

Klinická onkologie

učební texty a poznámky

Zpracoval prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D. **Spoluautoři** doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D., MUDr. Alena Metelková, Ph.D., MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph.D.

Hlavní zdroj literatury a výtah z publikace: *Onkologie v kostce. Current Media, Praha, 2018, ISBN: 978-80-88129-37-0. Autoři:* S Vokurka, P Tesařová, J Abrahámová, V Bajčiová, M Budinský, T Büchler, P Holečková, J Chrastina, E Janů, P Klener, J Klimeš, K Kopečková, Š Kozáková, J Kulhánková, R Lakomý, R Lohynská, J Mraček, D Pavlišta, Z Pechačová, A Poprach, E Sedláčková, L Semerád, M Staník, I Šubrt, P Tesařová, J Tomášek, R Tupý, M Zemanová



***Onkologická a radioterapeutická klinika, Univerzita Karlova,
Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA,
přednosta onkologické kliniky a děkan lékařské fakulty***

8/2020

- **Kancerogeneze – obecná charakteristika a fáze maligní transformace buněk, genetická podstata kancerogeneze: onkogeny, tumor supresorové geny, DNA reparativní geny, základní charakteristiky nádorové buňky (Hanahan-Weinberg teorie)**

Podstatou vzniku a rozvoje nádoru (nádorová, maligní transformace) je **poškození nebo mutace genů** (podle okolností tzv. **aktivační nebo inhibiční mutace**), které kódují buď proteiny podporující buněčné dělení a růst (tzv. **protoonkogeny se změny v onkogeny**), nebo proteiny tlumící buněčný růst a podporující apoptózu (tzv. **tumor supresorové geny**), nebo proteiny zajišťující opravu změn (mutací) v DNA (tzv. **DNA-reparační geny**). **Následkem** je intenzivnější buněčné dělení - **zvýšená proliferace** a nebo snížené programové buněčné umírání - **omezená apoptóza**.

Mutace a poškození mohou být již vrozené a dědičné, nebo jsou získané a vznikají v průběhu života **spontánně nebo působením vlivů rizikových pro rozvoj nádorů (tzv. kancerogeny)**. Mutace vzniklá nebo přítomná v nádorově transformované buňce (tzv. nádorová kmenová buňka) je pak předávána do nádorových dceřiných buněk tvořících **nádorový klon** s přítomností pak případně dalších nových mutací. **V jednom kompletním nádoru tedy může být i několik jednotlivých buněčných klonů** s odlišnou agresivitou, citlivostí na onkologickou léčbu (tzv. **nádorová heterogenita**).

Vznik nádorového onemocnění je podmíněn i **selháním protinádorové imunity a působením mikroprostředí** (fibroblasty, endotelie, makrofágy, lymfocyty) v okolí, resp. **nádorovém stromatu**. Roli v ovlivňování funkčnosti protinádorové imunity má nejspíše i mikrobiální složení gastrointestinálního traktu (**mikrobiom**).

Průběh kancerogeneze bývá členěn do několika stádií:

Iniciace: prvotní mutace kritického genu - buňka má potenciál maligní transformace.

Promoce: trvá roky - další faktory působí stimulaci pro vznik maligního klonu

Konverze: vznik vlastního maligního klonu (charakterizovaná deregulací proliferace a apoptozy)

Progrese: hromadění genetických změn, růst nádoru, invaze, do okolí

Metastazování: lymfogenní šíření nádoru do regionálních lymfatických uzlin, vznik vzdálených metastáz hematogenní cestou.

Nádory lze z pohledu biologie rozdělit na tzv. **nezhoubné (benigní)** a tzv. **zhoubné (maligní)**.

Maligní nádory rostou spíše rychleji, agresivněji, infiltrativně do okolí a mají schopnost metastazovat - zakládat dceřiná ložiska. **Benigní nádory** rostou spíše pomaleji, ohraničeně a nemetastazují. **R.Weinberg a D.Hanahan definovali v r.2000 celkem šest základních vlastností maligní buňky:** nesmrtelnost (neomezené dělení), necitlivost k signálům vedoucím k zastavení buněčného cyklu, vyřazení apoptózy, produkce vlastních růstových signálů - molekul, zvýšená angiogeneze (novotvorba cév) a možnost tkáňové invaze a metastazování. Schopnost reprogramovat energetický metabolismus, unikat z "dohledu" protinádorové imunitní reakce.

- **Obecný průběh a fáze onkologického onemocnění klinicky, metastazování, relaps/recidiva, progrese, remise, rezistence/refrakternita**

Viz také předchozí kapitola. Zpočátku nádor roste asymptomaticky. Doba prvních projevů závisí na lokalizaci a rychlosti růstu. Zobrazovací metody (CT, MR) jsou schopny většinou diagnostikovat ložiska velikosti kolem 0,5-1 cm. Jeden cm³ nádoru však obsahuje již 10⁹ buněk. **Narůstající populace nádorových buněk, vlastní růst primárního nádoru a metastáz postupně začíná pacienta zatěžovat svými projevy lokálními** (např. bolest, porucha funkce, průchodnosti), ale **také případně tzv. paraneoplastickými** (viz samostatná kapitola).

Šíření maligních nádorových buněk z místa vzniku (primární nádor) do dalších částí organismu a tvorba sekundárních ložisek (metastáz) - je stupňovitý proces nazývaný metastatická kaskáda.

Šíření nádorových buněk může probíhat **infiltrací do okolí** (per continuitatem), ale také **cestou lymfogenní** (např. spinocelulární karcinom ORL oblasti metastazuje do uzlin) nebo **hematogenní** (typicky sarkom metastazující do plic či jater), ale i cestou **implantační** (karcinom endometria šířící se vejcovodem na peritoneum) nebo jako **otiskové** metastázy (karcinom vulvy). Zhoubné nádory se **mohou šířit i všemi výše uvedenými způsoby najednou**.

Přirozený průběh onkologického onemocnění může podle charakteru malignity trvat několik **málo dní** (např. akutní promyelocytární leukémie) **případně až několik let**. Onkologická léčba může minimalizovat projevy nemoci, zpomalit její průběh, případně ji i zcela potlačit (vyléčit). **V průběhu onkologického nevléčitelného onemocnění lze rozlišit tyto fáze:**

- a) Kompenzované onemocnění** – měsíce nebo roky, onkologická léčba přispívá ke kontrole projevů nemoci, je poskytována i péče intenzivní a resuscitační.
- b) Onemocnění ve fázi zlomu (dekompence, preterminální fáze)** – selhává onkologická léčba, rozvíjí se komplikace, zhoršuje se stav, prognóza nepříznivá a jedná se většinou o týdny až měsíce, paliativní péče, indikace intenzivní a resuscitační léčby je individuální.
- c) Terminální fáze** – nevratné zhoršování, v řádu dnů až týdnů, péče plně symptomatická, ošetrovatelská, paliativní, hospicová bez intenzivní a resuscitační péče.

Obecně používané definice pro hodnocení léčebné odpovědi a stavu nemoci:

Relaps, recidiva - návrat aktivity malignity, ze stavu kompletní remise.

Rezistence, refrakterita - po léčbě přetrvává prakticky stejný rozsah malignity, zde však termín vyjadřuje projev minimální, resp. úplné necitlivosti malignity na podanou léčbu.

Progrese - zhoršení a nárůst rozsahu malignity.

Regrese - ústup rozsahu malignity.

Remise parciální - částečný (většinou alespoň třetinový nebo poloviční) ústup malignity po léčbě.

Remise kompletní - vymizení projevů malignity, nemožnost ji detekovat klinicky, zobrazovací metodou, ideálně ani mikroskopicky, nicméně nelze vyloučit minimální reziduální (zbytkovou) nemoc na submikroskopické (např. molekulárně-genetické) úrovni.

- **Paraneoplastické syndromy – nejčastější typy a možnosti jejich ovlivnění (kachexie, hormonální paraneoplastické syndromy, tromboembolie)**

Paraneoplastické příznaky (resp. symptomy, syndromy) typicky u karcinomu plic, pankreatu, gynekologické, lymfomů a thymomů, jsou projevy a změny, které doprovázejí nádorové onemocnění, mají s ním souvislost, ale vyskytují se mimo orgán a oblast postiženou vlastním nádorem nebo jeho metastázou. Mohou být např. vyvolány signálními látkami produkce nádoru (např. cytokiny, interleukiny, hormonálně účinné látky, enzymy, serotonin atd.) nebo na autoimunitním podkladě např. onkoneuronální protilátky (anti-Hu, anti-Yo) u paraneoplastických neurolog příznaků. Mohou předcházet před projevy nádoru týdny, měsíce, i roky. Při vyléčení malignity mohou vymizet, ale i zanechat poškození (např. autoimunitní neurologická poškození).

Obecné příznaky: únava, noční pocení, nechutenství, anorexie, odpor k masu, hubnutí a kachexie, horečky neznámého původu, imunodeficit (herpes zoster, recidivující infekce).

Hematologické: hyperkoagulační, anémie chronických (nádorových) chorob, leukopénie, leukocytóza, trombopénie, trombocytóza. **Přítomnost nádoru zvyšuje riziko tromboembolických příhod několikanásobně.** Léčba hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie se řídí standardními doporučenými postupy interního lékařství. V paliativní péči mohou vznikat specifické situace u pacientů s limitovanou prognózou nebo rizikem krvácivých stavů, kdy je antikoagulace kontraindikována. U omezeně pohyblivých pacientů s aktivní nádorovou chorobou je doporučena profylaxe nízkomolekulárním heparinem.

Neurologické: myasthenia gravis (typicky doprovází thymom)

Hormonální - endokrinologické: z produkce hormonálně účinné molekuly odpovídající např. parathromonu (maligní hyperkalcemie a hypofosfátémie), antidiuretickému hormonu (SIADH, Schwartz-Bartterův sy., rozvoj otoků a hyponatrémie), adrenalkortikotropnímu hormonu ACTH (rozvoj Cushingova sy. s hypokaliemií), insulinu (hypoglykémie).

Kachexie je multifaktoriální syndrom charakterizovaný ztrátou hmotnosti s progresivní ztrátou svalové hmoty, nemůže být plně upraven pomocí konvenční nutriční podpory. Vzniká na základě kombinací redukováného příjmu potravy a abnormálním metabolismem (inzulínová rezistence, zvýšená lipolýza, zvýšená produkce proteinů akutní fáze a cytokinů se systémovou zánětlivou odpovědí). Bývá anorexie. Prevalence závisí na více faktorech, mezi hlavní patří druh a stádium onkologického onemocnění. Na kachexii umírá přibližně 25-30% onkologických pacientů.

Kožní: svědění (pruritus), acanthosis nigricans, keratózy, hypertrichosis, opary.

Revmatologické: např. paraneoplastická polyarthritis (séronegativní), dermatomyositida, myositida.

Jiné: nefrotický syndrom, serotoninový syndrom u neuroendokrinních tumorů (návaly, průjem, poškození pravostranných srdečních chlopní).

Léčba a ošetřování se odvíjí od konkrétního typu postižení a komplikace. V symptomatické léčbě lze obecně jako možnost volby k ovlivnění paraneoplastických příznaků využít i **kortikoterapie** s Prednisonem ideálně v nejnižší účinné dávce a krátkodobě.

- **Etiologie nádorů – hlavní etiologické faktory zevního prostředí (fyzikální, chemické, biologické), prekancerózy a dědičné dispozice**

Podstatou vzniku a rozvoje nádoru (nádorová, maligní transformace) je nejprve **poškození nebo mutace genů ovlivňující** buněčné dělení a růst, apoptózu, nebo reparaci DNA. Vznik nádorového onemocnění je podmíněn i **selháním protinádorové imunity a působením mikroprostředí**.

Mutace a poškození mohou být již vrozené a dědičné, nebo jsou získané a vznikají v průběhu života **spontánně nebo působením vlivů rizikových pro rozvoj nádorů (tzv. kancerogeny)**.

Kancerogeny (karcinogeny): chemické molekuly, fyzikální a biologické vlivy podněcující nádorovou transformaci - např. UV záření (typicky u melanomu), virus HPV (karcinom cervixu dělohy, orofaryngu), virus EBV (lymfomy), virus HBV (karcinom jater), nikotinismus (karcinom plic), ionizující záření, radon, polycyklické uhlovodíky, benzpyren, azbest, nitrosaminy, aflatoxiny a další.

Prekancerózy - buněčné a tkáňové změny, nemají charakter zhoubného nádoru, z nich se však v kratším či delším období (až desetiletí) může vyvinout maligní nádor. Je zvýšená proliferace, zvýšená kumulace mutací. Např. dysplazie podle míry buněčné atypie a rostoucího rizika přechodu v invazivní karcinom mohou být lehké, střední nebo těžké (I, II, III), a předstupněm do invazivního karcinomu je tzv. **preinvazivní léze, resp. carcinoma in situ** (změny buněk jsou již shodné s maligním nádorem, ale je zachována bazální membrána a nedochází tedy k invazi do okolních struktur, není metastazování (např. duktální karcinom in situ prsní žlázy)). Prekancerózy nejčastěji v oblasti sliznic mají klinicky charakter bělavých oblastí (leukoplakie), případně jsou s erytémem (erytro-leukoplakie, erytroplakie), mohou mít charakter polypů např. v trávicím traktu, typickou prekancerózou je pak např. tzv. Barrettův jícen s metaplázií sliznice při chronickém zánětu a refluxu, cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN) čípku děložního ve vazbě na HPV infekce a myelodysplastický syndrom při postižení krvetvorby.

Dědičné dispozice - v rodině je zvýšený výskyt malignit - je „**náklonnost**“ k malignitám. Není prokázána jasně definovaná dědičná závažná mutace specifického genu. Pacient dědí ne úplně kvalitní „protinádorové“ zabezpečení (opravné, supresorové geny, protinádorová imunita) a je snazší možnost rozvoje malignity při působení kancerogenu. Postupně v průběhu generací se dispozice může snižovat.

- **Hereditární nádorové syndromy – nejčastější typy (BRCA asociované malignity, FAP, Lynchův syndrom)**

Hereditární (dědičné) syndromy jsou skupinou onemocnění s většinou autozomálně dominantní dědičností s často vysokou mírou penetrance. Většinou se jedná o děděnou zárodečnou (germinální) mutaci postihující tumor supresorové geny nebo DNA-reparační geny. U postiženého jedince se výrazně zvyšuje pravděpodobnost nádorového onemocnění, včetně posunu do mladšího věku a s možností i vícečetných malignit (duplicity, triplicity, multiplicity). Na podkladě dědičnosti vzniká cca 5-10% malignit. Podezření na dědičné nádorové onemocnění se zvyšuje v případě rozvoje malignit v mladém věku, především u karcinomu prsu, ovaria a kolorekta, při opakovaném nádorovém onemocnění, při zvýšeném výskytu malignit v příbuzenstvu. Vhodné je doporučit konzultaci s klinickým genetikem, který na základě údajů anamnézy může dále provést specifická genetická dovyšetření a vydat další doporučení. Mezi nejvýznamnější syndromy patří:

Hereditární syndrom nádorů prsu a ovaria - mutace genů **BRCA**. Pro nosiče mutace je celoživotní riziko onemocnění karcinomem prsu 80-90 %, karcinom ovaria až 60 %, je vyšší riziko pro další nádorová onemocnění a u mužů především karcinom prostaty. Je doporučeno prakticky od dvaceti let časně pečlivé sledování gynekologické a kontroly prsů (USG, MR, mamografie). Bývá doporučena profylaktická mastektomie s rekonstrukcí prsu a preventivní adnexektomie (v cca 35-40 letech), které výrazně snižují riziko rozvoje karcinomu (do 5 %).

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) - mutace **APC** genu. Rozvoj stovek až tisíců polypů kolorekta s vysokým rizikem časně maligní transformace se objevuje již v dospívání. Mohou být i v žaludku a tenkém střevě a je vysoké riziko i dalších malignit. Sledování a endoskopické kontroly začínají již v dětství a doporučuje se časná profylaktická kolektomie.

Lynchův syndrom - Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom - mutace opravných Mismatch Repair (MMR) genů MLH a MSH. Je zhruba 75 % riziko rozvoje karcinomu tračníku (polypy nebývají často vyvinuty), až 60 % riziko karcinomu dělohy a dalších. Od dvaceti let se doporučují pravidelné kontroly, především kolonoskopické, gynekologické a další.

Další syndromy např. Li-Fraumeni (nádory CNS, leukémie, prsu, sarkomů od dětského věku), MEN - Mnohočetná endokrinní neoplázie 1 a 2 (nádory endokrinních žláz, často štítné žlázy, příštítných tělísek, feochromocytom a další).

- **Epidemiologie nádorů – výskyt nejčastějších malignit ve světě a v ČR, vysvětlení pojmů: incidence, prevalence, mortalita**

Epidemiologie v onkologii - mapuje, sbírá a analyzuje data týkající se výskytu a úmrtnosti na onkologické onemocnění v populaci a populačních skupinách. Pomáhá odhalení příčin možných výkyvů a popisuje odraz změn mířených proti malignitám (např. skrínk, zavedení terapie).

Národní onkologický registr (NOR): Zhoubné novotvary jsou systematicky a celoplošně v České republice evidovány od konce padesátých let minulého století, v roce 1976 byl založen Národní onkologický registr (NOR), ve kterém se sledují všechna onemocnění zhoubnými novotvary prostřednictvím povinného hlášení.

Incidence - počet nově diagnostikovaných nádorových chorob za určité období (např. během jednoho kalendářního roku, během 5, 10 let apod.).

Mortalita - počet úmrtí na onemocnění během jednoho kalendářního roku (či během více let).

Prevalence - celkový počet onemocnění určitou maligní chorobou k určitému datu. Je to součet všech onemocnění nově diagnostikovaných se všemi onemocněními diagnostikovanými kdykoliv dříve, pokud jejich nositelé k danému datu žijí.

Vedle chorob kardiovaskulárního systému představují malignitu druhou nejčastější příčinu smrti. Je patrné zvyšování incidence a prevalence a mírné snížení úmrtnosti. Prodlužující se přežití onkologických pacientů se promítá do rostoucích hodnot prevalence.

Nejpočetnější skupinou malignit představují nemelanomové nádory kůže. U mužů je nejčastějším zhoubným nádorem karcinom prostaty, u žen je nejčastějším nádorem karcinom prsu. U obou pohlaví je na druhém místě kolorektální karcinom, na třetím pak karcinom plic. V mezinárodním porovnání má ČR výrazné prvenství v incidenci renálního karcinomu. Incidence kolorektálního karcinomu u nás je jednou z nejvyšších v Evropě.

- **Nádorová prevence a skríníng v onkologii – primární, sekundární, terciární prevence, skríníngové programy v ČR, význam dispenzarizace**

Primární prevence - snižuje riziko rozvoje a výskytu (incidence) malignity, představuje odstranění rizikových a vyvolávajících faktorů. Mezi prokazatelné preventivní opatření patří např.:

Obecně zdravý životní styl - dostatek pohybu, spánku, pestrá strava, omezení stresových faktorů, Omezení rizikového sexuálního chování a toxických látek, stop kuřáctví a alkoholismu.

Ochrana kůže před UV zářením, zvýšeným působením slunečního záření a solárií.

Kontrola životního prostředí a přítomnosti kancerogenních látek v ovzduší, vodě, potravinách (např. radon, azbest, nitrosaminy, aflatoxiny).

Léčba infekcí a ochrana před nimi - eradikace *Helicobacter pylori* zánětů žaludku, očkování pro hepatitidu B, očkování proti papilomavirům HPV obou pohlaví.

Polypektomie při kolonoskopii, excize prekanceróz

Sekundární prevence - zahrnuje opatření, která umožňují včasné zachycení zhoubných nádorů v nepokročilém a vyléčitelném stadiu s cílem snížit úmrtnost (mortalitu). Prakticky se jedná např. o zajištění screeningových programů na záchyt karcinomu, samovyšetřování (prsů, varlat), sledování rizikových skupin (např. dědičná nádorová onemocnění, prekancerózy).

Terciární prevence - má za cíl včas odhalit recidivu nebo metastazování nádoru, případně včas zachytit rozvoj sekundárních malignit, aby byla možnost včasné léčby nepokročilého onemocnění.

Jedná se prakticky o systém poléčebného sledování, respektive dispenzární péče. S ohledem na charakter onkologického onemocnění je u pacienta zaveden program následných kontrol (dispenzarizace) zahrnujících podle okolností fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření (např. hladiny nádorových markerů) a zobrazovací vyšetření v určitých intervalech - většinou doba 5let.

Screeningové programy: organizovány ve spolupráci s praktickými lékaři a gynekology.

- **Karcinom děložního hrdla:** první gynekologická prohlídka v 15 letech a dále 1x ročně s vyšetřením cytologie stěru hrdla.
- **Karcinom prsu:** mamografie u žen od 45 let věku, každé dva roky, bez omezení horního limitu věku, v akreditovaných centrech (z důvodu přesnosti a bezpečnosti).
- **Kolorektální karcinom:** test na okultní krvácení do stolice ve věku 50-54 let 1x ročně, ve věku 55 let pak test 1x za dva roky nebo kolonoskopické vyšetření 1x za deset let.

- **Diagnostika nádorových onemocnění – anamnéza, fyzikální a laboratorní vyšetření, nádorové markery, biopsie, zobrazovací metody, endoskopické diagnostické metody**

RA: možnost odhalení dědičné (hereditární) zátěže. **OA:** nemoci s přímou souvislostí s nádorovým onemocněním (např. chronická gastritida, HPV infekce, Crohnova choroba či ulcerózní kolitida, retence varlete aj.) **Abusus:** alkohol či kouření cigaret. **PA:** přítomnosti kancerogenů na pracovišti či v domácnosti. **SA:** informace o zázemí pacienta a možnosti péče o něj v domácím prostředí. **Alergie a medikace:** možné lékové interakce, alergie na Tis (Taxus) riziková pro chemoterapie s cytostatiky ze skupiny taxánů (např. docetaxel, paclitaxel).

Nynější onemocnění: rychlost rozvoje změn (agresivita malignity), symptomy z nádoru a paraneoplastické.

Fyzikální vyšetření a stanovení celkového stavu (performance status): možnost detekovat nádor, metastázy, komplikace, ověření celkového stavu pacienta pro únosnost k případné léčbě.

Karnofského skóre (procento výkonnosti 0 - 100%): 100%: Schopen normálních aktivit a bez obtíží zdrav; 50% nutná významná pomoc a zdravotnická péče; 10% umírající.

WHO (resp. ECOG) performance status (bodové hodnocení ve škále 0 - 5): 0 Plně aktivní jako před nemocí; 3 Na lůžku nebo v křesle více než polovinu dne, pomoc při sebeobsluze; 5: Mrtvý.

Laboratorní vyšetření: ověření komplikací stavu vnitřního prostředí, analýza genetických aberací (PCR analýza DNA nebo RNA, metodika FISH nebo cytogenetika).

Nádorové markery - látky charakteristicky přítomné v nádorové tkáni nebo látky produkované nádorovými buňkami, případně nenádorovými buňkami jako reakce na přítomnost nádoru. Žádný marker není absolutně senzitivní ani absolutně specifický, interpretaci výsledků je třeba zasadit do kontextu dalších vyšetření (falešná negativita nebo pozitivita). Jde o pomůcku v primární diagnostice, ale výsledky je možné využít i pro sledování vývoje onemocnění (remise, recidiva), odhad prognózy onemocnění. Příklad: PSA (Prostatický specifický antigen) u CA prostaty; CEA (Karcinoembryonální antigen) u karcinomu kolorekta, prsu, plic; AFP (Alfa-fetoprotein) u hepatocelulárního karcinomu a germinální nádory (non-seminomy).

Biopsie - zásadní pro určení diagnózy, v některých případech i cytologické, hodnocené zkušeným patologem. Jednotlivé nádorové entity dle klasifikací nádorů podle WHO, čím dál ve větší míře definovány i na základě přítomnosti specifické genetické změny (aberce, mutace) - např. řada podskupin akutních leukémií, nemalobuněčný karcinom plic, atp....

Základní zobrazovací metody v onkologii: RTG: mamografie; USG: základní pro povrchové měkké tkáně a parenchymové orgány; Endosonografie (EUS) vyšetření ultrazvukem v kombinaci s endoskopií cestou tělních dutin (gynekologie, rektum, jícen, pankreas); CT: univerzální vyšetřovací metodou pro zobrazení tkání celého těla a zároveň nejlepší metodou k vyšetření plic a skeletu; MR: objasnění nejasných nálezů, orgány pánve, CNS; Hybridní metody PET/CT a PET/MR: informace o morfologii a aktivitě metabolických procesů nebo proliferace ve tkáni.

Endoskopie - diagnostika GIT, ORL, urologie; možnost stentáž sténóz

- **Základní principy a význam stagingu TNM, gradingu malignit**

Staging - určení rozsahu, stádia - zásadní informace o rozsahu malignity, význam spočívá v upřesnění velikosti a lokalizace nádoru nebo metastáz pro potřebu určení klinického stádia onemocnění (staging, stážování), ale také pro objektivní porovnávání vývoje onemocnění a hodnocení léčebné odpovědi. Hodnocení rozsahu (stádia) onkologického onemocnění využívá výsledků fyzikálního vyšetření, zobrazovacích nálezů a také výsledků patologické analýzy (tzv. patologický staging) vyšetřených tkání. **Hlavním systémem pro klasifikaci rozsahu malignit je v případě solidních nádorů klasifikace TNM (Tumour, Node, Metastasis).** Podle velikosti a rozsahu primárního nádoru (označen jako **T** s indexem pro stoupající rozsah 0 až 4), podle

postižení regionálních uzlin (onačeno jako **N** s indexem pro rozsah 0 až 3) a podle přítomnosti vzdálených metastáz (onačeno jako **M** s indexem 0 nebo 1 při přítomnosti metastáz) v souhrnu přiřazuje onemocnění **do stádia I. až IV. s rostoucí pokročilostí a současně i rostoucí nepříznivou prognózou** (např. st. I – malý lokalizovaný maligní nádor, st. IV – velmi pokročilé onemocnění s metastázami). **Existují ale i specifické systémy** - např. FIGO pro gynekologické malignity, Ann Arbor pro lymfomy.

Grading - stupeň diferenciaci, t.j. stupeň malignity - je určován patologem při vyšetřování vzorku nádoru. Rozlišují se tři stupně diferenciaci, kdy stupeň 1 (Grade 1) je nejpriznivější a stupeň (grade) 3 znamená nejmenší diferenciaci. **Nádory s menší (špatnou, malou) diferenciací jsou agresivnější**, na druhé straně jsou většinou senzitivnější k léčbě.

Grading se podle mezinárodních kritérií udává takto: G1 – dobře diferencovaný; G2 – středně diferencovaný; G3 – málo diferencovaný; G4 – nediferencovaný

- **Podmínky zahájení onkologické léčby a charakter léčby (adjuvantní, neoadjuvantní, paliativní, kurativní, konkomitantní, indukční, konsolidační, udržovací), význam podpůrné, symptomatické a hospicové léčby**

Základní léčebné metody: chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie, cílená terapie, imunoterapie a další. **Léčbu lze zahájit za předpokladu:**

Je určena diagnóza - typ malignity, určen rozsah malignity - stádium.

Je znám celkový stav a komorbidity pacienta a pacient je únosný k léčbě.

Léčebná strategie je ideálně posouzena týmově, multioborově.

Pacient s léčbou souhlasí.

Kontraindikace: celkově velmi špatný, nestabilní stav pacienta, onemocnění neindikované k tomuto typu léčby, nesouhlas pacienta.

Z pohledu léčebného záměru je onkologická terapie zamýšlena jako:

Kurativní s cílem eradikace nádorových buněk a „vyléčení“ pacienta (např. u některých typů akutní leukémie, lokalizovaných karcinomů).

Paliativní s cílem odstranění či alespoň zmírnění symptomů nádorového onemocnění (bolest, krvácivé stavy, obstrukce atd.) většinou u pokročilých a metastatických onemocnění.

Adjuvantní s cílem eradikace předpokládané zbytkové mikroskopické choroby, snížení rizika recidivy onemocnění s možností zlepšení přežití např. pooperační léčba po radikální resekci kolorektálního karcinomu, po resekci karcinomu prsu, žaludku atd.

Neoadjuvantní s cílem zmenšení nádoru zpravidla před operací (předoperační), čímž lze v řadě případů dosáhnout operability původně inoperabilního nádoru anebo je možné dosáhnout zmenšení rozsahu operačního výkonu např. předoperačně u karcinomu prsu.

Konkomitantní - podávání chemoterapie spolu s radioterapií s cílem zlepšit efekt radioterapie i zajistit systémovou léčbu např. u karcinomů ORL oblasti nebo dělohy.

Indukční - úvodní chemoterapie navozující ústup malignity např. u akutních leukémií.

Konsolidační – navazující na indukční a potlačující zbytky malignity např. u akutních leukémií.

Udržovací – zajišťující kontrolu dosaženého potlačení malignity např. u akutních leukémií.

Podpůrná léčba je obligátní součástí péče o onkologického pacienta - řeší komplikace onkologické léčby a onkologického onemocnění. **Symptomatická a hospicová léčba:** soustřeďuje se na zachování kvality života nemocného, potlačení jeho obtíží i s jistou nadějí na další přežívání, hospicová péče je primárně zaměřena ošetřování a symptomatickou léčbu v preterminální a terminální fázi onemocnění.

- **Radioterapie - základní principy účinku a typy radioterapie (fotonová a protonová radioterapie, teleradioterapie, brachyterapie, stereotaktická radioterapie) a využití**

Radioterapie (RT) - využívá **ionizující záření**. Má tak vysokou energii, že je schopno vyřadit elektrony z atomového obalu a tím látku ionizovat. Klíčovou molekulou z hlediska radiobiologického účinku je DNA. Reakcí na ozáření může být smrt buňky, zástava dělení. Cílem je dodání dostatečné dávky do cílové oblasti a šetření okolních zdravých tkání. **Dávka D** je energie záření absorbovaná v látce o určité hmotnosti. Její **jednotkou je Gy (gray)**, přičemž $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$.

Fotonová radioterapie - v radioterapii se používá nejčastěji elektromagnetické (fotonové) záření gamma a X. Fotonové záření emitované z přirozených zářičů (atomových jader) se nazývá záření gamma, zatímco brzdné záření se nazývá záření X (rentgenové záření). Nejčastěji používaným zdrojem ionizujícího záření pro zevní ozařování jsou lineární urychlovače - mají vysokoenergetický svazek fotonů, mohou ale také vytvářet svazek záření elektronového.

Protonová radioterapie - ozařování urychleným protonovým svazkem, tedy korpuskulárním zářením. Má velmi podobné biologické účinky jako ozařování fotonové, výhoda však spočívá v lepší fyzikální distribuci dávky. Lze předpokládat snížení vedlejších účinků záření v okolí nádoru (využití např. oční melanomy, dětské nádory centrální nervové soustavy).

Zevní radioterapie (teleradioterapie) - zdroj ozařování je umístěn mimo tělo ozařovaného. Základní příprava pacienta probíhá obvykle na RTG simulátoru, přístroji pracujícím na principu skiaskopie. Ten umožňuje lokalizovat polohu cílového objemu a simulovat ozařovací podmínky po vytvoření ozařovacího plánu. Fixace pacienta je zcela zásadní podmínkou pro správné a přesné provedení radioterapie. Plánovací CT vyšetření má za cíl získat přesná geometrická a anatomická data o pacientovi, jež jsou nutná pro správnou a přesnou definici cílových objemů, stejně tak ale podává aktuální informaci o rozsahu nádorového onemocnění. V určitých situacích je výhodné použít fúzi CT obrazů s jinou zobrazovací metodou, např. MR vyšetření u nádorů prostaty, mozku a děložního čípku ke zvýšení přesnosti plánování. Celková dávka určená k ozáření určitého cílového objemu (tzn. nádoru, jeho lůžka anebo spádové lymfatické oblasti) musí být rozdělena (frakcionována) do několika menších dávek (frakcí). Při tzv. standardní frakcionaci se používá ozáření 5 dnů v týdnu dávkou 2 Gy. Celková aplikovaná dávka se liší podle léčebného záměru, lokalizace a typu nádoru, většinou je v rozmezí 30-80 Gy.

Stereotaktická radioterapie - speciální technika zevního ozařování, které lze provádět pomocí přístrojů: Leksellův gama nůž, X nůž a CyberKnife (kybernetický nůž). Při použití těchto technik lze aplikovat vysokou dávku do poměrně malého cílového objemu v několika málo frakcích. Lze jich využít při léčbě mozkových metastáz (Leksellův gama nůž, X nůž), lokalizovaných plicních nádorů anebo také plicních metastáz různých primárních nádorů (CyberKnife).

Brachyterapie- „ozařování na krátkou vzdálenost“, dosahuje velmi vysoké dávky záření v místě aplikace (intenzita záření výrazně klesá s narůstající vzdáleností). Tím je umožněno lokálně aplikovat, ve srovnání se zevní radioterapií, vyšší dávku a v kratším čase. Je to vhodná léčebná metoda pro malé, dobře přístupné a ohraničené nádory. Vyžaduje speciálně vybavený brachyterapeutický sál a v určitých případech i provedení celkové anestézie anebo analgosedace, např. při potřebě umístit zdroj záření do oblasti hrdla nebo těla děložního. Při brachyterapii se používají tzv. **uzavřené zářiče**, jejichž velikost je velmi malá (např. iridiový zdroj má průměr asi 1 mm a délku 5 mm) a nejčastěji jsou formovány do tvaru zrn nebo válečků, emitujících gama záření. Mezi nejvýznamnější a nejčastěji využívané zdroje patří ¹⁹²iridium, ¹³⁷cesium, ¹⁹⁸zlato a ¹²⁵jód, což jsou všechno umělé radioizotopy. **Brachyterapie intrakavitární** – zdroj záření je umístěn v tělní dutině, ze které nádor vychází, např. nádor čípku a těla děložního. **Intraluminální** - zdroj je zaveden do lumen trubicového orgánu, např. maligní stenózy bronchů při nádoru plic či stenóz u nádorů mimojaterních žlučových cest. **Intersticiální** - zdroj je prostřednictvím plastických katetrů

či kovových jehel zaveden do nádorového ložiska nebo jeho lůžka, např. v průběhu operačního výkonu (lůžko tumoru po parciální resekci prsu či resekci sarkomu) nebo bez operace přímo do tumoru (např. karcinom prostaty). Tato implantace může být buď **dočasná**, při které se zdroj odstraňuje (nádory prostaty, prsu, sarkomy), anebo **permanentní**, kdy jsou zdroje ponechány v orgánu trvale (nádory prostaty) a při níž je zdrojem záření ¹⁹⁸zlato nebo ¹²⁵jód. **Povrchová (muláž)** - aplikátory jsou umístěny na postiženém povrchu.

Radioterapie se využívá jako samostatná léčba, ale někdy se využívá kombinace s chemoterapií (**konkomitantní radiochemoterapie**) nebo s cílenou léčbou.

Radiosenzitivita: Teoreticky jsou všechny nádory ozářením vyléčitelné, problémem je přítomnost okolních limitujících zdravých tkání, které brání dodání dostatečné letální dávky. **Extrémně citlivé na záření jsou** lymfomy a nádory ze zárodečných buněk, středně citlivé jsou karcinomy, **relativně radiorezistentní jsou** zejména gliomy a sarkomy.

• **Hormonální léčba - základní principy účinku, typy a využití**

S produkcí a účinkem estrogenů souvisí karcinom endometria a prsu, androgenů pak karcinom prostaty. Přímá souvislost mezi růstem nádoru a produkcí hormonů je způsobená přítomností hormonálních receptorů na povrchu nádorových buněk. Hlavním cílem hormonoterapie je obvykle snížení expozice nádoru hormonální produkci. V praxi se hormonální léčba uplatňuje především u karcinomu prsu (hormonálně závislé nádory tvoří 60-70%), karcinomu prostaty (zpočátku jsou hormonálně závislé všechny), karcinomu endometria (hormonální léčba je jednou z paliativních léčebných možností) a neuroendokrinní nádory (např. karcinoid - využívá se inhibice somatostatinových receptorů na povrchu nádorových buněk).

Principy: Ablace a útlum gonád: orchiektomie bilat. u mužů s karcinomem prostaty způsobuje regresi nádoru, stejně jako ovariectomie bilat. u premenopauzálních žen s karcinomem prsu. Aplikace injekčních LH-RH agonistů (hormon uvolňující luteinizační hormon, LH-releasing hormone, gonadorelin, GnRH) svým působením navodí stimulaci a následně pak zpětnou vazbou inhibiční funkce osy hypothalamus-hypofýza-gonády a lze tak dosáhnout kastrčního stavu a nahradit chirurgickou kastrací gonád u karcinomu prsu nebo prostaty.

Inhibice enzymů účastnících se syntézy hormonů: enzym aromatáza konvertuje androgeny na estrogeny v nadledvinách a tukové tkáni. U postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu je léčba inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol, exemestan) velmi účinná, protože nadledviny a tuková tkáň je po přechodu hlavním zdrojem estrogenů..

Antagonisté receptorů a následných signálních drah: Antiestrogeny - tamoxifen, fulvestrant inhibují estrogenový receptor na povrchu buněk karcinomu prsu s estrogenovým receptorem a zabraňují tak účinku fyziologických hormonů. **Antiandrogeny** jsou součástí některých léčebných schémata u karcinomu prostaty, např. enzalutamid a apalutamid působí na více místech signální dráhy androgenového receptoru. **Somatostatinová analoga** - hormonálně aktivní nádory trávicího ústrojí a plic (neuroendokrinní nádory, karcinoid, inzulinom, atp.) s řadou klinických projevů (průjmy, bolesti břicha, dušnost, zarudnutí a návaly horka) lze blokovat vazbou somatostatinových analog (např. lanreotid, octreotid) na somatostatinový receptor nádorové buňky.

Jiné: Gestageny (medroxyprogesteron, megestrol) se používají při léčbě pokročilého nádoru prsu a nádorů dělohy. Podpůrně lze využít ke zvýšení chuti k jídlu, váhy, výkonnosti. **Kortikoidy** (Prednison, Dexamethason) tlumí nauzeu, zvracení, alergie, mají antiedematózní účinek u mozkových metastáz, zlepšují hyperkalcemii, mají protinádorový účinek u hematologických malignit (např. myelom, lymfomy).

Perorální hormonální antikoncepce: Nepatrně zvyšuje relativní riziko vzniku karcinomu prsu a hrdla děložního. Protektivně působí na vznik karcinomu endometria, vaječníků a kolorekta (suprese proliferace buněk endometria, počtu ovulací a snížením koncentrace žlučových kyselin).

Nežádoucí účinky hormonoterapie souvisejí nejčastěji s výpadkem jejich fyziologické funkce. Mohou to být návaly, změny nálad, poruchy menstruace, osteoporóza, řídnutí a vypadávání vlasů, sexuální dysfunkce, únava, ztráta libida, erektilní dysfunkce či gynekomastie u mužů atp.

- **Chemoterapie - základní principy účinku a typy cytostatik (antimetabolity, alkylační látky, interkalační látky, inhibitory topoizomeráz, inhibitory polymerizace/depolymerizace mikrotubulů), možnosti aplikace chemoterapie**

Chemoterapie je léčebná modalita využívající jednotlivé chemické molekuly, respektive léky označované jako **cytostatika**, které mají schopnost blokovat buněčné dělení a tím působit protinádorově - např. blokací syntézy, replikace, struktury DNA, RNA, nebo mitotického vřeténka.

Chemoterapie je systémová léčba, která není svým účinkem specifická (na rozdíl od tzv. léčby cílené - terčové) a cytostaticky působí i na zdravé buňky tkání, které může poškozovat. Nádorové buňky jsou ale na působení cytostatik v některých případech citlivější a je zde léčebný efekt.

Antimetabolity (blokuji syntézu nukleových kyselin): antagonisté purinů (např. merkaptopurin, fludarabin), antagonisté pyrimidinů (např. 5-fluorouracil, kapecitabin, gemcitabin, cytarabin), antagonisté kyseliny listové - antifoláty (např. metotrexát, pemetrexed), hydroxyurea.

Alkylační látky (vazba do DNA - kovalentní) - např. cyklofosamid, ifosfamid, busulfan, melfalan, lomustin, dakarbazin, temozolomid, cisplatina, karboplatina, oxalyplatina, mytomycin C.

Interkalační látky (vazba do DNA - vodíkové můstky) - např. mitoxantron a antracykliny (doxorubicin, idarubicin, daunorubicin, epirubicin).

Inhibitory topoizomeráz (narušení rozvinutí, replikace DNA) - topotekan, irinotekan, etopozid.

Mitotické jedy, inhibitory (polymerizace/depolymerizace) mikrotubulů mitotického vřeténka - vinca alkaloidy (vikristin, vinblastin, vinorelbin), taxány (paklitaxel, docetaxel).

Chemoterapie bývá aplikována v ověřeném léčebném protokolu v přesně definovaném dávkování a časování s cílem zajistit nejlepší efekt při nejnižším riziku toxicity.

Většinou je podávána cyklicky, kdy fáze aplikace cytostatika střídá období klidu umožňující regeneraci zdravých tkání a orgánů. Doba podávání chemoterapie je omezena buď definovaným počtem cyklů pro omezení kumulace toxicity, nebo do rozvoje netolerance a toxicity léčby nebo selháním léčby s progresí malignity.

Může být podáno jedno cytostatikum (tzv. monoterapie) nebo kombinace dvou i více s cílem zesílit protinádorový efekt různými mechanismy působení. Může být samostatná nebo např. s radioterapií, imunoterapií, transplantací krvetvorných buněk.

Chemoterapie bývá podávána jako p.o. tablety, ale častěji jako i.v. infuze nebo s.c. injekce, případně ve formě laváže dutin (močový měchýř, pleurální dutina, dutina břišní) nebo povrchově.

Chemosenzitivní nádory - např. akutní leukémie, lymfom, germinální nádory

Chemorezistentní nádory - např. karcinom ledviny

Péče o pacienta vyžaduje pravidelné kontroly klinického stavu a laboratorních výsledků (krevní obraz a biochemie), zajištění základní podpůrné léčby a péče zahrnující dostatečný až zvýšený příjem tekutin, antiemetika a další s ohledem na typ cytostatik (např. růstové faktory granulopoezy, hyperhydratace, alopurinol, aj.).

- **Cílená léčba - základní principy účinku a typy cílených léků (monoklonální protilátky, kinázové inhibitory)**

Cílená léčba (terčová léčba) využívá léčiva, které na základě znalostí patofyziologie jednotlivých nádorových onemocnění působí cíleně specificky do konkrétní struktury nebo mechanismu podílejícího se rozvoji nádorového onemocnění. **Protinádorový účinek může být cílen nejen na nádorovou buňku, ale také na mikroprostředí nádoru a protinádorovou imunitu** (např. aktivace protinádorové imunitní reakce T-lymfocytů, blokace novotvorby cév - angiogeneze). **Efekt je realizován tak, že léčivo např. cíleně blokuje** ligand (většinou růstové faktory) nebo receptor nádorové buňky, či velmi často nitrobuněčné proteiny, resp. enzymy ze skupiny kináz, které jsou součástí signálních drah (kaskád) - následně navodí blokaci buněčného dělení, apoptózu, mohou omezit novotvorbu cév, navodit imunitní destrukci nádorové buňky. Do skupiny cílené léčby z pohledu charakteru molekuly a mechanismu účinku lze řadit především **monoklonální protilátky** (tedy makromolekuly, resp. proteiny, resp. bioterapie) a **malé molekuly malých nitrobuněčných inhibitorů** (např. protein-kináz a jiných) a také sem patří zástupci **hormonální terapie**.

Cílená terapie se používá u řady onemocnění, která jsou většinou charakterizována přítomností konkrétního specifického "znaku", na který je cílená léčba zaměřena, a který se dá označit za tzv. **prediktivní (bio)marker** - většinou jde o mutaci, nebo antigen (např. nález mutované formy genu BRAF u melanomu je prediktivní marker pro cílenou terapii BRAF inhibitory, vysoká exprese HER2/neu u karcinomu prsu je prediktivním faktorem umožňujícím využít anti-HER2 monoklonální protilátku). **Jedná se o onkologickou systémovou léčbu.** Probíhá většinou ambulantně s pravidelným užíváním tabletových forem nebo jako cyklická aplikace injekcí/infúzí. Z pohledu struktury a mechanismu má dvě hlavní skupiny - monoklonální protilátky a tzv. malé molekuly (inhibitory).

Monoklonální protilátky - viz Imunoterapie.

Malé molekuly - inhibitory: pestrá skupina léčiv s malou molekulou, které působí ve velmi různorodých místech uvnitř nádorové buňky. Podle cíle, který ovlivňují, je dělíme do řady podskupin. V názvu léčiv bývá koncovka **-nib**. Mezi hlavní podskupiny patří např. inhibitory nitrobuněčných kinázových struktur receptorů nebo nitrobuněčných kináz - kinázové inhibitory (např. erlotinib pro karcinom plic, pazopanib pro karcinom ledvin a sarkomy), inhibitory cyklin-dependentních kináz (např. palbociklib pro karcinom prsu), inhibitory proteazomu (např. bortezomib pro mnohočetný myelom), inhibitory poly-ADP-riboso-polymerázy PARP (např. olaparib pro BRCA pozitivní karcinom ovaria).

Mezi malignity s vysokou mírou využití cílené léčby patří např.: Metastatický karcinom tlustého střeva (inhibice neoangiogeneze, blokace receptoru pro epidermální růstový faktor), metastatický melanom (inhibice BRAF mutace, imunoterapie s check-point in), metastatický karcinom plic, ledvin, atd.

- **Imunoterapie - základní principy účinku a typy imunoterapie (cytokiny, monoklonální protilátky, checkpoint inhibitory, protinádorové vakcíny, buněčná imunoterapie)**

Imunoterapie - zahrnuje léčiva, která jsou součástí nebo ovlivňují protinádorovou imunitu (pozn: některá léčiva imunoterapie lze zahrnout díky makromolekulární proteinové struktuře i do skupiny bioterapie (tzv. biologická léčba) a nebo díky svému mechanismu účinku i mezi cílenou (terčovou) léčbu - typicky monoklonální protilátky.

Cytokiny (interleukiny a interferony) - necílené imunomodulační molekuly, určitý efekt např. u metastatického karcinomu ledviny, melanomu nebo hemato-onkologických onemocnění, pro špatnou toleranci využití v praxi již minimálně.

Monoklonální protilátky - proteiny, imunoglobuliny produkované jedním klonem B-lymfocytů, buď jako plně humánní (lidské) imunoglobuliny nebo s menší či větší složkou části myší molekuly (jako humanizované nebo složené chimérické imunoglobuliny). Mezi cílové struktury monoklonálních protilátek patří rozličné antigeny, respektive ligandy (např. vaskulární endoteliální růstový faktor - VEGF), receptory (např. receptor pro epidermální růstový faktor - EGFR), specifické antigeny povrchu buněk (např. antigen CD20 na povrchu B-lymfomů) nebo receptor řízení protinádorové imunity PD-1 na povrchu T-lymfocytů (tzv. check-point inhibitory). Vazbou protilátky je podle typu léčiva a nádoru např. zablokována signalizace pro proliferaci, je spuštěna apoptóza nebo imunitní reakce s následnou destrukcí buňky. U některých léčiv (tzv. konjugátů) je na protilátku navázána i molekula cytostatika a toto cytostatikum lze takto cíleně doručit až do nádorové buňky. Pro názvy jednotlivých protilátek je používána **koncovka -mab** a patří sem např.: bevacizumab (anti-VEGF-vaskulární endoteliální růstový faktor při léčbě kolorektálního karcinomu), trastuzumab (anti-HER-epidermální receptor při léčbě karcinomu prsu s pozitivitou HER2 antigenu), nivolumab (tzv. check-point inhibitor, resp. anti-PD1 na povrchu T-lymfocytů při léčbě melanomu, karcinomu plic, ledvin).

CAR-T buňky - Chimérický antigenní receptor (chimeric antigen receptor, CAR) - rekombinantní T buněčný receptor připravený fúzí části T buněčného receptoru a monoklonální protilátky cílené proti zvolenému povrchovému antigenu.

Protinádorové vakcíny - zaměřeny proti nádorově specifickým antigenům či onkogenním virům, jsou profylaktické (očkovací látky proti nádorům, jež jsou virového původu) a terapeutické - např. na bázi peptidů, nukleových kyselin, dendritických buněk, rekombinantních virů a usmrčených, geneticky upravených nádorových buněk.

Buněčná imunoterapie - dendritické buňky navozují imunitní odpověď aktivací T-lymfocytů. Dendritické buňky (monocyty) krve pacienta jsou kultivovány s antigeny nádoru (peptidy, lyzáty) a aktivované dendritické buňky jsou pak jako protinádorová vakcína podány zpět pacientovi, aby stimulovaly a překonaly toleranci vůči nádorovým buňkám a posílily protinádorovou imunitu.

Další: alogenní transplantace krvetvorných buněk

- **Vedlejší účinky protinádorové léčby – nejčastější vedlejší účinky chemoterapie časně a pozdní a základní možnosti řešení**

Chemoterapie působí také na zdravé tkáně s rozvojem nejružnějších nežádoucích účinků. **Výskyt a tíže závisí typu a velikost dávky cytostatika a také na individuální vnímavosti.** Mohou se rozvíjet časně, ale i později, přičemž rizikem je také tzv. kumulovaná toxicita se sčítáním nežádoucího účinku cytostatika s každou jeho další dávkou a s rizikem poškození především jater, ledvina a myokardu (typicky při léčbě s antracykliny).

Obecné nežádoucí účinky: zahrnují přechodná toxická poškození zdravých a především rychle regenerujících tkání, jako jsou krvetvorba kostní dřeně (anémie, leukopénie, trombocytopenie), sliznice dutiny ústní a trávicího traktu (bolesti sliznice dutiny ústní, průjmy), vlasových kořínek (alopecie) a gonád (dočasná nebo trvalá neplodnost).

Časně nežádoucí účinky se rozvíjí v průběhu minut až týdnů a zahrnují: nechutenství, nevolnost a zvracení, útlum krvetvorby (anémie, neutropénie / leukopénie, trombocytopenie), poškození sliznic (mukozitida dutiny ústní, průjmy), ztráta vlasů (alopecie), iritační flebitidy a extravazace, hyperurikémie (vzestup hodnot kyseliny močové v séru s rizikem urolithiasy a dny), tumor lysis syndrom (prudký rozpad nádoru či leukémie, uvolnění iontů a metabolitů, selhávání ledvin, arytmie srdce), alergické reakce, oslabení obranyschopnosti.

Pozdní nežádoucí účinky se rozvíjí a trvají v průběhu měsíců i let a zahrnují: poruchy pohlavních žláz (neplodnost, snížení libida, poruchy či vymizení menstruačního cyklu), sekundární

malignity (chemoterapie zvyšuje riziko nové malignity především leukémie a lymfomy s odstupem až několika roků).

Specifické nežádoucí účinky – jsou typické pro konkrétní cytostatikum a nepatří mezi obecné: např. **kardiotoxicita** - srdeční selhávání a poruchy rytmu po opakované léčbě antracykliny; např. **neurotoxita** – periferní polyneuropatie po vinka alkaloidech (*vincristin*, *vinblastin*), oxaliplatině a taxanech (*docetaxel*, *paclitaxel*).

Možnosti řešení, např.: Dostatečná hydratace – obecně vždy při chemoterapii, p.o. nebo i.v., případně až hyperhydratace k omezení nefrotoxicity např. u cisplatiny a metotrexátu. Nevolnost nauzea – prevence s antiemetiky. Útlum krvetvorby – růstové faktory granulepoezy a erythropoezy, transfuze erytrocytů a trombocytů. Infekční komplikace – antibiotika, antimykotika, antivirotika – u vysoce rizikových (leukémie, transplantace kostní dřeně) i profylakticky, jinak léčebně a včas.

• Vedlejší účinky protinádorové léčby – nejčastější vedlejší účinky radioterapie

I přes optimalizaci léčby a nejnovější ozařovací techniky část záření působí také na zdravé tkáně a působí tím nejrozumnější nežádoucí účinky. Tyto lze dělit podle rozsahu na systémové a na místní. V praxi jsou pak hodnoceny podle jejich nástupu jako časné, pozdní a velmi pozdní.

Systémové (celkové) příznaky se objevují zpravidla při ozařování větších objemů a projevují se únavou, nechutenstvím, nevolnostmi, zvracením nebo psychickými změnami. Mezi další systémové nežádoucí účinky patří hematologická toxicita, která se projevuje při ozařování velkého objemu kostní dřeně a jedná se především o leukopenii, trombocytopenii a anémii.

Lokální (místní) příznaky se přímo týkají ozařovaných oblastí a mají pestrý klinický obraz podle místa postižení. Viz níže

Akutní (časné) nežádoucí účinky se objevují během ozařovacího kurzu a do tří měsíců po jeho ukončení. Nejvýraznější jsou u rychle se množících tkání jako je kožní epitel, sliznice a hematopoetický systém. Tyto nežádoucí účinky jsou reverzibilní, tedy vratné. Mezi nejčastěji se vyskytující se řadí radiodermatitida (v místě ozařovaného pole), mukozitida (je-li sliznice v místě ozařovaného pole), enteritida či cystitida (je-li střevo nebo moč. měchýř v místě ozařovaného pole).

Chronické (pozdní) nežádoucí účinky nastupují po skončení radioterapie za několik týdnů, měsíců či let (zpravidla za 2-3 roky). Vyskytují se převážně v tkáních s nízkým buněčným obrátem, tj. v pojivové tkáni, cévách, plicích, srdci, ledvinách, nervové tkáni, játrech a svalech. Na rozdíl od akutních změn jsou pozdní změny ireverzibilní, tedy nevratné a jsou v místě ozařovaného pole. Především vznik fibrotických změn kůže a podkoží, atrofie pokožky, poškození mikrovaskulatury a z toho vyplývající lymfedémy, katarakta, svrštění močového měchýře či osteoradionekróza.

Velmi pozdní změny se objevují po více letech od ukončení ozařování (5-15 let) a jsou způsobeny mutacemi z ozařování. Jedná se především o vznik tzv. sekundárních malignit. Příkladem je sekundární nádor prsu po ozařování Hodgkinova lymfomu mediastinu v dětském věku.

Brachyterapie: brachyterapeutické výkony mohou být komplikovány neoptimálním zavedením aplikátorů do cílových orgánů nebo poškozením těchto orgánů (např. perforace dělohy při uterovaginální aplikaci). Stran nežádoucích účinků převažují, při typickém používání vysokých jednotlivých dávek, pozdní nežádoucí účinky a to ve smyslu chronických zánětlivých změn (např. proktitida, cystitida, synechie pochvy atd.) v oblasti aplikace brachyterapie.

Léčba postradiačních reakcí je symptomatická a to s ohledem na typ a lokalizaci postižení (hydratační gely, krémy, pozor na sluneční záření, mechanické oděrky, horko – mráz), hydratace. Extrémně důležitá je prevence vzniku nežádoucích účinků a to pečlivým plánováním radioterapie, vhodnou ozařovací technikou a rovněž dodržováním preventivních režimů ze strany pacienta.

- **Vedlejší účinky protinádorové léčby – nejčastější vedlejší účinky cílené léčby a imunoterapie**

Přestože cílená léčba je na rozdíl od nespecificky (neselektivně) působící chemoterapie velmi specifická a zaměřená hlavně na nádorové buňky (či imunitní systém, neoangiogenezi v okolí tumoru), objevují se i zde nežádoucí účinky s řadou rizik. Charakter nežádoucích účinků většinou závisí na typu a mechanismu účinku daného léčiva.

Monoklonální protilátky: některé nežádoucí účinky nastupují prakticky během minut v průběhu nebo krátce po aplikaci a připomínají alergické reakce v podobě zimnice, třesavky, svědění kůže, vyrážky, horečky, případně dušnosti a kolapsu. Bývají časté hlavně při léčbě pacientů s leukémií nebo lymfomem. Jiné komplikace nastupují v průběhu dní, ale i měsíců. Projevují se především jako kožní vyrážky a svědění, únavnost, chřipkovité onemocnění (teploty, bolesti kloubů, svalů, slabost), případně jako střevní zánět s bolestmi a průjmy. Objevit se mohou i poruchy charakteru autoimunitních onemocnění typicky při léčbě s tzv. check-point inhibitory (anti-PD1, anti-PD-L1) ovlivňující protinádorovou imunitu a s rizikem rozvoje endokrinopatií, pneumonitidy, kolitidy, dermatitidy, očních zánětů atp.

Kinázové inhibitory: mezi nejčastější patří kožní vyrážky, tzv. hand-foot syndrom (palmo-plantární erytrodysestézie), poruchy pigmentace kůže a vlasů, únava, hypertenze, průjmy, porucha hojení ran a krvácivé příhody.

Hormonoterapie - souvisejí nejčastěji s výpadkem fyziologické hormonální funkce. Mohou to být návaly, změny nálad, poruchy menstruace, osteoporóza, řidnutí a vypadávání vlasů, sexuální dysfunkce, únava, ztráta libida, erektilní dysfunkce či gynekomastie u mužů atp.

- **Nádory CNS - základní typy a jejich charakteristiky, symptomy, diagnostika**

Nejčastějšími nitrolebními a mozkovými nádory jsou nádory sekundární – metastázy (typicky karcinom prsu, plic, ledvin). Další jsou pak meningeomy a nádory z neuroglie (podpurné) mozkové tkáně - gliomy. Vzácněji lymfom, ependymom, adenomy hypofýzy, meduloblastom dětí. Nepočítáme-li metastatické, tak ročně v ČR onemocní nádory mozku 700-800 pacientů, nejčastěji gliomy a meningeomy. Příčinu většinou nelze určit. Rizikové ionizující záření, imunosuprese.

Nádory lokalizované v mozkovém kmeni a blízkosti významných center a drah se projeví i při relativně malých rozměrech. Pomalu rostoucí nádor v klinicky němé lokalitě hemisfér může dorůst několika centimetrů. Gliomy rostou infiltrativně, meningeomy utlačují mozkovou tkáň.

Neurologické projevy – výpadek neurologická symptomatika (např. porucha motoriky, citlivosti, řeči, léze hlavových nervů, výpady zorného pole), často epileptický paroxysmus. **Syndrom nitrolební hypertenze** - narůstající bolest hlavy, nauzea a zvracení, spavost, desorientace, porucha zraku a edém papily zrakového nervu na očním pozadí.

Diagnostika a vyšetření: Základem je CT, MR, u dětí do jednoho roku USG přes fontanelu. Histologické vyšetření vzorku z neurochirurgické resekce nebo navigované biopsie. Lumbální punkce (pozor nitrolební hypertenze a rozvoj okcipitálního konu) a analýza vzorku likvoru – negativní výsledek cytologie nevylučuje nádor CNS ! Při leukémiích a lymfomech se při lumbální punkci většinou aplikují i cytostatika intratekálně (i.t.). Součástí diagnostiky nádorů mozku bývá i vyšetření očního pozadí (ověření měštnání na papile při nitrolební hypertenzi), vyšetření EEG a základních analýzy krve. Specifické markery nejsou.

Meningeomy - nádory plen, 90% benigní, pomalý růst, dlouho asymptomatické, častěji ve stáří a u žen (má estrogen a progesteron receptory). Pooperační recidivy a rezidua lze ozářit (Gama nůž).

Gliomy – z podpurné mozkové gliové tkáně s řadou jednotlivých subtypů. Low-grade gliomy (grade I-II dle WHO) s pomalým infiltrativním růstem - např. difúzní astrocytom, oligodendrogliom.

Vysoce agresivní high-grade gliomy – např. anaplastický astrocytom, glioblastom (glioblastoma multiforme) s agresivním růstem, prognóza v horizontu měsíců.

Ependymomy – z ependymu mozkových komor nebo centrálního míšního kanálku, bývá hydrocephalus, implantační metastázy, terapií je radikální resekce, radioterapie.

Meduloblastom - agresivní nádor u dětí, terapie zahrnuje resekci, ozařování a chemoterapii.

Nejhorší výsledky mají obecně pacienti s vícečetným metastatickým postižením mozku, kdy po paliativním ozařování je průměrné přežití přibližně tři měsíce. Dále jsou špatné výsledky u glioblastomů s udávaným přežitím kolem jednoho roku.

- **Nádory CNS - možnosti chirurgie, radioterapie, chemoterapie, kortikoterapie a i.t. aplikace**

Léčba je modifikována podle klinického stavu, komorbidit a věku pacienta. **Základem je snaha o kompletní chirurgické odstranění tumoru.** Nádor se resekuje pomocí ultrazvukového aspirátoru, standardem je navigace pomocí MR zobrazení, peroperační sono monitoring, fluorescenční zobrazení tumoru a peroperační elektrofyzilogická monitorace pro přesnou lokalizaci eloquentní krajiny a jejímu vztahu k nádoru.

Alternativou chirurgie u radikálně inoperabilních nebo nepřístupných nádorů nebo metastáz jsou techniky stereotaktického ozařování nebo radiochirurgie (Gamma nůž, Cyber knife). U mnohočetného postižení nebo pooperačně se využívá standardní frakcionovaná radioterapie (typicky u high grade gliomů v kombinaci – konkomitantně - s chemoterapií), která přispívá ke zlepšení kontroly nemoci a recidiv.

Chemoterapie je základní součást komplexní léčby high-grade gliomů. Možnosti chemoterapie však jsou, kromě postižení u leukémií a lymfomů a zárodečných nádorů, limitované kvůli nižší citlivosti gliomů a omezenému průniku cytostatik přes hematoencefalickou bariéru. Standardním typem chemoterapie u high-grade gliomů je perorálně podávaný Temozolomid. U jiných typů tumorů nebo při recidivách lze použít speciální protokoly (meduloblastom), u lymfomů a leukémií se uplatňuje také intratekální aplikace.

Nejhorší výsledky mají obecně pacienti s vícečetným metastatickým postižením mozku, kdy po paliativním ozařování je průměrné přežití přibližně tři měsíce. Dále jsou špatné výsledky u glioblastomů s udávaným přežitím kolem jednoho roku.

Podpůrná a doplňková léčba: Kortikoidy – dexametazon (4-8mg 1-3x denně) omezuje otok mozkové tkáně v okolí nádoru, čímž alespoň dočasně přispívá k omezení klinických projevů expanzivního procesu.

- **Nádory hlavy a krku - příčiny, lokalizace, projevy, diagnostika a možnosti prevence**

V ORL oblasti převažují spinocelulární karcinomy (80%) z dlaždicobuněčného epitelu, může být dále adenokarcinom, melanom, lymfom, sarkomy a metastázy. **Maximum výskytu** kolem 60. roku věku, ročně ČR zhruba 2000 pacientů s převahou mužů.

Příčiny: Chemické vlivy (alkohol a kouření), fyzikální vlivy (UV záření u nádoru rtu, ionizující záření u nádorů slinných žláz a štítné žlázy) a biologické vlivy (virová etiologie u EBV indukovaného karcinomu nosohltanu a HPV indukované karcinomy orofaryngu). **Většina karcinomů orofaryngu je v dnešní době asociovaná s HPV infekcí.** Na rozdíl od karcinomu hrtanu, kde karcinomy indukované kouřením a alkoholem tvoří naprostou většinu případů.

Karcinomy ORL oblasti rostou převážně lokálně invazivně a především lymfogenní cestou metastazují do spádových krčních uzlin. Špatný socio-ekonomický stav pacientů s abusem

alkoholu a nikotinismem bývá i důvodem pozdní diagnózy v pokročilém stadiu choroby. ORL nádory ohrožují především omezením příjmu potravy s rozvojem malnutrice (vhodné je včasné založení perkutánní endoskopické gastrostomie – PEG), rizikem obstrukce dýchacích cest vyžadující založení tracheostomie či případně poruchou řeči.

Nádory nosní dutiny a paranazálních dutin se projevují hlavně jednostrannou nosní neprůchodností a hnisavou (často páchnoucí) sekrecí z nosu nebo jako recidivující epistaxe, parestézie v oblasti větví n. trigeminu aj.

Karcinom nosohltanu má nejčastější první příznak uzlinovou krční metastázu. Podobně jako u karcinomu nosní dutiny a paranazálních dutin může být přítomna nosní sekrece a krvácení nebo zalehnutí ucha a zhoršení sluchu z poruchy funkce Eustachovy trubice.

Karcinom rtů nebo dutiny ústní se jeví jako nehojící se vřed nebo viditelná bulka a může způsobovat bolest při mluvení a příjmu potravy. Přítomna může být příměs krve ve slinách. Může být omezená hybnost jazyka vedoucí ke zhoršení výslovnosti, vážnutí sousta. Foetor ex ore.

Karcinom orofaryngu se projevuje bolestí či škrábáním při polykání nebo pocitem cizího tělesa v krku, může být přítomno vystřelování bolestí do uší či trizmus.

Karcinom hrtanu má jako typický příznak chrapot. V pozdějších stadiích se vyskytuje i bolest při polykání, dysfagie, v pozdějších stadiích i inspirační dušnost a aspirace tekutin.

Karcinom slinných žláz se projeví většinou jako nebolestivá resistance či zvětšení žlázy.

Diagnostika a vyšetření: Základem pro diagnostiku je ORL vyšetření s probatorní excizí a histologickou verifikací. K určení rozsahu choroby přispěje sonografie krku a u pokročilejších onemocnění CT či MR krku a ORL oblasti, PET/CT nebo PET/MR.

Prevence: stop abuzu alkoholu a kuřáctví, očkování (vakcinace) proti HPV.

• **Nádory hlavy a krku - možnosti chirurgie, radioterapie a systémové onkologické léčby**

Hlavní léčebnou modalitou je chirurgie, lze-li provést s ohledem na lokalizaci a rozsah nádoru a riziko trvalých následků – resekce tumoru s disekcí krčních uzlin.

U nepokročilých nádorů je alternativou radioterapie nebo chemoradioterapie. U větších a rozsáhlejších nádorů je kombinace více modalit - chirurgie, radioterapie, chemoterapie, nutnost nutriční podpory. U metastatických dominuje paliativní chemoterapie, paliativní radioterapie.

Pacienti s nádory ORL oblasti patří mezi nutričně rizikové diagnózy a zvláště u kurativní chemoradioterapie je často preventivně na zhruba 2-3 měsíce zaváděna perkutánní gastrostomie (PEG), neboť akutní poradiační mukositida je bolestivá a významně omezuje příjem potravy per os a to i při podávání opiátů. Nutriční podpora je zásadní problematikou. U karcinomů laryngu bývá nezřídka nutná tracheostomie.

U časných stadií I. a II. jsou výsledky chirurgie a radioterapie stejné a u postižení stadia I přežívá dlouhodobě zhruba 80% pacientů. Pokročilá stadia III. a IV. mají dlouhodobé přežití výrazně pod 40% a u vzdáleně metastazujícího onemocnění (plíce, játra, skelet) dlouhodobě přežívá méně než 5% pacientů. Většina recidiv nádorů je lokálně v oblasti ORL, nejčastěji do dvou let.

• **Nádory endokrinních žláz - karcinom štítné žlázy - typy a možnosti léčby**

Nejčastější endokrinní malignity s nejrychleji narůstající incidencí. Dochází k nárůstu incidence a v ČR ročně onemocní přes 1000 pacientů a především ženy. **Většinu všech malignit štítné žlázy, asi 90%, představují diferencované karcinomy (velmi častý (75%) papilární),** které mají všeobecně dobrou prognózu s 5-letým přežitím 98 % s indolentním průběhem několik let i v přítomnosti plicních metastáz.

Vzácnější medulární karcinom (do 10%) z parafolikulárních C-buněk produkuje kalcitonin, neakumuluje radiojód a příčinou bývají mutace protoonkogenu RET.

Vzácný anaplastický karcinom (2%) je velmi agresivní a s rezistencí na chemoterapii a radioterapii a méně než 10% přežívá 3 roky.

Vzácněji se mohou ve štítné žláze vyskytovat lymfomy, sarkomy a sekundární nádory (metastázy nádorů prsu, plic, ledviny).

Projevuje se často jako asymptomatické noduly nebo nemocní mohou pociťovat tlak při zvětšování uzlů. Změny hlasu, chrapot, tvrdá rezistence v oblasti krku, imperativní průjmy u pokročilého medulárního karcinomu. Nejčastěji je metastazování do plic a skeletu.

V etiologii karcinomu štítné žlázy se uplatňuje radiální zátěž (tzv „radiogenní karcinomy“ s odstupem několika let po záření oblasti krku), hormonální změny (ženské pohlavní hormony se mohou podílet na maligní transformaci thyreodiální tkáně), některá vzácná dědičná onkologická onemocnění (např. syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie - MEN).

Vyšetření: fyzikální, sonografie, aspirační biopsie tenkou jehlou, CT, hybridní zobrazení PET/CT s pomocí 18F-fluorodeoxyglukózy (FDG) nebo senzitivnější DOPA. Pro diagnostiku medulárního karcinomu (i feochromocytomu) je vhodná scintigrafie s radiofarmakem 123I-MIBG (metajodobenzylguanidin), lze i Octreoscan (octreotid). Význam pro další sledování má i vyšetření kalcitoninu, thyroglobulinu a CEA.

Základem léčby je chirurgická resekce. Pooperačně bývá aplikován radioaktivní jod (radiojód) s cílem destrukce residuální tkáně a snížení výskytu recidivy. Totéž lze i k léčbě metastáz. Některé tumory vyvinou radiorezistenci nebo jsou již primárně rezistentní (např. medulární karcinomy neakumulují radiojod) a pouze 10-20% takových pacientů přežívá deset let. U vybraných nemocných je možná cílená systémová terapie s inhibitory tyrosinkináz (např. sorafenib). Zevní radioterapie krku je indikována u neresekovatelných, či lokálně recidivujících karcinomů.

- **Nádory endokrinních žláz - feochromocytom, paragangliom – základní charakteristika a symptomy.**

Fechochromocytomy vychází z chromafinních buněk (neuroektodermální tkáň) **dřene nadledvin** se schopností produkce katecholaminů, mohou se však rozvinout i **mimo nadledviny extraadrenálně** v průběhu autonomního nervového systému jako **tzv. paragangliomy** - typickou lokalitou je Zuckerkandlův orgán v periaortické oblasti, mohou se ale objevit i ve stěně močového měchýře.

Fechochromocytom (paragangliom) patří mezi vzácné nádory s výskytem zhruba po dvou 2 případech na milion obyvatel. Incidence paragangliomů podél autonomního nervového systému od krku až po pánev je častější než jejich nadledvinový feochromocytom.

Většina nádorů je funkčních, produkujících katecholaminy. Trvalá hypertenze se vyskytuje u 50 % nemocných, 40–45 % má paroxysmální hypertenzi provázenou bolestí hlavy, stavy úzkosti, návaly, palpitací, třesem či pocením.

Pro diagnostiku je vhodná scintigrafie s radiofarmakem 123I-MIBG (metajodobenzylguanidin), lze i 111In-Octreoscan (octreotid). Stanovení hladin katecholaminů, respektive jejich metabolitů metanefrinů v séru.

Fechochromocytom, resp. paragangliom má základem léčby chirurgickou excizi. Důležitá je **předoperační příprava alfa-blokátory**, jelikož během operace může dojít k uvolnění velkého množství katecholaminů a život ohrožující hypertenzní krizi. Možný je i laparoskopický přístup se zachováním kůry nadledvin a bez nutnosti celoživotní substituce kortikoidy. Zkušenosti s chemoterapií jsou omezené a radiofarmakum 131I-MIBG (metajodobenzylguanidin), je nejúčinnější známou léčbou, používá se ve vyšších dávkách než v diagnostice.

- **Endokrinní nádory hypofýzy a pankreatu – základní charakteristika a symptomy**

Adenomy hypofýzy a endokrinní nádory pankreatu jsou vzácné, nutno na ně myslet. Nádory mohou působit mechanické obtíže (útlak, bolesti, krvácení, obstrukce), ale rovněž mohou být a bývají spojeny se specifickými hormonálními syndromy dle typu sekrece. Většina nádorů jsou dobře diferencované (grade 1) a málo agresivní, část však může mít charakter již agresivního neuroendokrinního karcinomu (grade 3).

Hormonálně neaktivní adenom hypofýzy: útlakem omezí funkci hypofýzy a sekreci hormonů (hypopituitarismus, panhypopituitarismus), utlačuje dráhu n.opticus (bitemporální hemianopsie).

Hormonálně aktivní adenom hypofýzy: syndrom dle produkce hormonů - nejčastěji prolaktinom, tumor s produkcí STH a ACTH, dále TSH a gonadotropinu.

Pankreatické (cca 1 % nádorů pankreatu), mohou být hormonálně nefunkční, většinou však jsou s hormonální produkcí - funkční (80 %) např.:

Gastrinom - produkce gastrinu, Zollinger-Ellisonův sy (hyperacidita, vředy, průjemy)

Insulinom - produkce insulinu, hypoglykémie

Glukagonom - produkce glukagonu, hyperglykémie

VIP-om - produkce VIP (vazoaktivní intestinální peptid) - vodnaté průjemy

Karcinoid - produkce serotoninu - typické návaly horka s červenáním („flush“)

Diagnostika: Klinický obraz, změny biochemické laboratoře. Markerem je sérový chromogranin A (CgA) a Neuron-specifická enoláza (NSE). Dále lze stanovit specifické hormony - např. u inzulinomu stanovení insulinu a jeho prekursorů a metabolitů, sérový gastrin u gastrinomů, dále glukagon, somatostatin a vazoaktivní intestinální peptid (VIP) a také katabolit serotoninu - kyselina 5-hydroxyindolactová (HIAA) - může být detekován ve 24 hodinovém sběru moči po dietě.

Zobrazovací metody patří CT, MR, klasický ¹⁸F-FDG PET/CT, OctreoScan (scintigrafie s detekcí somatostatinových receptorů typických pro neuroendokrinní nádory).

- **Neuroendokrinní nádory jako obecná skupina nádorů - projevy, diagnostika, serotoninový sy., léčba analogy somatostatinu**

Nejčastěji jsou jako tumory z difusní neuroendokrinní tkáně především v GIT, pankreatu a plicích. Řidčeji se mohou vyskytnout prakticky všude. Patří sem i nádory hypofýzy, dřeně nadledvin (resp. feochromocytom, paragangliomy). Velká část nádorů za života nemocného uniká diagnóze. V ČR onemocní cca 300 pacientů ročně. Většina má dobrou prognózu přežití. **Příčiny** vzniku jsou často neznámé, případně predispoziční genetické syndromy (např. MEN - mnohočetná neuroendokrinní neoplazie typu 1 a 2, neurofibromatóza).

Rozlišujeme málo agresivní neuroendokrinní tumory (grade 1 a 2) a vysoce maligní neuroendokrinní karcinom (grade 3). **Starší název karcinoid** se používá u plicních tumorů nebo pro nádory, které produkují serotonin a mají klinicky vyjádřený karcinoidový syndrom.

Projevy jsou dané lokalizací (např. z útlaku do okolí) a podle typu produkce hormonů, pakliže mají schopnost sekrece (gastrin, insulin, glukagon, serotonin, vazoaktivní intestinální peptid). **Karcinoidový (serotoninový) syndrom** může být provázen kromě typických návalů horka s červenáním („flush“) a průjmů také retroperitoneální a subendokardiální fibrózou (karcinoidová srdeční choroba).

Diagnostika: Klinický obraz, biochemie, obecným markerem je sérový **chromogranin A** a Neuron-specifická enoláza (NSE), lze stanovit **specifické hormony** - insulin, gastrin atd. a také katabolit serotoninu - kyselina 5-hydroxyindolactová (HIAA) - může být detekován ve 24 hodinovém sběru moči po speciální dietě. **Zobrazovací metody** patří CT, MR, klasický ¹⁸F-FDG PET/CT, **OctreoScan** (scintigrafie s detekcí somatostatinových receptorů).

Léčba: Chirurgické odstranění má v terapii zásadní postavení. **U hormonálně aktivních NET je nutné věnovat zvláštní pozornost předoperační přípravě a peri- a postoperační medikaci k prevenci vzniku komplikací ve formě karcinoidové krize (podávání analog somatostatinu).**

Somatostatinová analoga - Somatostatin je přirozený hormon, který tlumí sekreci růstového hormonu a thyreostimulačního hormonu (TSH) v adenohypofýze. Dále tlumí sekreci gastrinu, cholecystokininu a dalších hormonů GIT, glukagonu a inzulinu, inhibuje sekreci žaludeční a pankreatické šťávy, motilitu GIT. Jeho syntetickými analogy jsou např. **octreotid** (Sandostatin), **lanreotid** (Somatuline Autogel). **Analoga somatostatinu blokují sekreci hormonů i buněčné dělení a mají velké uplatnění v léčbě neuroendokrinních nádorů.**

- **Nádory plic a pleury - malobuněčný karcinom plic a mezoteliom pleury – příčiny, projevy, diagnostika a léčba**

Karcinom plic vychází z epitelových buněk bronchů nebo plicního parenchymu. Maligní mezoteliom pleury vychází z mezodermy, serózní výstelky tělních dutin. Ročně onemocní v ČR přes 6 000 pacientů, u mužů je výskyt 2-3 krát vyšší než u žen, ale trend výskytu u žen je zřetelně vzestupný. Maligní mezoteliom pleury relativně vzácný - cca 100 pacientů v ČR.

Plicní karcinom se s ohledem na histologické charakteristiky dělí na dva základní typy - malobuněčný karcinom (SCLC, small cell lung cancer) a častější (85 %) nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC, non-small cell lung cancer).

Hlavním rizikovým faktorem je kouření tabáku (nikotinismus), expozice azbestu, těžkým kovům (chrom, arzen, berylium, nikl, olovo), organickým rozpouštědly, radonu a ionizujícím záření. Rozvoj mezoteliomu souvisí typicky s expozicí azbestu.

Příznaky: Kašel – může být nově vzniklý, nápadně dlouho přetrvávající, nebo jako změna charakteru chronického kuřáckého kašle. Kašel trvající 3-4 týdny je indikací k dovyšetření, včetně RTG plic! Hemoptýza, opakované záněty (retenční pneumonie, tzv. pneumonie za stenózou), bolesti, dušnost, chrapot (útlak n. laryngeus recurrens a paréza levé hlasivky), syndrom horní duté žíly **Endokrinní projevy** – karcinom může produkovat hormonálně účinné molekuly odpovídající např. parathromonu (rozvoj hyperkalcemie a hypofosfátémie), antidiuretickému hormonu (rozvoj otoků a hyponatrémie) nebo ACTH (rozvoj Cushingova syndromu s hypokaliemií).

Vyšetření: RTG hrudníku, CT je „zlatý standard“. Nutná verifikace biopsií transparietální punkcí u periferní lokalizace tumoru a nebo bronchoskopicky biopsií či cytologií u centrálních tumorů.

Malobuněčný karcinom plic (SCLC, small cell lung cancer) - vysoce agresivní s typicky rychlým růstem a časnou diseminací, většinou diagnostikován v pokročilém stadiu (cca 70% již s metastatickým postižením). Vzhledem k agresivní povaze a časté pokročilosti umožňuje operační řešení vzácně. Na chemoterapii (cisplatina, etoposid) a radioterapii dobře reaguje (80-90%), ale léčebná odpověď bývá dočasná a prognóza nepříznivá. Pro vysoké riziko metastáz CNS bývá doporučeno tzv. profylaktické ozáření mozku s cílem eradikovat nezjistitelné mikrometastázy.

Maligní mezoteliom pleury - vysoce agresivní, klinicky se projevuje především dráždivým kašlem a narůstající dušností při pohrudničním výpotku, obecně jsou možnosti léčby velmi omezené a prognóza krajně nepříznivá. U malého množství pacientů je možné zvážit operaci (resekce plíce, parietální i viscerální pleury, perikardu a bránice) doplnění chemoterapie nebo chemoradioterapie, nicméně bývá vysoké riziko komplikací a výsledky neuspokojivé.

Doplňková léčba karcinomů plic: Bronchoskopické intervence - bronchiální stavění krvácení, brachyterapie, kryodestrukce, elektrokoagulace a zavádění stentů do maligních stenóz.

- **Nádory plic a pleury - nemalobuněčný karcinom, příčiny, projevy, diagnostika a léčba**

Karcinom plic vychází z epitelových buněk bronchů nebo plicního parenchymu. Ročně onemocní v ČR přes 6 000 pacientů, u mužů je výskyt 2-3 krát vyšší, ale trend u žen je vzestupný.

Plicní karcinom se s ohledem na histologické charakteristiky dělí na dva základní typy - malobuněčný karcinom plic (SCLC, small cell lung cancer) a častější (85 %) nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC, non-small cell lung cancer), který mívá zpravidla pomalejší růst a tím i větší šance na operační řešení, dělí se dále na několik histologických podtypů (adenokarcinom, skvamózní (epidermoidní) karcinom, velkobuněčný karcinom). Přesné histologické určení a molekulárně-genetické testování je zásadní pro volbu cílené terapie.

Hlavním rizikovým faktorem je kouření tabáku (nikotinismus), expozice azbestu, těžkým kovům (chrom, arzen, berylium, nikl, olovo), organickým rozpouštědlům, radonu a ionizujícímu záření.

Příznaky: Kašel – může být nově vzniklý, nápadně dlouho přetrvávající, nebo jako změna charakteru chronického kuřáckého kašle. Kašel trvající 3-4 týdny je indikací k dovyšetření, včetně RTG plic! Hemoptýza, opakované záněty (retenční pneumonie, tzv. pneumonie za stenózou), bolesti, dušnost, chrapot (útlak n. laryngeus recurrens a paréza levé hlasivky), syndrom horní duté žíly **Endokrinní projevy** – karcinom může produkovat hormonálně účinné molekuly odpovídající např. parathromonu (rozvoj hyperkalcemie a hypofosfátémie), antidiuretickému hormonu (rozvoj otoků a hyponatrémie) nebo ACTH (rozvoj Cushingova syndromu s hypokaliemií).

Vyšetření: RTG hrudníku, CT je „zlatý standard“. Nutná verifikace biopsií transparietální punkcí u periferní lokalizace tumoru a nebo bronchoskopicky biopsií či cytologií u centrálních tumorů. Zásadní je **molekulárně-genetické testování na přítomnost některých mutací** (mutace genu receptoru pro epidermální růstový faktor - EGFR, translokace genu anaplastické lymfomové kinázy - ALK) pro volbu vhodné onkologické cílené terapie.

U lokalizovaného nádoru (st.I, II) je upřednostněna operace (např. lobektomie, bilobektomie, pneumonektomie), alternativou je stereotaktická radioterapie (aplikace vysoké dávky záření v malém počtu frakcí do místa nádoru). **U pokročilejších nádorů** se více využívá radioterapie většinou doplněná chemoterapií (platina v kombinaci s vinorelbin, paklitaxel nebo etoposid). **Léčba velmi pokročilých a metastatických karcinomů** je založena na různých formách paliativní systémové léčby - chemoterapie (platina v kombinaci s paklitaxel, gemcitabin, nebo pemetrexed), dle subtypu antiangiogenní cílená léčba (bevacizumab), cílená léčba v podobě tyrozinkinázových inhibitorů receptoru epidermálního růstového faktoru - EGFR (např. gefitinib, erlotinib, afatinib) nebo inhibitorů anaplastické lymfomové kinázy ALK (např. crizotinib, alectinib). Ve vhodných případech se zde začíná též uplatňovat imunoterapie checkpoint inhibitory (např. nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab). **Při recidivě onemocnění nebo jeho zhoršování (progresi)** v průběhu úvodní léčby, jsou možnosti ovlivnění limitované. S ohledem na typ karcinomu a genetický profil nádoru se lze pokusit podat další linie chemoterapie, případně cílené terapie (tyrozinkinázové inhibitory EGFR, ALK inhibitory, antiangiogenní kinázové inhibitory) nebo imunoterapie. **Doplňková léčba: Bronchoskopické intervence** - bronchiální stavění krvácení, brachyterapie, kryodestrukce, elektrokoagulace a zavádění stentů do maligních stenóz.

- **Nemelanomové nádory kůže – základní typy, příčiny a možnosti prevence, léčba**

Nemelanomové nádory kůže jsou heterogenní skupina nádorů. **K nejčastějším epitelového původu patří bazocelulární (bazaliom) a spinocelulární karcinom (spinaliom).** Vyskytovat se mohou např. lymfomy a jiné nádory. Incidence nemelanomových celosvětově roste, jde o nejčastější nádory. V ČR ročně takto onemocní přes 27 000 pacientů. **Úmrtnost na ně je malá.**

K základním rizikovým faktorům patří UV záření (chronická expozice), ionizující záření, chronická imunosuprese, chemické karcinogeny (dehet – historicky u kominíků karcinom skrota), genetické faktory (xeroderma pigmentosum). U spinaliomů také chronická jizevnatá onemocnění (vředy, píštěle) a HPV infekce u nádorů v anogenitální oblasti.

Bazaliom často roste ve formě uzlíků, po létech ulceruje (ulcus rodens). Bazaliom metastazuje vzácně. Pacienta spíše ohrožuje lokálně destruktivním růstem, úmrtí je výjimečné.

Spinaliom mívá zpočátku vzhled tuhého hrbolatého ložiska, dále může ulcerovat nebo růst ve formě exofytu. Na rozdíl od bazaliomů mají větší tendenci k lymfogenní diseminaci a při pokročilých stavech se šíří i hematogenně např. do plic.

Základem je klinické a histologické vyšetření. Zobrazovací pak k ověření uzlin v regionu.

Základem léčby je excize. U nevhodných k chirurgickému řešení (oblast hlavy, mnohočetné bazaliomy) lze použít kryoterapii s tekutým dusíkem nebo radioterapii. Chemoterapie bývá spíše méně využívána.

Prognóza počátečních stadií bazaliomů a spinaliomů je výborná. Radikální excizí je v případě spinaliomů vyléčeno 90-95% pacientů. Prevencí je omezení expozice kancerogenům (viz výše), pro anogenitální oblasti pak HPV očkování.

- **Maligní melanom – příčiny a možnosti prevence, význam chirurgie, chemoterapie, cílené léčby a imunoterapie**

Maligní melanom vzniká z melanocytů. **Nejčastěji se vyskytuje na kůži, méně na sliznicích a v oku.** Incidence dramaticky narůstá. V ČR ročně nyní cca 2500 pacientů. Na vzniku se podílí genetické faktory (familiární výskyt 5-10 %) a faktory zevního prostředí – UV záření především u fototypu I a II (špatně se opalující světlovlasí a rusovlasí lidé se sklonem k tvorbě pih), zásadní je dávka UV v dětství a nárazové opalování se spálením.

Melanom může vzniknout v již existujícím pigmentovém névu (cca v 1/3 případů), častěji ale vzniká de novo. V počátečních fázích jsou příznaky chudé. Typický je pak mnohočetný výsev metastáz. Může se objevit svědění nebo krvácení při ulceraci melanomu. **Ne každý melanom je pigmentovaný** (amelanotické formy melanomu). **Podezřelé změny névu** kritéria **ABCDE**: A - asymetrie, B - nepravidelné ohraničení (bordeline), C - skvrnitě zbarvení (colour), D - průměr nad 5mm (diameter), E - trvalé zvětšování v čase (enlargement).

Povrchově se šířící (superficiální) melanom – nejčastější, roste zpočátku horizontálně jako nestejnoměrně zbarvené ložisko. **Nodulární melanom** – druhý nejčastější, růst je od počátku vertikální, rychlý, často dochází k ulceraci a krvácení. Má horší prognózu, vzniká téměř vždy de novo. **Akrolentiginózní melanom** – vyskytuje se na dlaních, ploskách a prstech. Může být zaměněn za hematom, otlak nebo bradavici. **Lentigo maligna melanom** – vyskytuje se u starších pacientů na obličeji a jiných slunci exponovaných místech, většinou roste pomalu.

Laboratoř a zobrazení - nejsou typické laboratorní změny. Pro zobrazení metastáz používáme RTG, USG, CT, PET/CT nebo MR vyšetření.

Základem léčby je chirurgický výkon – odstranění melanomu, případně první spádové lymfatické uzliny (tzv. sentinelové uzliny) a při její pozitivitě bývá indikována disekce uzlinové oblasti. **U pokročilého a metastatického onemocnění** se užívá **cílená léčba** při přítomnosti mutace onkogenu *BRAF V600* (pozitivita u cca 40% pacientů) nebo **imunoterapie** s monoklonální protilátkou blokující inhibiční receptory na T lymfocytech (tzv. check-point inhibitory). Paliativní chemoterapie má jen malý efekt a bývá tam, kde nelze podat léčbu cílenou nebo imunoterapii.

Prognóza odpovídá zařazení podle klinických stádií, respektive tloušťky melanomu - pravděpodobnost 10-letého přežití je u nádorů s tloušťkou ≤ 1 mm 92% a naopak u > 4 mm je to

cca 50%. Prognóza s diseminovaným melanomem je při chemoterapii velmi špatná a pěti let se dožívalo cca 10% pacientů. S moderní léčbou (cílená a imunoterapie) je podstatné zlepšení.

- **Karcinom prsu - výskyt, příčiny, projevy, diagnostika, možnosti prevence, screening, genetika**

Dva hlavní histologické typy představují **duktální** (84 %) a **lobulární** (15 %) **karcinom**. Velmi agresivní formou je **erysipeloidní (inflamatorní) karcinom** – infiltruje celý prs, který je zarudlý, bolestivý, s postižením kůže, která má vzhled pomerančové kůry (peau d'orange), roste rychle a zakládá metastázy. Zvláštní formou duktálního karcinomu in-situ je Pagetův karcinom bradavky, u něhož nádorové buňky invadující do ductů pronikají do epidermis areoly.

Karcinom prsu je nejčastěji diagnostikovaný zhoubný nádor u žen. Je to 100 krát častější u žen než u mužů. V ČR cca 8 000 nových ročně. **U většiny se vyskytuje ve formě sporadické** z nahromadění mutací v buňkách prsní žlázy a nejvýznamnějším rizikem věk a expozice estrogenům (časná menarche, pozdní menopauza a nulliparita, substituční hormonální léčba). **Dědičně podmíněné formy u 15-20% prsních tumorů:** familiární výskyt (u žen s pozitivní rodinnou anamnézou, ale bez zřejmé genetické mutace) a hereditární onemocnění (tvoří 5-10% všech nemocných a lze nalézt mutace v predispozičních genech – nejvýznamnější např. geny BRCA). Vzhledem k vysokému riziku vzniku karcinomu prsu, ale i jiných nádorů – zejména gynekologických malignit, se zdraví nosiči mutací těchto genů (především BRCA) preventivně sledují a vyšetřují (magnetická rezonance, sono, mamografie), je jim nabízeno preventivní odstranění prsní žlázy a rovněž dělohy, vejcovodů a vaječníků.

Díky screeningu je více než polovina diagnostikována v asymptomatické fázi. Jinak typickým projevem je hmatná rezistence. Známkou nebezpečného zánětlivého karcinomu je zarudnutí a otok kůže prsu připomínající zánět s tzv. pomerančovou kůží. Lymfatické metastázy jsou nejčastější v regionálních mízních uzlinách, především axilárních. Hematogenní šíření do kostí, plic, pleury, jater, ovaria, kůže a mozku může nastat dokonce již u subklinického nádoru.

Podezření je třeba potvrdit mammografií a sonografií prsu a spádových uzlin. Definitivní diagnózu přinese až biopsie nádoru pod ultrazvukem s pomocí core cut biotické jehly. Nutná je kompletní histologická informace o typu nádoru, expresi hormonálních receptorů, HER2/neu a stupni diferenciace (grade) a mitotické aktivitě, z důvodu následné volby onkologické léčby. Předoperační staging zahrnuje vyšetření plic, jater a kostí, jako nejčastějšího místa metastatického postižení (RTG, USG, CT, scintigrafie).

V ČR probíhá mammografický screeningový program. Vyšetření jednou za dva roky je prováděno asymptomatickým ženám od 45 let věku. Vede k odhalení malých nádorů. Více než polovina pacientek je tak diagnostikována v lokalizovaném stádiu a je trend poklesu úmrtnosti.

- **Karcinom prsu - možnosti chirurgie, radioterapie, hormonální léčby, cílené léčby**

Léčebný postup určuje multidisciplinární tým (chirurg, onkolog, radioterapeut, radiolog atd.).

Časný karcinom prsu: Chirurgická léčba u menších nádorů je základem obvykle jako lokální excize nádoru s lemem zdravé tkáně a biopsií sentinelové uzliny. U větších a agresivnějších nádorů se případně zahajuje předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie. Prs šetřící (parciální) výkon není v některých případech vhodný (velký nádor, vícečetný v prsu, prorůstání do kůže, inflamatorní karcinom) a je nutná mastektomie. Ultrazvukem nebo klinicky diagnostikované podezření na metastatické postižení uzlin v axile vyžaduje exenteraci axilly. Po prs šetřícím (parciálním) výkonu je nutno absolvovat adjuvantní radioterapii, která významně snižuje riziko

lokální recidivy. U karcinomů prsu s pozitivním estrogenovým receptorem (hormonálně dependentní karcinom) se doplňuje adjuvantní (pooperační) hormonální léčba po dobu 5-10 let pomocí anti-estrogenů (Tamoxifen tbl) nebo inhibitorů aromatázy (anastrozol, letrozol). Adjuvantní chemoterapie bývá u rizikových nemocných s agresivním karcinomem, hormonálně negativním, HER2 pozitivní, s metastatickým postižením uzlin, mladého věku. U pozitivní HER2 antigenu je doplněna adjuvantní cílená léčba trastuzumabem (anti-HER2).

Metastatický karcinom: šíří se lymfogenně do axilárních a parasternálních uzlin a hematogenně do plic, jater a kostí. Hormonálně dependentní metastatické onemocnění (nádor exprimuje na povrchu estrogenové receptory) můžeme léčit pomocí hormonální léčby (např. anti-estrogen tamoxifen, inhibitor aromatázy – anastrozol, letrozol, exemestan), eventuálně v kombinaci s cílenou léčbou (např. anti-HER2, inhibitory cyklin-dependentních kináz, inhibitory mTOR). K paliativní chemoterapii využíváme většinou monoterapii různými cytostatiky (antracykliny, taxány, vinorelbin, eribulin, capecitabin, cisplatina atp.) U pacientek s HER2/neu pozitivním nádorem onemocněním je možná kombinace cílené anti-HER2 terapie a chemoterapie. U triple negativních karcinomů je jedinou možností systémové léčby chemoterapie.

Prognóza: u lokalizovaného karcinomu prsu je přežití 10-let okolo 90%, přežívání při metastatickém postižení bývá s mediánem zhruba 3 roky

- **Karcinom jícnu a žaludku – příčiny, projevy, diagnostika, základní léčba**

V horní a střední části jícnu se vyskytují nejčastěji skvamózní (resp. dlaždicobuněčný, epidermoidní, spinocelulární) karcinomy, v distálním jícnu a žaludku převažují adenokarcinomy. Vzácně lymfom, neuroendokrinní tumor (karcinoid) nebo sarkom.

Postihuje především starší pacienty nad 60 let. Ročně v ČR přibližně 600 nových pacientů s malignitou jícnu a 1500 žaludku. Více u mužů. Rizikovými faktory jsou kouření a abúzus alkoholu, většina adenokarcinomů distálního jícnu vzniká na podkladě Barrettova jícnu (přerůstání cylindrického epitelu ze žaludku do jícnu) a pro jeho vznik se považuje za významný gastroezofageální reflux a infekce H. Pylori. Na vznik karcinomu žaludku mají kromě infekce H. Pylori a kouření vliv také dietní zvyklosti -zvýšené riziko u nízkého příjmu ovoce a vitamínu C.

Bývají dysfagie, odynofagie, úbytek hmotnosti, dyspeptické obtíže horního typu, anemizace v důsledku krvácení z nádorového vředu. Pro diagnózu nutné provést ezofagogastroskopické vyšetření s odběrem biopsie. Určení stadia nádoru upřesňuje endosonografické vyšetření. Pro stanovení rozsahu dále nezbytné zobrazovací vyšetření v podobě CT nebo PET/CT trupu. Lze sledovat onkomarkery CEA nebo CA19.9.

U velmi časného stadia s postižením omezeným na sliznici je možné využít endoskopickou resekci, častěji ale radikální chirurgický výkon (ezofagektomie, parciální nebo totální gastrektomie), u vyššího stadia bývá doplněna chemoterapie nebo chemoradioterapie, předoperačně a/nebo pooperačně. V době diagnózy je přibližně 50 % nemocných v metastatickém nebo inoperabilním stadiu, dlouhodobě přežívá cca 10-20 % nemocných. Prognóza metastatického, neresekabilního lokálně pokročilého nebo také recidivujícího karcinomu jícnu a žaludku je velmi špatná, s mediánem přežití do jednoho roku. Lze zvážit paliativní chemoterapie (fluorouracil, platina).

- **Kolorektální karcinom - výskyt, projevy, diagnostika, prevence, screening**

Naprostou většinu karcinomů tlustého střeva a konečníku představuje adenokarcinom (95%). V ČR ročně cca 7500 nových pacientů. Hereditárně podmíněné jsou u 5-10 % (familiární adenomatózní polypóza, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom - Lynchův syndrom). Rizikovými faktory jsou dále nepřiměřený příjem červeného masa, živočišných tuků a uzenin,

nestřídmé pití alkoholu a kouření, nízký příjem vlákniny. Prekancerózou jsou adenomové polypy a je vždy nutné je odstranit (kolonoskopie).

Projevy: změna střevní činnosti - průjem, zácpa, pocit nedokonalého vyprázdnění, stužkovité zúžení stolice při nádoru konečníku, příměs krve ve stolici. Dlouhodobé drobné ztráty krve se projeví sideropenickou anémií s únavností, slabostí. Pocit plnosti, pobolívání břicha, větší plynatosti, porucha pasáže může přejít v obstrukční ileus. Úbytek na váze.

Malý nádor roste ve stěně střeva, může, ale nemusí působit jeho obturaci, metastazuje do regionálních uzlin, později typicky do jater, také plic.

Diagnostika - screeningový program. Kolonoskopie. CT zobrazení. U karcinomu rekta upřesnění transrektální endosonografií a magnet rezonancí. Vyšetření nádorových markerů CEA a Ca 19-9.

Screeningový program: organizován ve spolupráci s praktickými lékaři a gynekology.

- test na okultní krvácení do stolice ve věku 50-54 let 1x ročně, ve věku 55 let pak test 1x za dva roky nebo kolonoskopické vyšetření 1x za deset let.

Prevence: Každý polyp v oblasti tlustého střeva a konečníku musí být radikálně endoskopicky odstraněn - **screeningová kolonoskopie může mít zároveň i preventivní dopad při odstranění polypů.** Prevence vychází dále v úpravě životního stylu a dietní změny.

• **Kolorektální karcinom - chirurgie, chemoterapie a cílená léčba, možnosti léčby metastáz**

Cílem chirurgické léčby nádorů tračníku bez vzdálených metastáz je široká resekce postiženého segmentu střeva včetně regionálních lymfatických uzlin. U větších nebo rizikovějších nádorů se doplňuje adjuvanční chemoterapie (5-fluorouracil, oxaliplatin) s cílem snížit riziko relapsu onemocnění. **U lokálně pokročilejších nádorů rekta** se před operací používá neoadjuvanční (předoperační) radioterapie v kombinaci s chemoterapií (většinou kapecitabin) nebo radioterapie samotná - cílem je snížit riziko lokálních recidiv po operaci a při regresi nádoru se také zvyšuje šance na provedení resekce konečníku s anastomózou bez nutnosti amputace konečníku a trvalé stomie.

V léčbě metastatického onemocnění (IV. Stadium) se používá několik léčebných modalit. Je snaha odstranit metastázy (lze-li při malém počtu). **Pacient po resekci metastáz má mnohem lepší prognózu než bez resekce, má šanci na dlouhodobou – trvalou kompletní remisi onemocnění.** Ke zničení metastáz lze použít kromě resekce také např. ablační techniky jako je radiofrekvenční ablace (RFA) nebo mikrovlnná ablace (MWA), případně embolizační techniky pro léčbu jaterních metastáz. **U většiny pacientů s metastatickým onemocněním jde o léčbu paliativní,** cílem je prodloužení života při zachování jeho kvality. Běžně používané režimy chemoterapie obsahují 5-fluorouracil i.v. nebo kapecitabin p.o., oxaliplatinu nebo irinotekan. Účinnost chemoterapie zvyšuje cílená (biologická) léčba - léky namířené proti novotvorbě cév v nádoru (např. anti-VEGF bevacizumab), Inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (např. EGFR - panitumumab)

Pravděpodobnost 5-letého přežití klesá se zvyšujícím se stadiem onemocnění (I. klinické stadium 93 %, IV. klinické stadium 8 %). Pokud je pacient schopen intenzivní chemoterapie, pohybuje se medián přežití u metastatického onemocnění mezi 24–30 měsíci (kompletní resekce metastáz nese šanci na dlouhodobou remisi, až uzdravení).

• **Nádory jater - hepatocelulární karcinom – etiologie, diagnostika a možnosti léčby**

Nejčastějším primárním nádorem jater je hepatocelulární karcinom, který tvoří 90 % primárních nádorů jater. **Primární karcinom jater je 20krát méně častý než metastázy jiných nádorů.** Nejčastěji se vyskytuje v terénu jaterní cirhózy alkoholiků a pacientů se žloutenkou typu B a C.

Rizikovými faktory jsou také hepatotoxické látky, např. aflatoxin (toxiny plísní). Incidence spíše klesá, každý rok je diagnostikováno přes 900 nových onemocnění.

Mezi nejčastější příznaky patří, nechutenství a váhový úbytek, bolest břicha, zejména na pravé straně, zvětšení břicha s ascitem, hepatomegalie, plnost a břišní dyskomfort a žloutenka. Prvním varovným příznakem může být únava. Nebolestivý ikterus, Curvoisierovo znamení (hmatný žlučník zvětšený nebolestivý a ikterus z obstrukce nádorem), pruritus, hubnutí, únava.

V diagnostice karcinomu jater se využívá ultrazvuk, CT a MRI vyšetření, které je zvláště citlivé u nemocných s cirhózou, kde jiné zobrazovací metody selhávají (**je-li typický zobrazovací nález na CT nebo MR v terénu cirhozy jater, pak nemusí být ani diagnóza hepatocelulárního karcinomu verifikována biopticky**). V rámci sledování lze využít marker **AFP** (alfa-fetoprotein).

Podle velikosti nádoru, rozsahu a stavu pacienta včetně jaterních funkcí dle Child-Pugh skóre se upřesňuje léčba. Chirurgické odstranění nádoru může být kurativní a dle velikosti a lokalizace se indikuje buď hepatektomie či transplantace jater. Případně radiofrekvenční ablace, chemoembolizace. **Inoperabilní nebo generalizovaný nádor** - pacientům nemůžeme nabídnout vyléčení, ale prodloužení života. Léčba kombinuje lokální terapii chemoembolizací a systémovou cílenou léčbu (sorafenib, regorafenib).

Nejjednodušší prevencí je očkování proti žloutence typu B. Dalším preventivním faktorem je vyvarování se požívání větších dávek alkoholu, které se podílí na rozvoji cirhózy jater. Screening pomocí ultrazvuku a AFP u pacientů sledovaných pro cirhózu.

- **Nádory jater - metastázy a možnosti jejich léčby**

Nádory sekundární (metastázy) jsou tvořeny buňkami nádoru jiného orgánu. Metastázy se do jater dostávají krevní cestou. **Metastázy jater jsou 20krát častější než primární karcinom jater.**

Je snaha vždy odstranit metastázy, lze-li při malém a lokalizovaném počtu, s ohledem na lokalizaci a s ohledem na stav pacienta (není smysluplné u generalizované malignity). Pacient po resekci metastáz má mnohem lepší prognózu než bez resekce, má šanci na dlouhodobou – trvalou kompletní remisi onemocnění.

K odstranění metastáz lze použít kromě resekce (metastazektomie, segmentektomie, lobektomie) **také např. ablační techniky** jako je radiofrekvenční ablace (RFA) nebo mikrovlnná ablace (MWA), případně embolizační angiografické techniky pro léčbu jaterních metastáz (TACE, TARE).

TACE: transarteriální chemoembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s obsahem cytostatika

TARE: transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s obsahem ⁹⁰Yttria

- **Nádory žlučových cest - projevy, diagnostika, možnosti léčby, řešení obstrukce**

Karcinomy žlučových cest a žlučníku (cholangiogenní karcinom) mohou být intrahepatální nebo extrahepatální. Mají patrný pokles incidence a jsou častější u žen. Pro karcinomy žlučníku a žlučových cest je rizikem cholecystolithiasa, cholecystitida, kalcifikace žlučníku, polypy ve žlučníku, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, sklerozující cholangitida.

Mezi nejčastější příznaky patří, nechutenství a váhový úbytek, bolest břicha, zejména na pravé straně, zvětšení břicha s ascitem, hepatomegalie, plnost a břišní dyskomfort a žloutenka. Nebolestivý ikterus, Curvoisierovo znamení (hmatný žlučník zvětšený nebolestivý a ikterus z obstrukce nádorem), pruritus, hubnutí, únava. Nádory žlučníku jsou diagnostikovány často náhodně v resekátu po cholecystektomii.

Před plánovaným resekčním výkonem je doporučováno vyšetření jaterních funkcí, CT vyšetření. ERCP je metoda k získání vzorku tkáně včetně řešení obstrukční žloutenky zavedením stentu. Pokud není obstrukce žlučových cest řešitelná endoskopickým zavedením stentu, pak je možné řešení cestou perkutánní transhepatické cholangiografie (PTC) se zavedením drenáže.

Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby je chirurgická resekce. Bývá případně doplňována adjuvantní pooperační léčba - chemoterapie (5-fluorouracil). U inoperabilních nebo metastatických - paliativní chemoterapie (5-fluorouracilu, cisplatina, gemcitabin). Maligní striktury žlučodů, které mohou být kanylovány a zároveň nejsou vhodné k resekci lze také řešit zajištěním brachyterapie do stentu jako prevenci obstrukce (prorůstání) stentu tumorem.

- **Karcinom pankreatu - projevy, diagnostika, možnosti léčby**

Karcinom z exokrinního parenchymu tvoří 95 % případů (endokrinní tumory představují asi 5 %). Nejčastější lokalizací tumoru je hlava pankreatu (70–80 %). Nádor je častější u mužů. Incidence pozvolna stoupá a úmrtnost ji kopíruje - ročně v ČR je nově 2200 případů. Etiologie je nejasná, okolo 10% má rodinný výskyt. Alkohol je induktorem chronické pankreatitidy, zvyšující riziko. Protektivní efekt má strava bohatá na ovoce a zeleninu a vyšší fyzická aktivita.

Karcinom pankreatu lokalizovaný v těle a kaudě bývá dlouho asymptomatický a může dosáhnout větších rozměrů. Pokud se již objeví klinická symptomatologie, jedná se většinou o pokročilé inoperabilní onemocnění. **Nejčastějšími symptomy jsou obstrukční ikterus a bolest.** Dále se může vyskytnout svědění kůže, ascites, hepatomegalie, tromboflebitida a nebo flebotromboza (Trousseauův příznak, syndrom), cholangitida a kachexie.

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP) je v současnosti nejspolehlivější vyšetřovací metodou karcinomu pankreatu, umožňující i biotickou verifikaci. Rozsah onemocnění dobře posoudí CT nebo PET-CT.

Pouze asi 15-20% karcinomů je operabilní. Kurativním postupem je pankreatektomie dle Whipplea (pankreatoduodenektomie s gastrojejunoanastomozou a choledojejunoastomozou) a adjuvantní chemoterapie. **V ostatních případech je hlavní léčbou paliativní chemoterapie** (fluorouracil, gemcitabin). Prodlužuje život u metastatického karcinomu o pár měsíců.

- **Renální karcinom - projevy, diagnostika, možnosti léčby lokalizovaného a metastatického onemocnění**

Ročně v ČR přibližně 3000 případů. **Nejčastějším je světlóbuněčný renální karcinom** vycházející z buněk proximálního tubulu (75%), u dětí se spíše setkáme s nefroblastomem.

ČR má světově nejvyšší výskyt. Příčiny nejsou známe. Za prokázané rizikové faktory považujeme kouření, obezita a velmi pravděpodobně arteriální hypertenze a její léčba.

Onemocnění často asymptomatické, pro vyšší dostupnost USG vyšetření v ČR je toto nádorové onemocnění zachyceno často ještě v počátečních asymptomatických stádiích. Jinak metastazuje a často vzdáleně do plic, kostí, jater, skeletu a mozku. Charakteristické projevy jsou bolest bederně, hematurie a hmatný tumor břicha.

V naprosté většině případů je CT vyšetření dostačující k určení podezření i diagnózy (přítomnost typických rentgenologických známek maligního tumoru - sycení, enhancement, aj.). Biopsie tumorů se provádí vzácněji např. při diagnostické nejistotě či k získání histologie při metastatickém onemocnění.

Lokalizovaná stádia - dominuje chirurgická léčba, pokud je možná - parciální a nebo radikální nefrektomie, lokální metody typu kryoablace, radiofrekvenční ablace, chemoembolizace jsou vhodné u polymorbidních pacientů, v některých případech mají i kurativní potenciál. **Metastatické**

IV. stádium se léčí většinou systémovou léčbou ze skupiny cílené léčby - multityrozinkinázové inhibitory neoangiogeneze, resp. vaskulárního endotelového růstového faktoru VEGF (např. pazopanib, sunitinib), mTOR inhibitory (everolimus, temsirolimus) a nebo imunoterapii s checkpoint inhibitory (např. nivolumab).

- **Karcinom močového měchýře - projevy a diagnostika, možnosti léčby**

Nádory močového měchýře nejčastěji vycházejí z urotelu (90%), méně často spinocelulární a adenokarcinom. V ČR ročně onemocní asi 2200 pacientů. Výskyt je třikrát vyšší u mužů. Většina jsou povrchové neinvazivní nádory. Nejdůležitějším rizikovým faktorem je kouření.

Onemocnění může dlouho probíhat skrytě. Nejčastějším projevem je **nebolestivá, často intermitentní, hematurie** (90%). I jednorázová makroskopická hematurie je důvodem pro kompletní došetření a vyloučení nádoru močových cest.

Velká většina neinvazivních nádorů (cca 60%) má tendenci k recidivě, po různě dlouhém časovém intervalu se může v měchýři znovu objevit. Je nutné dlouhodobé pravidelné sledování pomocí cystoskopie. **U invazivních, špatně diferencovaných nádorů je naopak hlavním problémem progresse onemocnění a riziko metastazování**, nejčastěji do uzlin, plic, kostí a jater. V případě vzdálených metastáz v průměru pacienti přežívají 15 měsíců.

Základem pro stanovení diagnózy je endoskopické vyšetření měchýře – cystoskopie. Diagnózu potvrdíme biopsií nádoru při cystoskopii nebo **transuretrální resekci nádoru (TUR)** v celkové anestezii. V diagnostice se dále využívá cytologické vyšetření moči.

U neinvazivních nádorů postihujících sliznici a podslizniční tkáň (Ta, T1) je základem léčby endoskopická operace (transuretrální resekce nádoru, TUR) a případně s výplachem měchýře cytostatikem nebo BCG vakcínou. **U invazivních nádorů (T2-4) je standardní léčbou radikální cystektomie** (odstranění močového měchýře). K odvodu moči se nejčastěji používá ureteroileostomie, při které se 20 cm distálního ilea exkluduje ze střevního traktu, na jeden konec se našijí močovody a z druhého konce střeva se vytvoří stomie. Alternativou u mladších a motivovaných pacientů je vytvoření rezervoáru, náhrady měchýře ze 45-60cm ilea a jeho našití na močovou trubici. **Metastatické nádory se léčí paliativní chemoterapií založenou na cisplatině, lze zvážit i imunoterapii tzv. checkpoint inhibitory.** Medián přežití je přibližně 15 měsíců.

- **Karcinom prostaty – projevy, diagnostika a možnosti léčby lokalizovaného onemocnění, sledování efektu**

Ročně v ČR onemocní cca 7000 nových. **Mezi hlavní rizikové faktory patří** věk, hormonální vlivy (androgeny - dihydroandrosteron a testosteron) a genetika (bývá u BRCA).

Nádor je dlouho skrytý a do symptomů uplyne kolem 15 let. Potíže se začínají projevovat až při postižení centrální zóny - obtížné močení s horším spouštěním nebo slabým proudem, časté nucení v noci, občas i hematurie nebo retence. Část pacientů je diagnostikována ve stádiu metastatickém (bolesti z postižení skeletu, prostaty a okolí).

Základním vyšetřením je per rectum. Markerem je **sérové PSA** (prostatický specifický antigen), ale k jeho zvýšení kromě vzestupu s věkem dochází po masáži prostaty, při zánětu, delší jízdě na kole a při hodnotě pod 10ug/l je nespecifické, vyšší zvyšují pravděpodobnost karcinomu. Ze zobrazovacích metod je důležitá **transrektální sonografie (TRUS) prostaty** a magnetická rezonance. Dále provedení ideálně cílené biopsie ložiska prostaty. K upřesnění rozsahu a možné diseminace (nejčastěji do skeletu) se doplňuje scintigrafie skeletu, přesněji PET/CT nebo PET/MR. Výsledek biopsie s průkazem karcinomu je zásadní pro další léčbu.

Efekt léčby se sleduje především kontrolami vývoje PSA v pravidelných intervalech po léčbě.

U lokalizovaného onemocnění je k dispozici především prostatektomie, radioterapie, ale u nízké rizikových pacientů (nádor malého rozsahu, nízké PSA) nebo s četnými komorbiditami či kratším předpokládaným dožitím lze volit i prosté sledování s opakovanými kontrolními vyšetřeními.

Radikální prostatektomie: u lokalizovaného nádoru, odstranění prostaty. Riziko močové inkontinence a erektilní dysfunkce se udává okolo 11% a 43%.

Radikální radioterapie: účinnost oproti prostatektomii zcela srovnatelná, parametry přežití shodné, zdá se nižší riziko generalizace, stejně jako vznik sexuálních dysfunkcí a problémů s močením. V léčbě se uplatňují zvýšené dávky na 74-80 Gy ve standardní frakcionaci (tj. 5 frakcí/týden á 2 Gy, tedy po dobu cca 8 týdnů). Případně lze i brachyterapie – permanentní („low dose rate“) s implantací s paladiovými (Pd^{103}) nebo jodovými zrny (I^{125}) nebo dočasná („high dose rate“) s použitím iridiových tub (Ir^{192}). **U pacientů s agresivnějším, rozsáhlejším nádorem se k radioterapii doplňuje hormonální terapie zaměřená na snížení hladiny testosteronu (androgenní deprivace)** - injekční léky ze skupiny LH-RH (luteotropin releasing hormone) analog nebo antagonistů, které navozují blokaci produkci LH (luteotropního) a FSH (folikulostimulačního) hormonu a tímto mechanismem i pokles sekrece testosteronu ve varlatech. Velmi omezené je využití antiandrogenů (např. flutamid, bicalutamid), které mají své místo v úvodu léčby před podáním LH-RH analoga krátkodobým překlenutím flare fenoménu (prvotní zvýšení hladiny testosteronu před jeho poklesem spojeného se zhoršením onemocnění).

- **Karcinom prostaty - projevy, diagnostika a možnosti léčby metastatického onemocnění, význam hormonální a cílené léčby, chemoterapie, kastrační rezistence**

Ročně v ČR nově cca 7000 nových pacientů. **Mezi hlavní rizikové faktory patří** věk, hormonální vlivy (androgeny - dihydroandrosteron a testosteron) a genetika (bývá u BRCA). Nádor je dlouho skrytý a do symptomů uplyne kolem 15 let. Potíže se začínají projevovat až při postižení centrální zóny - obtížné močení s horším spouštěním nebo slabým proudem, časté nucení v noci, občas i hematurie nebo retence. Část pacientů je diagnostikována ve stádiu metastatickém (bolesti z postižení skeletu, prostaty a okolí).

Základním vyšetřením je per rectum. Markerem je **sérové PSA** (prostatický specifický antigen), ale k jeho zvýšení kromě vzestupu s věkem dochází po masáži prostaty, při zánětu, delší jízdě na kole a při hodnotě pod 10ug/l je nespecifické, vyšší zvyšují pravděpodobnost karcinomu. Ze zobrazovacích metod je důležitá **transrektální sonografie (TRUS) prostaty** a magnetická rezonance. Dále provedení ideálně cílené biopsie ložiska prostaty. K upřesnění rozsahu a možné diseminace (nejčastěji do skeletu) se doplňuje scintigrafie skeletu, přesněji PET/CT nebo PET/MR. Výsledek biopsie s průkazem karcinomu je zásadní pro další léčbu.

U pokročilých (metastatických) onemocnění bývá základem terapie hormonální léčba zaměřená na snížení hladiny testosteronu (androgenní deprivace - kastrace), onemocnění zpočátku dobře a většinou dlouhodobě reaguje na hormonální léčbu. Postupně ale dochází k selhávání léčby a **přechodu do stavu tzv. kastračně rezistentního onemocnění**. U velmi pokročilých nálezů s masivní diseminací a postižením orgánů pak i terapie kombinovaná současně s chemoterapií (např. docetaxel) nebo podáváním cílené léčby ARTA

Hormonální léčba (endokrinní terapie) androgenní deprivace: Nejjednodušším řešením vedoucím k rychlému poklesu hladiny testosteronu je provedení oboustranné orchiektomie (chirurgická kastrace). Toto ale není již preferováno. Srovnatelný efekt kastrace přináší injekční léky ze skupiny LH-RH (luteotropin releasing hormone) analog nebo antagonistů, které navozují blokaci produkci LH (luteotropního) a FSH (folikulostimulačního) hormonu a tímto mechanismem i pokles sekrece testosteronu ve varlatech.

Cílená terapie - tzv. ARTA: Skupina léčiv cílených na androgenní receptory u pokročilých onemocnění. Hlavními představiteli např. abirateron - blokuje enzym (CYP17A1), který se podílí

syntéze testosteronu a tím navozuje jeho pokles, dále pak např. enzalutamid - silný blokátor androgenních receptorů. **Chemoterapie:** omezené možnosti některých cytostatik (např. docetaxel, cabazitaxel, mitoxantron). **Radium223:** Radioizotop, alfa zářič, který je po i.v. aplikaci primárně vychytáván ve skeletu a působí na metastatické postižení kostí. Využívá se u nemocných se symptomatickými metastázami ve skeletu.

Přežití s již generalizovaným karcinomem prostaty je omezené a v průměru se pohybuje při aktivní léčbě okolo 2-5 let.

- **Nádory varlat – typy, charakteristické rysy, diagnostika a možnosti léčby**

Zhoubné testikulární nádory můžeme rozdělit na nádory germinální a negerminální, přičemž germinální nádory tvoří 92 – 96 %. **Germinální nádory jsou histologicky seminomy (55%) a neseminomy (45%;** hlavní typy: embryonální karcinom, teratokarcinom, choriokarcinom, yolk sac tumor, smíšené nádory). Nejčastějšími negerminálními nádory varlat jsou lymfomy, nádory z Leydigových a Sertoliho buněk a sarkomy. **Germinální nádory se vyskytují především u mladších mužů,** ročně zachyt v ČR cca 500 pacientů. Raritní jsou extragonadální, které nejčastěji vznikají v mediastinu a retroperitoneu.

Jedním z nejsilnějších rizikových faktorů pro následný vznik testikulárního nádoru je kryptorchismus. Riziko klesá, pokud se orchidopexie provede časně. Dalším důležitým rizikovým faktorem je rodinná anamnéza testikulárního nádoru.

Úvodní symptomy jsou u asi 90% pacientů lokální. Patří mezi ně bolest ve varleti, zvětšení varlete nebo bulka na varleti. **Vysoká hladina choriogonadotropinu (HCG) u některých neseminomových nádorů může způsobit bolestivost a zduření prsních bradavek až gynekomastii.** Asi u 10% pacientů jsou již vstupně přítomné příznaky metastatického onemocnění, jako bolesti zad a břicha (z postižení retroperitoneálních lymfatických uzlin), dušnost a hemoptýza (metastatické postižení plic). Nádor se šíří obvykle lymfogenně do retroperitoneálních lymfatických uzlin, později hematogenně nejčastěji do plic.

Primárním léčebným výkonem je inguinální orchiektomie. Podle pokročilosti onemocnění se doplňuje následná **pooperační adjuvantní léčba - nejčastěji kombinovaná a intenzifikovaná chemoterapie** BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina). **Prognóza onemocnění je obecně velmi dobrá, s velmi vysokou šancí na úplné uzdravení po intenzivní léčbě.**

- **Nádory dělohy - projevy, diagnostika a možnosti léčby, screening, prevence**

Nejčastějším zhoubným nádorem děložního těla je endometrioidní adenokarcinom z endometria, dále leiomyosarkom z děložní svaloviny. V oblasti hrdla (čípku, cervixu) je dlaždicobuněčný karcinom z exocervixu a méně pak adenokarcinom z kanálu (endocervixu).

Hlavním etiologickým faktorem karcinomu cervixu je infekce vysoce rizikovými kmeny HPV (lidský papillomavirus), nejčastěji typy 16 a 18, vyšší počet sexuálních partnerů. **U karcinomu endometria pak estrogeny,** pozdní menopauza, obezita, Lynchův syndrom.

Většina prekanceróz a nepokročilých nádorů cervixu je asymptomatická (nutnost preventivních prohlídek - screening), někdy krvácení po pohlavním styku. Pokročilejší stadia s krvavým nebo purulentním fluorem, spontánním krvácením či bolestí v podbřišku nebo tlakem na konečník. Většina nádorů děložního těla na sebe upozorní vaginálním krvácením - hypermenoreou u premenopauzálních žen, anebo častěji tzv. metroragií u postmenopauzálních žen.

Základní diagnostickou metodou je komplexní gynekologické vyšetření. Obligatorní zobrazovací metodou při vaginálním krvácení je transvaginální ultrasonografie. **Prekancerózní léze cervixu se diagnostikují pomocí tzv. onkologické cytologie** a histologickou diagnózu lze stanovit

probatorní excizí. **Při postižení endometria se provádí kyretáže anebo biopsie endometria pod hysteroskopickou kontrolou.** V rámci stagingu onemocnění je doporučováno provést RTG vyšetření plic a CT vyšetření břicha a pánve. **Rozsah nádorů děložního těla se klasifikují buď podle FIGO klasifikace gynekologických malignit anebo podle TNM klasifikace (stadia I-IV).**

Základní léčebnou metodou karcinomů je **chirurgická léčba**. Radikalita výkonu se liší v závislosti na stupni pokročilosti onemocnění. **Adjuvantní (pooperační) radioterapie** prokazatelně snižuje výskyt lokálních a regionálních recidiv a používá se spíše u lokálně pokročilejších stadií. Lze ji provádět buď pomocí samostatné zevní radioterapie na oblast pánevních lymfatických uzlin, nebo v kombinaci s brachyterapií. U pokročilejších stadií případně konkomitantně s chemoterapií

Nejspolehlivější metodou primární prevence karcinomu děložního hrdla je vakcinace proti HPV. Očkování je doporučováno před zahájením pohlavního života. **Riziko vzniku karcinomu endometria naopak snižuje hormonální antikoncepce a vyšší fyzická aktivita.**

Screeningové programy pro karcinom děložního hrdla: organizovány ve spolupráci s praktickými lékaři a gynekology - první gynekologická prohlídka v 15 letech a dále 1x ročně s vyšetřením cytologie stěru hrdla.

- **Nádory vaječníků a vejcovodů - projevy, diagnostika a možnosti léčby, rizika ascitu a obstrukcí GIT význam chirurgie, chemoterapie, možnosti cílené léčby a význam genetiky**

Nejčastějším (90 %) zhoubným nádorem ovaria je karcinom, který zahrnuje dále několik specifických podtypů. Dále se mohou vzácněji objevit **nádory germinální,** případně **lymfom,** nebo **metastáza karcinomu z gastrointestinálního traktu (tzv. Krukenbergův tumor).**

Karcinomem ovaria onemocní v ČR ročně cca 1000 žen, s mírným poklesem výskytu v poslední době snad díky protektivnímu efektu kombinované hormonální antikoncepce. **Jednou z důležitých příčin u menšiny případů (zhruba 10%) je vazba na mutaci onkogenů BRCA,** které navozují riziko rozvoje karcinomu ovaria až u 60% a 30% nosiček (význam mutace je také v případě karcinomu prsu). **Jinak u většiny sporadická onemocnění,** kde mezi rizikové faktory patří časný nástup menarché, pozdní menopauza.

V úvodu se rozvíjí většinou bez příznaků díky anatomickým poměrům v okolí a první projevy až při pokročilosti malignity především při **implantačních metastázách peritonea** a také pleurálně s **rozvojem ascitu a hydrothoraxu.** U většiny pak **recidivující poruchy střevní pasáže,** kachektizace. Jinak bolestivosti pánevní, břicha, nárůstu objemu břicha, dušnost.

Základní je komplexní gynekologické vyšetření včetně transvaginální sonografií. Při vyšetření nádorových markerů může být zvýšená hodnota **CA-125 a HE-4.** Ze zobrazovacích metod je kromě USG přínosné především CT. Histologické vyšetření z tru-cut biopsie nebo přímo z chirurgického resekátu je zásadní k přesné klasifikaci nádorového onemocnění.

Základem je vždy snaha o chirurgickou radikální resekci, která zahrnuje obvykle radikální hysterektomii s oboustrannou adnexektomií, appendektomií, omentektomií, pánevní a paraaortální lymfadenektomií. Velmi často navazuje **adjuvantní (pooperační) chemoterapie** (paclitaxel a karboplatina) v opakovaných cyklech. V případech pokročilejších onemocnění s nemožností operability se může vstupně uplatnit **předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie,** kdy případná regrese malignity po chemoterapii může umožnit provedení resekce s většinou ještě doplnění pooperační chemoterapie. **U inoperabilních nebo metastatických onemocnění** je nutné použít systémovou léčbu ve formě **paliativní chemoterapie** často opět s možností využití paclitaxelu s carboplatinou. Význam mají i **molekuly cílené léčby,** jako např. anti-VEGF bevacizumab nebo inhibitor PARP (poly-ADP-ribozo polymerázy) olaparib, který v udržovací léčbě u pacientek s BRCA mutací přispívá k prodloužení doby do recidivy karcinomu. **Hormonální léčba**

(antiestrogen, progesteron, megestrol) se může uplatnit u méně častých nádorů exprimujících hormonální receptory.

Prevence – nejspíše ochranný efekt hormonální antikoncepce, poradenství u nosiček BRCA - profylaktická adnexektomie, mastektomie

- **Sarkomy - základní charakteristiky a obecné možnosti léčby**

Jedná se o velmi heterogenní skupinu nádorů z pojivové tkáně, s různou prognózou - více jak 100 různých subtypů, které se mohou zcela lišit svým biologickým chováním a i terapeutickým přístupem. **Sarkomy měkkých tkání a kostí patří mezi vzácná onemocnění,** v ČR ročně diagnostikováno kolem 400 nových případů. Častěji se vyskytují u dětí a adolescentů. Příčiny vzniku u většiny sarkomů nejsou známy.

Hmatná rezistence je nejčastějším příznakem, především u končetinových sarkomů. V případě hluboce lokalizovaných sarkomů prvním příznakem mohou být útlakové symptomy, dušnost v případě nitrohrušní lokalizace, zvětšování břicha. Metastazování je velmi často do plic.

Magnetická rezonance je základní vyšetřovací metodou pro tumory měkkých tkání. Prostý RTG snímek je vhodný k vyloučení přítomnosti primárních kostních tumorů, CT, PET/CT.

U tumorů nejasné etiologie větších než 5 cm je indikována silnožehlová biopsie z několika míst tumoru, aby se minimalizovalo nebezpečí, že se nezachytí dostatečné množství materiálu pro patologi k určení diagnózy. **U menších povrchových lézí (< 5 cm) je primární excize akceptovatelná** jako konečné chirurgické řešení. Tenkožehlová biopsie není doporučována. Provádění biopsie patří do rukou zkušeného chirurga či radiologa.

Základem léčby sarkomu je chirurgické řešení. Cílem je radikální exstirpace s negativními dvoucentimetrovými okraji. U hraničně operabilních nádorů je indikována neoadjuvantní chemoterapie či radioterapie (končetinové sarkomy, osteosarkomy, Ewingovy sarkomy), což má napomoci radikalitě výkonu a umožnit končetinu šetřící výkon. Případně lze doplnit radioterapii pooperačně (adjuvantně) s cílem redukce lokální recidivy. Pokročilé generalizované onemocnění se léčí kombinovanou chemoterapií, léčba dětských sarkomů probíhá dle mezinárodních standardizovaných protokolů.

- **Základní hemato-onkologická onemocnění a jejich hlavní projevy, význam autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk/kostní dřeně**

Akutní leukémie **AML (akutní myeloidní leukémie)** a **ALL (akutní lymfoblastická leukémie)** jsou zhoubná nádorová onemocnění vycházející z nekontrolovaného bujení nezralých krvetvorných buněk (blastů) kostní dřeně. **V případě chronické lymfocytární leukémie (CLL)** je podstatou nádorový zvrát a nekontrolované množení lymfocytů s jejich hromaděním v kostní dřeni, krvi, slezině, játrech a uzlinách. **V případě chronické myeloidní leukémie (CML)** dochází k nádorové poruše na úrovni krvetvorné kmenové buňky, která se nekontrolovaně množí, ale zachovává si schopnost vyžívání a v kostní dřeni, krvi a slezině se hromadí buňky celé myeloidní krvetvorné vývojové řady od blastů, přes promyelocyty, až po zralé granulocyty. **Lymfomy** vycházejí z maligního zvrátu buněk lymfatické řady s typickým výskytem v uzlinách, často i v kostní dřeni, slezině a jiných orgánech, z pohledu morfologických a imunohistologických charakteristik **se dělí na Hodgkinův lymfom** (obsahuje typické Reed-Sternbergovy a Hodgkinovy buňky) **a pestrskou skupinu Non-hodgkinských lymfomů.**

Mnohočetný myelom je zhoubné nádorové onemocnění vycházející z maligního zvrátu plasmocytů - buněk imunitního systému především v kostní dřeni a zodpovědných za tvorbu

imunoglobulinů. Typickým projevem je produkce monoklonálního paraproteinu a osteolytická ložiska kostí.

Nejčastějšími obecnými projevy jsou:

Anemický syndrom: únavnost, slabost, bledost, palpitace, vertigo, námahová dušnost, šumění a hučení v uších při anémii.

Krvácivé projevy: krvácivost dásní, z nosu (epistaxe), petechie a hematomy při trombocytopenii.

Horečky a infekce: angíny, záněty dýchacích cest, plic, zubní nebo horečky nejasného původu.

Laboratoř a zobrazení - Při podezření je vždy základem **vyšetření periferní krve s diferenciálním rozpočtem leukocytů**

Volba léčebného postupu závisí především na věku pacienta a celkové kondici pacienta, podtypu leukémie nebo lymfomu. **Prakticky se mohou uplatnit veškeré systémové léčebné modalita (chemoterapie, cílená léčba, kortikoterapie)** i radioterapie, jen chirurgie zde nemá zásadní význam s ohledem na systémový charakter nemocí. **Vysokodávkovaná chemoterapie následovaná autologní transplantací krvetvorných buněk** je významnou součástí léčby recidivujících lymfomů a vysoce maligních lymfomů - umožní podání vysoké dávky chemoterapie k léčbě malignity a současně zajistí rychlou a spolehlivou reparaci krvetvorby. **Alogenní transplantace krvetvorných buněk** bývá vyhrazena pro nemoci odolávající běžné léčbě a recidivující bez jiné šance na ovlivnění, velmi se využívá u akutních leukémií po úvodní léčbě intenzivní chemoterapií - darovaná krvetvorba a lymfopoeza z transplantátu zajistí novou protinádorovou imunitu schopnou eliminovat chemoterapií nezničitelné nádorové buňky.

Další literatura a odkazy:

Onkologie v kostce. prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D., a kol. Current Media. 2018.

Internetové stránky České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz

Principy systémové protinádorové léčby. prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. Grada. 2013.

Radiační onkologie v praxi. prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.; a kol. Nakladatelství MOÚ. 2014..

Onkologie. Minimum pro praxi. MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.; a kol. Axonite Liberec. 2015.

Onkologie v klinické praxi - Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Doc. MUDr. Jan Novotný, a kol Mladá fronta. 2016.

Péče o psychiku onkologicky nemocných. Olga Dostálová. Grada. 2016.

Speciální onkologie. Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. Maxdorf. 2017.

Vzácné nádory dětí a dospívajících. MUDr. Viera Bajčiová, CSc. a kol. Mladá fronta. 2017.

Nemoc jako křížovatka: rady onkologickým pacientům. Olga Dostálová. Triton. 2018.

TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. Místo: Praha. Nakladatelství: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. 2018.

Etické problémy v onkologii. MUDr. Mgr. Marie Opatrná, PhD. Mladá fronta. 2017.

V Plzni 31.08.2020