyšetření *per rectum*, expertní vaginální ultrazvukové vyšetření, laboratorní vyšetření, RTG vyšetření plic a sonografie malé pánve. Pokud soubor těchto vyšetření není dostatečný ke stanovení terapeutické rozvahy, je možné staging doplnit o další, fakultativní vyšetření – cystoskopii, rektoskopii, nádorové markery (SCC, CYFRA), kolonoskopii, intravenózní urografii, CT nebo NMR břicha a pánve a PET/CT. Terapeutickou rozvalu provádí onkogynekologický tým. Základní rozvahou je rozhodnutí o primární chirurgické léčbě a indikaci chirurgicko-patologického stagingu nebo o primární léčbě radioterapií.

31.1.5 Léčba

Z léčebných modalit přicházejí do úvahy léčba chirurgická, radioterapie a chemoterapie. Budoucnost má cílená biologická léčba. Hormonální terapie se v léčbě karcinomu děložního hrdla nepoužívá. Při rozhodování o způsobu léčby záleží na věku pacientky, jejím zdravotním stavu, biologickém chování tumoru a rozsahu nemoci podle klasifikace FIGO. U mladých žen záleží i na jejich přání zachovat fertilitu. Podle klasifikačního systému FIGO rozdělujeme onemocnění do dvou skupin – časná stadia (FIGO IA–IIA2) a pokročilá stadia (FIGO IIB–IVB). Hlavní léčebnou modalitou časných stadií karcinomu hrdla děložního je chirurgický výkon. Pokročilá stadia nemoci jsou dnes doménou konkomitantní chemoradioterapie. U stadia IV je radioterapie (případně konkomitantní chemoradioterapie) zvažována individuálně jako paliativní metoda léčby s cílem zmírnění bolestí. Doporučeným postupem u tohoto stadia je aplikace paliativní chemoterapie.

31.1.5.1 Chirurgický výkon

Rozsah chirurgické intervence je indikován na základě terapeutické rozvahy provedené onkogynekologickým týmem. Operaci je možné provádět laparotomicky, laparoskopicky nebo roboticky a většinou bývá kombinována s pánevní lymfadenektomií. V chirurgické léčbě karcinomu děložního hrdla se používají různé typy operačních výkonů.

32 Karcinom prsu

Katarína Petráková

32.1 Epidemiologie

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen na celém světě. Incidence karcinomu prsu stoupá, zvláště ve vyspělých zemích západní Evropy a USA, a zvyšuje se s věkem – nejčastěji postihuje ženy ve věku 50 až 75 let. V roce 2011 bylo hlášeno v ČR 67,4 případu na 100 000 osob. Při stoupající incidenci v ČR mortalita stagnuje a za poslední roky dokonce klesá (v roce 2011 bylo hlášeno 15,39 úmrtí na 100 000 osob). 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 onemocnění a účinnější léčba časných, ale i pokročilých stadií karcinomu prsu.

32.2 Etiologické faktory

Etiopatogeneze karcinomu prsu není zcela jasná. V dnešní době jsou však známe určité rizikové faktory, které zvyšují riziko vzniku této nemoci.

Genetické faktory. Přibližně 5–10 procent karcinomů prsu je podmíněno geneticky. Nejčastěji pozorované mutace jsou v oblasti genu *BRCA1* a *BRCA2*. Gen *BRCA1* je lokalizován na 17. chromozomu (q12-21) a je spojen až s 85% celoživotním rizikem karcinomu prsu. Gen *BRCA2* je lokalizován na 13. chromozomu (q12-13) a je spojen až s 84% celoživotním rizikem vzniku karcinomu prsu. Oba geny jsou autozomálně dominantní s různou penetrací. To znamená, že gen je přenášen oběma pohlavími, ale někteří členové rodiny i přes přítomnost genu ne onemocní. U syndromu Liouva-Fraumeniho je příčinou mutace tumor-supresorového genu *p53*, což způsobuje zvýšené riziko onemocnění různými karcinomy, mezi nimi i karcinomem prsu. Hereditární karcinom prsu má poněkud odlišné biologické chování, vyskytuje se často bilaterálně a postihuje většinou ženy mladší 35 let.

Familiární výskyt karcinomu bez průkazu výše uvedených genů. Rizikovým faktorem je výskyt karcinomu prsu v osobní či rodinné anamnéze (matka, sestra, babička), zejména v případech výskytu nádoru u žen mladších 40 let a bilaterálně, a to i bez průkazu výše uvedených genů.

Hormonální faktory. Vznik karcinomu prsu může být podmíněn delší expozicí estrogenům. Je to časná menarche, pozdní menopauza, první gravidita po 30. roce života, krátká laktace, dlouhé užívání kombinace estrogenů a gestagenů (v rámci substituční léčby), nuliparita. Orální kontraceptiva se dnes za rizikový faktor nepovažují.

Dietní faktory a životní styl. Alkohol, zvýšený příjem tuku v dětství a dospívání, váhový nárůst spojený s nedostatkem fyzické aktivity rovněž zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu. U postmenopauzálních žen je nadměrná tuková zásoba spojena s vyšší plazmatickou koncentrací estrogenů, neboť ty vznikají mimo jiné i v tukové tkáni konverzí z androgenních prekurzorů. Některé studie předpokládají, že cvičení v mládí může poskytnout celoživotní ochranu před zhoubným nádorem prsu. Jedna ze studií např. sledovala 4358 žen s diagnózou karcinomu prsu. Ženy, které pravidelně cvičily, měly o 20 % nižší riziko návratu karcinomu prsu.

Premaligní změny prsu. V mléčné žláze dochází během života k řadě strukturálních poruch, charakterizovaných změnami v zastoupení a struktuře stromatu, myoepiteliálních buněk a vývodového epitelu. Tyto změny však převážně nemají jednoznačně prokazatelnou kauzální souvislost se vznikem karcinomu, s výjimkou vystupňované proliferace epitelu se strukturálními a cytologickými atypiiemi, tzv. atypické duktální a lobulární hyperplazie.

Vlivy zevního prostředí. Významným rizikem je ionizující záření, zvláště před 40. rokem života, například ozařování pro Hodgkinovu chorobu.

32.3 Typy karcinomu prsu

Důležitým faktorem při zvažování léčby je kromě histologického typu (invazivní duktální, lobulární, tubulární, kribriformní a další) i dělení karcinomu prsu na 5 základních podtypů podle genové exprese. Vzhledem k finanční náročnosti vyšetření genové exprese se v klinické praxi používají následující zastupující parametry: stav estrogenových (ER) a progesteronových (PR) receptorů, proliferace nádoru a exprese genu *HER2*.

5 základních podtypů karcinomu prsu

1. **Luminální A:** ER a PR pozitivní ($\geq 20\%$), HER2 negativní, nízká proliferace.
2. **Luminální B HER2 negativní:** ER pozitivní, HER2 negativní a nejméně jeden z následujících znaků: vysoká proliferace, negativní nebo nízké ($< 20\%$) PR.
3. **Luminální B HER2 pozitivní:** ER pozitivní, HER2 pozitivní, jakákoliv proliferace, jakékoliv PR.
4. **HER2 (neluminální):** ER i PR negativní, HER2 pozitivní.
5. **Triple negativní:** ER i PR negativní, HER2 negativní.

32.4 Klinické příznaky

Základní symptomy onemocnění prsu se většinou zjistí při pravidelném samovyšetřování prsu, které by se mělo stát nedílnou součástí hygienických návyků. 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 rezistenci v prsu, eventuálně v axile či v nadklíčku. Nepřímou známkou nádoru je někdy lymfedém končetiny, který může vzniknout v důsledku postižení axilárních uzlin nádorem.

33 Nádory kůže

Radek Lakomý, Alexandr Poprach

33.1 Maligní melanom

Maligní melanom je neuroektodermální nádor, který vzniká z melanocytů. Nejčastěji se vyskytuje na kůži, méně často na sliznicích a v oku. Slizniční a oční melanomy mají odlišnou patogenezi, biologické chování a citlivost k léčbě.

Epidemiologie

Incidence maligního melanomu dramaticky narůstá. Nejvyšší výskyt je v Austrálii a na Novém Zélandu. V roce 2011 bylo v ČR diagnostikováno asi 20 nových případů/100 000 obyvatel (téměř 5× více než před 30 lety). Mortalita naštěstí roste pomaleji (zhruba 5/100 000 obyvatel/rok), pravděpodobně díky celosvětové osvětě a častějšímu zachytu v časně fázi onemocnění. Přibližně 80–85 % pacientů je diagnostikováno s lokalizovaným onemocněním, 10–15 % s postižením regionálních lymfatických uzlin a asi 5 % se vzdálenými metastázami.

Etiologie

Na vzniku onemocnění se podílí genetické faktory a faktory zevního prostředí. Roli genetických faktorů potvrzuje familiární výskyt melanomu (5–10 % případů) a dysplastických névů. K prokázaným patří mutace genů pro cyklin-dependentní kinázy (CDKN2A, CDK4), *BRCA2*, *p16*. Nejvýznamnějším zevním faktorem je UV záření. Citlivost k UV záření je dána kožním fototypem (celkem 6 fototypů). Rizikovou skupinou jsou především jedinci s fototypem I a II (špatně se opalující světlovlasí a rusovlasí lidé se sklonem k tvorbě pih). Riziko narůstá u lidí s četnými pigmentovými névy (> 50) nebo dysplastickými névy (> 5). Důležitá je také dávka UV záření získaná v dětství a nárazové opalování se spálením.

Klinický obraz

Melanom může vzniknout v již existujícím pigmentovém névu (asi v 1/3 případů), častěji ale vzniká *de novo*. V počátečních fázích onemocnění jsou klinické příznaky chudé, pacient nemusí zaznamenat žádné potíže, což je nebezpečné, zvláště pokud se morfa vyskytuje mimo místa kontrolovaná zrakem. Zpravidla dochází ke změně névu podle známých kritérií (ABCDE): A – asymetrie, B – nepravidelné ohraničení (borderline), C – skvrnitě zbarvení (colour), D – průměr nad 5 mm (diameter), E – trvalé zvětšování v čase (enlargement). Může se objevit také svědění nebo krvácení při ulceraci povrchu. V úvodu se buňky melanomu šíří lymfatickými cévami (spádové uzlinové a kožní metastázy). Později se melanom šíří i krevními cestami, bývají tak postiženy vzdálené orgány jako plíce, játra,

mozek, kosti, kůže, nespádové lymfatické uzliny. Symptomy se pak odvíjejí od lokalizace metastáz, jejich velikosti, četnosti a rychlosti růstu. Oční melanomy nejčastěji metastazují do jater. Slizniční melanomy podobně jako kožní metastazují kamkoliv.

Základní klinické formy kožních melanomů

Povrchově se šířící melanom – je nejčastějším typem melanomu. Nádor roste zpočátku horizontálně jako nestejnoměrně zbarvené ložisko, časem dochází k vertikálnímu růstu s tvorbou nodularity.

Nodulární melanom – je druhou nejčastější formou. Na rozdíl od povrchově se šířícího melanomu je růst od počátku vertikální, rychlý, často dochází k ulceraci a krvácení. Má horší prognózu, vzniká téměř vždy *de novo*. V rámci diferenciální diagnostiky může být obtížné odlišení od bazaliomu, seboroické veruky či jiných morf, zvláště u amelanotických melanomů.

Akrolentiginózní melanom – vyskytuje se na dlaních, ploskách a prstech. Může být zaměněn za hematom, otlak nebo bradavici, což je nebezpečné z pohledu pozdní diagnózy.

Lentigo maligna melanom – vyskytuje se u starších pacientů na obličeji a jiných slunci exponovaných místech, většinou roste pomalu. Vzhledem k lokalizaci a velikosti bývá chirurgické řešení často obtížné, proto bývá indikována radioterapie.

Diagnostické metody

Podezření na maligní melanom kůže vzniká na základě ABCDE kritérií při klinickém vyšetření. U očního melanomu je diagnóza stanovena při očním vyšetření. V případě slizničního melanomu se diagnostika odvíjí od lokalizace potíží. Prvním příznakem může být krvácení, bolesti či poruchy pasáže (např. u střevních melanomů).

V rámci diferenciální diagnostiky u kožních morf může být přínosem dermatoskopické vyšetření. Suspektní léze jsou indikovány k radikální excizi a histologickému vyšetření. U melanomů o tloušťce nad 1 mm podle Breslowa je doporučena exstirpace sentinelové uzliny (první spádová lymfatická uzlina) a její histologické vyšetření. Dále by měl být pacient došetřen stran možné vzdálené diseminace. U méně pokročilých melanomů je standardní RTG vyšetření plic a UZ vyšetření spádových uzlin a jater. U pokročilých onemocnění lze provést CT, PET, celotělové PET/CT nebo MR vyšetření.

Histopatologická klasifikace

Histologické vyšetření je nutné nejen k potvrzení maligního melanomu, ale poskytuje klinikovi nezbytné informace o riziku relapsu onemocnění, a tudíž o prognóze onemocnění. Důležité jsou informace o tloušťce nádoru v milimetrech (podle Breslowa), hloubce invaze (podle Clarka), počtu mitóz, ulceraci, známkách regrese nádoru, přítomnosti lymfocytární infiltrace, lymfatické a vaskulární invazi, perineurálním šíření, postižení spádové uzliny, případně dalších uzlin. Nejvýznamnější histopatologické prognostické faktory jsou součástí aktuální TNM klasifikace melanomu. Se zavedením cílené léčby se úloha patologa rozšířila o stanovení mutací v klíčovém onkogenech (*BRAF*, potenciálně *c-KIT* a *NRAS*).

34 Sarkomy

*Dagmar Adámková Krákorová (34.1 a 34.3);
Beatrix Bencsiková (34.2)*

34.1 Sarkomy měkkých tkání

34.1.1 Úvod

Sarkomy měkkých tkání (STS) jsou nádory velmi vzácné. Vyrůstají mohou kdekoliv. Vyskytují se napříč všemi věkovými skupinami, nejčastěji u dětí a adolescentů. U dospělé populace tvoří asi 0,6 % všech malignit. Incidence se na území Evropské unie pohybuje kolem 4–5 nových případů na 100 000 obyvatel ročně. V České republice je nově diagnostikováno ročně kolem 400 nových případů (včetně gastrointestinálního stromálního a Kaposiho sarkomu).

Jde o velmi heterogenní skupinu nádorů odvozených z mezenchymu, zčásti i z neuroektodermu. Nejčastějším a zároveň sarkomem typickým pro dětský věk je rhabdomyosarkom (RMS). U pacientů dospělého věku dominují tzv. non-rhabdomyosarkomy (NRSTS). Nejrozšířenější klasifikační schéma je klasifikace podle Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2013. Rozděluje nádory měkkých tkání na skupiny podle tkáně, jejíž typ nádory napodobují, na tumory adipocytární, fibroblastické/myofibroblastické, tzv. „fibrohistiocytární“, hladkosvalové, pericytické/perivaskulární, vaskulární, příčné pruhovalého svalu, gastrointestinální stromální tumory, nádory nervových obalů, tumory nejisté diferenciace a nediferencované/neklasifikované sarkomy. V každé skupině jsou nádory dále tříděny podle biologického chování na benigní, intermediární a maligní. Typické je obtížně predikovatelné biologické chování. Každý subtyp představuje často specifickou chorobu lišící se svým biologickým chováním i citlivostí k léčbě.



Obr. 34.1 – Špatně diferencovaný sarkom, NOS
(zdroj: archiv MOÚ Brno)



Obr. 34.2 – Kaposiho sarkom (zdroj: archiv MOÚ Brno)

34.1.2 Klinické příznaky

Nejčastějším příznakem je iniciálně klinicky nemá rezistence. V 50 % postihuje končetiny (obr. 34.1, 34.2), ve 40 % trup a retroperitoneum, v 10 % oblast hlavy či krku. Častá je úrazová anamnéza, která může vést k podcenění příznaků a oddálení správné diagnózy. V lokalizaci břišní bývá často prvním příznakem až tlak nádorové masy na okolní orgány (poruchy pasáže, střevní obstrukce, obstrukce močových cest), podobně jako při lokalizaci v oblasti hrudní (pleurální příznaky, míšní komprese). Nespecifické příznaky nejsou typické.

34.1.3 Algoritmus vyšetření při stanovení diagnózy

K diagnostice by měl být pacient odeslán do specializovaného centra již při prvním podezření na toto onemocnění. Důležité je na možnost této diagnózy především myslet. Odběr biopsie by měl být proveden erudovaným lékařem. Samozřejmě je vhodné vyhodnocení zkušeným patologem – „sarkomistou“. Při sebemenší pochybnosti je žádoucí druhé čtení histologie dalším specialistou, a to vše v co nejkratším čase. Uchovávání materiálu v „biobance“ pro možnosti dalších došetření by mělo být dnes ve specializovaných centrech běžné. V algoritmu zobrazovacích metod je metodou první volby ultrasonografie (UZ). Je všeobecně dostupná, neinvazivní a biologicky neškodná. Umožní vyhodnotit lokalizaci, velikost, ohraničení, strukturu a prokrvení nádoru. Její zásadní limitací je především zkušenost vyšetřujícího lékaře. Upřesnění nálezu probíhá pak cestou CT/MR vyšetření podle lokalizace (obr. 34.3). Výhodou CT oproti MR je zobrazení kalcifikací v nádoru a zobrazení změn přilehlého skeletu. CT vyšetření má rovněž nezastupitelnou roli v diagnostice plicních

35 Nádory neznámého primárního ložiska

Jindřich Fínek

35.1 Charakteristika

Nádory neznámého primárního ložiska jsou definovány jako histologicky ověřené zhoubné nádory, u nichž nebylo prokázáno, z jakého orgánu vycházejí, a to v době před zahájením léčby.

Tyto nádory se projevují velice pestrými symptomy a obecně nemají dobrou prognózu. Jejich společným znakem je časná diseminace, neumožňující odhalit mnohdy malé primární ložisko, agresivita a nepředvídatelnost metastatického chování.

Přežívání nemocných s nádory neznámého primárního ložiska je obvykle krátké. Nemocní s prokázanými pouze uzlinovými metastázami mají medián přežití od 6 měsíců do 9 měsíců, zatímco nemocní se systémovým, extranodálním postižením se dožívají mediánu 2–4 měsíce.

Najdeme však i malou skupinu nemocných s dobře ovlivnitelným onemocněním, u které se medián celkového přežití pohybuje v rozsahu 12–36 měsíců.

Pokud se zabýváme pouze solidními malignitami, pak najdeme nejčastější 3 histologické typy nemocných s nádory neznámého primárního ložiska:

- adenokarcinomy – či nádory blíže nespecifikované,
- dlaždicobuněčné karcinomy,
- neuroendokrinní nádory.

35.2 Manifestace a prognóza

Většina nemocných s nádory neznámého primárního origa má nepříznivou prognózu. Negativními prognostickými znaky jsou mužské pohlaví, nízký výkonnostní stav (PS), diagnóza adenokarcinomu s vícečetným orgánovým postižením, maligní ascites s prokázanými buňkami adenokarcinomu, peritoneální metastázy, metastázy do centrálního nervového systému.

U těchto nemocných se doporučuje „empirický přístup“ k léčbě, i když její přínos pro nemocné bývá sporný a je spíše psychologický.

Mezi nemocné s „dobrou“ prognózou patří ženy s papilárními adenokarcinomy peritoneální dutiny, ženy s adenokarcinomy postihujícími pouze axilární lymfatické uzliny, nemocní s izolovanou inguinální lymfadenopatií, nemocní s postižením pouze krčních uzlin dlaždicobuněčnými nádory, nemocní se špatně diferencovanými neuroendokrinními

36 Hematologické malignity

*Libor Červínek (36.1);
František Folber, Štěpán Hrabovský, Michael Doubek (36.2);
Lukáš Semerád, Barbora Weinbergerová, Zuzana Šustková, Zdeněk Ráčil (36.3);
Daniela Žáčková, Miroslav Penka (36.4);
Juraj Ďuraš, Michal Kaščák, Milan Navrátil, Roman Hájek (36.5 a 36.6),
Markéta Hadrabová, Michael Doubek (36.7, 36.9 a 36.10);
Zdeněk Adam, Luděk Pour, Eva Michalková, Marta Krejčí (36.8);
Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Luděk Pour, Petr Szturz, Eva Michalková,
Jiří Mayer (36.11)*

36.1 Myelodysplastický syndrom

36.1.1 Souhrn

Myelodysplastický syndrom představuje klonální poruchu krvetvorby, jež se manifestuje s maximem ve věku 65–72 let. Patofyziologie onemocnění je komplexní a souvisí s genetickými změnami v jádře kmenové buňky. V rámci diagnostiky a diferenciální diagnostiky je nutno vyšetřit kostní dřeň a doplnit cytogenetické vyšetření, na jehož základě je onemocnění klasifikováno a je stanovena prognóza a optimální léčba. Léčebná strategie pro pacienty s nižším a středním rizikem spočívá v podpůrné stimulační nebo imunomodulační terapii. Léčba pacientů s vysokým rizikem (při dobrém celkovém klinickém stavu pacienta) zahrnuje podání intenzivní chemoterapie s následnou transplantací nebo bez následné transplantace krvetvorných buněk a podání hypometylačních preparátů.

36.1.2 Definice

MDS neboli myelodysplastický syndrom je řazen mezi klonální onemocnění kostní dřeně. Onemocnění můžeme definovat jako maligní onemocnění kmenových buněk, charakterizované neúčelnou krvetvorbou vedoucí k cytopenii v periferní krvi a u mnoha pacientů progredující do akutní myeloidní leukemie.

36.1.3 Epidemiologie

MDS je převážně onemocněním starších lidí (medián věku pacientů je podle různých studií mezi 65–72 lety), může však postihnout i mladší nemocné. Incidence onemocnění se pohybuje okolo 4–5 nemocných na 100 000 obyvatel.

36.1.4 Patofyziologie

Presná patofyziologie MDS není dosud plně objasněna. Primární postižení se soustřeďuje na kmenové buňky v kostní dřeni. U nemocných s MDS jsou kmenové buňky prvotně

poškozeny různým patogenním činitelem (toxin, záření, expozice mutagenu). Postižení kmenových buněk vede k aktivaci přirozené smrti buňky, tedy k apoptóze. Následně dochází ke kumulaci poruch genomu kmenové buňky. Tyto změny jsme u některých pacientů schopni detekovat jako postižení části chromozomu (např. delece 5q, 20q) či chybění celých chromozomů (chybění chromozomu 7, chybění chromozomu Y). V počátku onemocnění je obvykle hyperplazie a dysplazie kostní dřeně, jež kontrastují s nízkým počtem krvinek v periferní krvi. V dalším průběhu onemocnění dochází k nárůstu nezralých buněk krvetvorby (blastů) v kostní dřeni a následně i v periferním krevním obraze. V přirozeném průběhu onemocnění je přechod do vyššího rizika a progresu do akutní myeloidní leukemie. Klinický obraz onemocnění je do značné míry variabilní, což je dáno heterogenitou onemocnění. U mnoha pacientů je MDS diagnostikován na základě klinických projevů anemie či trombocytopenie. Při vyšetření kostní dřeně zjistíme poruchu tvaru a vývoje krvinek, jež se nazývá dysplazie. U pacientů je nutno zvolit standardní doporučený diagnostický postup.

Indikovaná vyšetření při diagnostice MDS

1. Krevní testy. Základním vyšetřením při diagnostice MDS je vyšetření krevního obrazu s manuálním diferenciálním rozpočtem na 500 buněk a stanovení počtu retikulocytů. Dále je nutno doplnit biochemická vyšetření: jaterní testy, minerály, stanovení hladiny urey, kreatininu, kyseliny močové, laktátdehydrogenázy, glykemie, celkové bílkoviny, elektroforézy imunoglobulinů, beta-2-mikroglobulinu, CRP, metabolismus železa – hladina železa, feritinu, saturace a vazebná kapacita transferinu, hladina erythropoetinu, vitamínu B₁₂ a kyseliny listové, na začátku doporučujeme doplnit hladinu hormonů štítné žlázy.

2. Vyšetření kostní dřeně. Sternální punkce nebo trepanobiopsie prokazují abnormality vývojových stadií buněk krvetvorby v kostní dřeni (vyšetření tvaru buněk + cytochemie na metabolismus železa) a také umožňuje odběry k diagnostice chromozomálních odchylek (cytogenetika). Dále je odebrán vzorek krve ke stanovení imunofenotypizačního rozpočtu jednotlivých krvinek. Vzorky kostní dřeně jsou získávány při dvou odlišných procedurách – při sternální punkci nebo trepanobiopsii. Vyšetření kostní dřeně aspirací dřeňové krve ze sterny přináší základní informace o vývoji krevních tělísek ve dřeni. Vyšetření spojené s odběrem válečku kosti z hřebene kyčelní kosti (trepanobiopsie) přináší možnost podrobného histologického vyšetření architektiky kostní dřeně (vyšetření vhodnost při snížené buněčné celularitě – například při hypoplastickém typu MDS).

3. Doplnkové testy

- Virologické vyšetření: stanovení HbSag, parvoviru B19, HIV.
- Koagulační vyšetření: stanovení parametrů krevní srážlivosti.
- Imunohematologické vyšetření: stanovení protilátek proti erytrocytům. Testy na PNH – stanovení CD59 a CD55 na erytrocytech a granulocytech.
- Molekulárně genetické vyšetření: JAK2 mutace, HLA DR 15, HLA typizace.

Klasifikace onemocnění

Heterogenita MDS způsobuje, že průběh onemocnění se u jednotlivých pacientů značně odlišuje jak stran klinického obrazu, tak i prognózy nemoci. Z těchto důvodů

Rejstřík

vybraných termínů a zkratk

Symboly

5-fluorouracil 81–83, 88, 90, 92, 95, 154, 168–171, 188, 197, 198, 204–209, 212, 216, 228, 233, 235, 244, 246, 304, 331, 360, 361
 5-FU viz 5-fluorouracil
 5-hydroxiindoloctová kyselina 238
²²³radium 277, 282

A

abirateron 280
 ADC viz adenokarcinomy
 adenokarcinomy 24, 26, 36, 40, 60, 166, 167, 179–181, 186, 194, 195, 197, 201, 216, 227, 256, 278, 298, 302, 305, 356, 358–361
 adjuvantní chemoterapie 73, 162, 188, 204, 210, 212, 233, 253, 272, 293, 295, 316, 336, 352, 353
 adriamycin 272, 352, 392
 aflibercept 94, 209, 210, 212
 akutní lymfoblastická leukemie 372–375, 381, 400, 419, 433
 akutní myeloidní leukemie 375–379, 421, 422
 AL-amyloidóza 416–417
 aldesleukin 85
 alogenní transplantace krvevorných buněk 370, 371, 374, 375, 378, 381, 382, 408
 alo-TKB viz alogenní transplantace krvevorných buněk
 alternativní medicína 125–129
 amitriptylin 112
 AML viz akutní myeloidní leukemie
 anagrelid 382, 385, 386, 388
 anální karcinom 214–218
 Ann Arbor klasifikace 390, 391, 396, 397, 399
 anorexie 96, 98, 102, 120, 206, 219, 348
 antiemetika 91, 93, 115
 antracykliny 92, 93, 95, 316, 318, 336, 378, 400
 aprepitant 90, 93
 astrocytomy 53, 162
 astrogliomy 161, 162
 ataxia teleangiectatica 49, 60
 axitinib 94, 263, 264
 azbest 173, 185, 186, 189, 305

B

bazocelulární karcinom kůže 329
 BCG vakcína 271